Datum	Vår beteckning
2022-06-16	4114/2021

SÖKANDE

PTC Therapeutics International Limited
3 Grand Canal Plaza, Grand Canal Street Upper
Dublin 4, D04 EE70

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Translarna, granulat för oral suspension, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN M.M.

Translarna ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Subventionen är tidsbegränsad till den 30 juni 2022.

PTC Therapeutics International Limited (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Translarna	Granulat till oral suspension	125 mg	30 dospåsar	407747	28 869,00
Translarna	Granulat till oral suspension	250 mg	30 dospåsar	515244	57 738,00
Translarna	Granulat till oral suspension	1000 mg	30 dospåsar	439045	230 952,00

UTREDNING I ÄRENDET

Translarna innehåller den aktiva substansen ataluren och är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen (nmDMD), hos rörliga patienter som är två år och äldre. Translarna är ett granulat för oral suspension och rekommenderad daglig dos är 40 mg per kg kroppsvikt.

Duchennes muskeldystrofi är en sällsynt sjukdom som karaktäriseras av tilltagande muskelsvaghet och tidig förlust av gångförmågan. Patienterna får med tiden behov av rullstol och ventilationsassistens. Sjukdomen är fortskridande och leder till för tidig död. Lunginflammationer, andningssvikt och hjärtsvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid Duchennes muskeldystrofi.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutade i april 2019 att Translarna skulle ingå i läkemedelsförmånerna (dnr 3046/2018) för nu aktuell indikation. Med hänsyn till de stora osäkerheter som bedömdes föreligga kring effekten av Translarna tidsbegränsades subventionsbeslutet till den 30 juni 2022 och förenades med villkor. Nuvarande subvention upphör således att gälla den 30 juni 2022. Företaget ansöker nu om att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna även efter den 30 juni 2022.

Det underlag företaget kommit in med till stöd för nu aktuell ansökan är i huvudsak samma underlag som i företagets tidigare ansökan (dnr 3046/2018).

De viktigaste studierna i företagets hälsoekonomiska analys är två randomiserade placebokontrollerade studier om 48 veckor vardera (fas III-studien 020 och fas IIb-studien 007, de pivotala studierna). Det primära effektmåttet var förändringen av den sträcka patienten kunde gå på sex minuter efter 48 veckors behandling (six minute walk distance, 6MWD) jämfört med placebo. De sekundära effektmåtten var bland annat olika funktionstester som utförs på tid. Studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat vad gäller det primära effektmåttet. Resultat för både det primära och de sekundära effektmåtten uppvisar numeriska trender till fördel för Translarna.

Företaget har även kommit in med en metaanalys baserad på sammanslagna data från studierna 020 och 007. Resultatet av företagets metaanalys vad gäller 6MWD visade en

statistiskt signifikant effektskillnad på 21,2 meter mellan Translarna- och placeboarmen efter 48 veckors behandling.

Företaget redovisar även resultaten från en observationsstudie med registerdata på patienter behandlade med Translarna (studie 0250, STRIDE-registret) jämfört med ett sammanslaget dataset från studierna 007 och 020. Den årliga förändringen i 6MWD som rapporterats i studie 0250 (-37,1 meter) var jämförbar med försämringen för patienter behandlade med Translarna i det sammanslagna datasetet från studierna 020 och 007 (-36,2 meter).

Företaget har under utredningen även kompletterat sitt underlag med en konferensposter där opublicerade data från en senare uppföljning av observationsstudien 0250 (datumet för datauttag: 31 januari 2021) jämförs med matchade kontroller från en longitudinell naturalförloppsstudie (CINRG DNHS) (Mercuri m.fl. 2021). Skillnaden i mediantid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-armen och naturalförloppet var i postern 5,4 år. Resultatet var statistiskt signifikant. Vid 50 procent förlust av gångförmåga låg dock bortfallet i Translarna-armen på cirka 96 procent.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför Translarna i tillägg till så kallad bästa tillgängliga vård (vilken innefattar behandling med glukokortikoider och annan stödjande symptomatisk behandling) med endast bästa tillgängliga vård. Detta eftersom Translarna inte är avsett för att ersätta befintlig terapi utan ska användas som tillägg till bästa tillgängliga vård.

Företagets hälsoekonomiska analys baseras i sin helhet på det underlag och de kliniska antaganden som användes i ärende dnr 3046/2018. Ansökt pris för Translarna är detsamma som idag fastställt AUP (apotekens utförsäljningspris). Företaget antar liksom tidigare att Translarna kan förlänga tid till förlust av gångförmåga med 7,1 år jämfört med inget tillägg till bästa tillgängliga vård. Effektantagandet baseras på förändring från baslinjen i 6MWD uppmätt efter 48 veckors behandling som ett surrogatmått för tid till förlust av gångförmåga. I likhet med tidigare ansökan utgår företaget från den metaanalys gjord med sammanslagna data från studierna 020 och 007 och antar att förändringen i 6MWD under studiernas 48 veckor är representativ för den årliga försämringen av patienternas gångförmåga över en livstid.

Företagets analys resulterar i högre livskvalitet, en längre överlevnad och lägre vårdrelaterade kostnader med Translarna i tillägg till bästa tillgängliga vård jämfört med endast bästa tillgängliga vård. I företagets grundscenario vinner patienterna som behandlas med Translarna 3,4 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs).

TLV har identifierat tre studier som publicerats sedan utredningen år 2019 där effekten av Translarna utvärderats, bland annat avseende tidpunkten för förlust av gångförmåga. TLV har tillfört dessa studier till ärendet.

I en av studierna (Mercuri m.fl. 2020) jämfördes data för Translarna från observations-studien 0250 (datumet för datauttag: 9 juli 2018) med matchade kontroller från naturalförloppsstudien CINRG DNHS. Resultaten visar att Translarna statistiskt signifikant förlänger mediantiden till förlust av gångförmåga med 3,5 år.

I en annan studie (McDonald m.fl. 2022) jämfördes data för Translarna från en öppen enarmad fas III-studie (studie 019) med matchade kontroller från naturalförloppsstudien

CINRG DNHS. Resultaten visar att Translarna statistiskt signifikant förlänger mediantiden till förlust av gångförmåga med 2,2 år.

Den tredje studien (Michael m.fl. 2021) var en observationsstudie utan kontrollarm där samtliga patienter med nmDMD som behandlades med Translarna och som följdes upp på Drottning Silvias barn- och ungdomsjukhus i Göteborg sedan 2008 inkluderades. Medianåldern vid insättning av Translarna var 8,4 år och medianåldern vid förlust av gångförmågan var hos dessa patienter 13,2 år. Den totala behandlingstiden fram till förlust av gångförmåga var cirka 6,3 år.

Inom ramen för den tidigare utredningen av Translarna (dnr 3046/2018) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som medförde att kostnaden för användning av Translarna minskade. Denna sidoöverenskommelse upphörde att gälla den 30 april 2022. TLV:s bedömning av kostnaden för användning av Translarna baseras därmed i aktuellt ärende på fastställt AUP.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och att inköps- och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att Duchennes muskeldystrofi är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad eftersom patienterna drabbas av allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död.

Translarna är inte avsett att ersätta befintlig terapi utan används som tillägg till bästa tillgängliga vård. TLV bedömer därför att ingen tilläggsbehandling utöver bästa tillgängliga vård är det relevanta jämförelsealternativet.

Förlust av gångförmåga representerar en viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patientens livskvalitet negativt. Tillgängligt kliniskt underlag visar att Translarna har en positiv påverkan på muskelfunktionen i form av förlängd tid med gångförmåga. Behandling med Translarna kan därmed innebära att patienterna under en längre tidsperiod kan vara mindre beroende av anpassningar av hemmet, hjälpmedel och stöd i aktiviteter i dagliga livet. Förlorad gångförmåga förknippas dessutom med bland annat högre BMI, ökad risk för skolios, ventilationsassistans och död.

Vid TLV:s utvärdering av Translarna år 2019 fanns inget tillgängligt kliniskt underlag med direkt uppmätta resultat för effektmåttet tid till förlust av gångförmåga. Detta är det enda effektmåttet i företagets hälsoekonomiska analys och därmed avgörande för både kostnader och antalet vunna QALYs. Då det inte fanns ytterligare tillgängligt underlag att utgå från vid det beslutstillfället accepterade TLV företagets extrapolering av tid till förlorad gångförmåga utifrån försämringstakt i 6MWD efter 48 veckors behandling. Detta ledde till att TLV, i likhet med företaget, antog att behandling med Translarna fördröjer förlusten av gångförmåga med 7,1 år i genomsnitt. TLV bedömde att det fanns mycket stora osäkerheter gällande den kliniska effekten av Translarna, främst kopplade till företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga. TLV beslutade därför om en tidsbegränsad subvention.

I nuvarande ärende använder företaget återigen förändring från baslinjen i 6MWD uppmätt efter 48 veckors behandling som ett surrogatmått för tid till förlust av gångförmåga. TLV bedömer, i likhet med tidigare utvärdering av Translarna, att företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga med Translarna är behäftad med stor osäkerhet.

Samtliga nya studier, både de studier TLV tillfört ärendet och den poster företaget kompletterat sin ansökan med, visar på mindre skillnad i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet än vad som antogs i det tidigare ärendet. Detta tyder på att företagets extrapoleringsmetod överskattar effekten av Translarna. Mot bakgrund av dessa nya data bedömer TLV att företagets antagande om 7,1 år i tid till förlust av gångförmåga inte längre är rimligt.

TLV bedömer att den publicerade artikeln av Mercuri m.fl. är den tillgängliga datakälla avseende skillnad i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet som är behäftad med minst osäkerhet. Resultaten från denna studie visar att Translarna statistiskt signifikant förlänger mediantiden till förlust av gångförmåga med 3,5 år. TLV bedömer att det är rimligt att i den hälsoekonomiska analysen utgå från detta effektestimat.

TLV:s bedömning är därmed att effektstorleken avseende tid till förlust av gångförmåga är mindre än vad som antogs vid beslutstillfället år 2019. Samtidigt anser TLV att evidensgraden för att det finns en kliniskt meningsfull effekt av Translarna idag är högre till följd av de nya studierna. Osäkerheterna kring effekten av Translarna bedöms därmed ha minskat jämfört med de osäkerheter som förelåg vid beslutstillfället år 2019.

I TLV:s hälsoekonomiska analys justeras antagandet om tid till förlust av gångförmågan med Translarna ned till 3,5 år, vilket medför att kostnaden per vunnet QALY är högre i TLV:s än i

företagets grundscenario. Patienter som behandlas med Translarna vinner i TLV:s grundscenario färre QALYs (1,94) och genererar högre vårdkostnader, jämfört med företagets grundscenario. Detta beror främst på att gångförmågan bibehålls kortare tid i analysen. Förlust av gångförmåga är förknippad med en ökad risk för vissa övriga sjukdomstillstånd såsom skolios och behov av ventilationsassistens, vilket i sin tur är förknippat med högre kostnader och lägre livskvalitet.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor (AUP).

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården. Med hänsyn tagen till behovs- och solidaritetsprincipen tillämpar TLV sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd.

Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. TLV instämmer i det resonemang som förs i Prioriteringscentrums rapport i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87) där det argumenteras för att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. Detta kan innebära att TLV i vissa fall kan acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för läkemedel vid sällsynta tillstånd än för läkemedel som används för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna. Även om en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

Kostnaden per vunnet QALY för Translarna är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Translarna inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Upplysning
Translarna ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med tidsbegränsad subvention till den 30 juni 2022 (dnr 3046/2018). Detta avslagsbeslut (dnr 4114/2021) påverkar inte det nu gällande tidsbegränsade beslutet utan innebär att Translarna således inte kommer att ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 juli 2022.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och

läkemedelschefen Maria Landgren. Ärendet har föredragits av enhetschefen Maria Johansson.

Staffan Bengtsson

Maria Johansson

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.