TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Translarna (ataluren)

Utvärderad indikation

Translarna är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre. Närvaron av en nonsensmutation i dystrofingenen ska fastställas genom genetisk testning.

Förslag till beslut

Avslag

Diarienummer: 4114/2021
Datum för nämndmöte: 2022-06-16
Punkt enligt föredragningslista: 11

Översikt

Produkten	
Varumärke	Translarna
Aktiv substans	ataluren
ATC-kod	M09AX03
Beredningsform	Granulat till oral suspension
Företag	PTC Therapeutics International Limited
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-06-25
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Duchennes muskeldystrofi orsakat av en nonsens-mutation i dystrofingenen
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen tilläggsbehandling utöver bästa tillgängliga vård
Antal patienter i Sverige	15 patienter (år 2021)[1]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	*[----------](AIP)*[2]
Terapiområdets omsättning per år	Totala omsättningen år 2021 uppgick till [----------]3.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Translarna	125 mg	30 dospåsar	28 869,00	29 492,63
Translarna	250 mg	30 dospåsar	57 738,00	58 784,25
Translarna	1000 mg	30 dospåsar	230 952,00	231 998,20

[1] Antal patienter som behandlats med Translarna under 2021. Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel, 2022-02-28. Statistikdatabasen innehåller uppgifter om läkemedel som hämtats ut mot recept på apotek. Receptfria läkemedel eller läkemedel som ges direkt till patienten på till exempel sjukhus ingår inte.
[2] Baseras på företagets tidigare inskickade underlag inom ramen för ärende dnr 3046/2018.
[3] AUP exkl. moms. Baseras på ATC-kod M09AX03.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Olof Danielsson, överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 4114/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Translarna (ataluren) är ett särläkemedel avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, ett tillstånd som har mycket hög svårighetsgrad och där behandlingsalternativ saknas.
- 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, främst kopplade till företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga, tidsbegränsades subventionsbeslutet till den 30 juni 2022 och förenades dessutom med villkor.
- Mot bakgrund av att den tidsbegränsade subventionen upphör att gälla den 30 juni 2022 ansöker företaget nu återigen om att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna.
- Företagets ansökta pris för Translarna är detsamma som fastställt AUP.
- Företagets hälsoekonomiska analys baseras i sin helhet på det underlag och de kliniska antaganden som användes i tidigare utredningen dnr 3046/2018. Företaget antar att Translarna kan förlänga tid till förlust av gångförmåga med 7,1 år jämfört med inget tillägg till bästa tillgängliga vård. Detta resulterar i högre livskvalitet, en längre överlevnad och lägre vårdrelaterade kostnader jämfört med endast bästa tillgängliga vård.
- I företagets grundscenario vinner patienterna som behandlas med Translarna 3,4 QALYs. Kostnaden per vunnet QALY uppgår i företagets grundscenario till [----------].
- Inom ramen för detta ärende har TLV beaktat nya tillgängliga data gällande den kliniska effekten med Translarna. Det nya kliniska underlaget visar på mindre skillnad i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet än det som antogs i det tidigare ärendet. Detta har medfört att antagandet om fördröjning av tid till förlust av gångförmåga med Translarna i den hälsokonomiska analysen har justerats ned till 3,5 år. Den nya och lägre skattningen av Translarnas effekt leder till att antalet vunna QALYs med Translarna i TLV:s grundscenario nu är lägre jämfört med det senaste beslutstillfället om subvention (1,9 QALYs, tidigare 3,4 QALYs).
- Inom ramen för möjligheten till överläggning har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Kostnaden för användning av Translarna baseras därmed i aktuellt ärende på fastställt AUP.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor (AUP). Kostnaden per vunnet QALY för Translarna är högre än vad som tidigare bedömts vara 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.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 3

2.1 Duchennes muskeldystrofi 3
2.2 Läkemedlet 3
2.3 Behandling och svårighetsgrad 4
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 5

3 Hälsoekonomi 16

3.1 Effektmått 17
3.2 Kostnader och resursutnyttjande 23

4 Resultat 26

4.1 Företagets grundscenario 26
4.2 TLV:s grundscenario 27
4.3 Budgetpåverkan 28
4.4 Samlad bedömning av resultaten 28

5 Subvention och prisnivåer i andra länder 29

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 29
5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 29

6 Regler och praxis 30

6.1 Den etiska plattformen 30
6.2 Författningstext m.m. 30

7 Sammanvägning 31

8 Referenser 34

Bilagor 35

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 35
Bilaga 2 - Företagets känslighetsanalyser 36

1 Bakgrund

Translarna, som innehåller substansen ataluren, är ett läkemedel avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, en sällsynt sjukdom som har mycket hög svårighetsgrad och där behandlingsalternativ saknas. Translarna är avsett för de patienter som fortfarande kan gå.

Translarna fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen år 2014. Godkännandet är villkorat, vilket innebär att företaget är skyldiga att lämna in ytterligare klinisk evidens för läkemedlet till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för att bekräfta dess effekt och säkerhet.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutade i april 2019 att Translarna skulle ingå i läkemedelsförmånerna för nu aktuell indikation (dnr 3046/2018). Trepartsöverläggningar ägde rum mellan företaget och regionerna och en sidoöverenskommelse som medförde att kostnaden för användning av Translarna minskade tecknades. Sidoöverenskommelsen gällde ursprungligen till den 30 april 2021, men förlängdes till den 30 april 2022. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beräknades, med beaktande av innehållet i en sidoöverenskommelse, till cirka 1,45 miljoner kronor för behandling av patienter som har bibehållen gångförmåga med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård. TLV bedömde att det var rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för Translarna än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta eftersom det saknas andra behandlingsalternativ för Duchennes muskeldystrofi och för att antalet patienter aktuella för behandling med Translarna är mycket få. Vidare bedömde TLV att kostnaderna ökar markant om Translarna används efter att patienten förlorat gångförmågan, det vill säga utanför den godkända indikationen. Detta ledde till att TLV begränsade subventionen till: *Subventioneras endast för patienter med Duchennes muskeldystrofi som har bibehållen gångförmåga*.

Med hänsyn till de osäkerheter som bedömdes föreligga kring effekten av Translarna tidsbegränsades subventionsbeslutet till den 30 juni 2022. Beslutet förenades även med villkor som innebar att företaget senast den 31 december 2021 skulle inkomma med ytterligare kliniska studiedata[4] samt med uppgifter som visade att begränsningen följts, det vill säga information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga. På grund av förseningar gällande studierna har företaget inte inkommit med ytterligare klinisk studiedata utan endast med ett utlåtande där de hävdar att samtliga patienter som behandlas med Translarna inom förmånerna har bibehållen gångförmåga.

Ett tidsbegränsat beslut medför att beslutet upphör att gälla vid en viss tidpunkt. För att subventionen ska fortsätta att gälla krävs därför ett nytt beslut. Företaget ansöker därför nu återigen om subvention för Translarna.

Det underlag företaget kommit in med i nu aktuell ansökan är identiskt med det som företaget kom in med till stöd för sin ansökan med dnr 3046/2018.

Trepartsöverläggningar i det aktuella ärendet

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen), har TLV, regionerna och företaget haft trepartsöverläggningar.

Trepartsöverläggningar kan resultera i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom en sidoöverenskommelse åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av läkemedlen till regionerna. Sidoöverenskommelsen kan tillföras TLV:s ärende och utgör då en del av beslutsunderlaget.

[4] Resultat från studie 041 som utförs på begäran av EMA samt resultat från en matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE (The National Institute for Health and Care Excellence).

Regionerna och företaget är avtalsparter i en sidoöverenskommelse. TLV är inte avtalspart. TLV:s roll är att skapa de praktiska förutsättningarna så att överläggningen kan äga rum inom ramen för handläggningen av ärendet.

Företaget och regionerna har vid de trepartsöverläggningar som ägt rum inom ramen för detta ärende inte nått en överenskommelse vilket betyder att inget nytt avtal tecknats för Translarna. Kostnaden för användning av Translarna baseras därmed i aktuellt ärende på fastställt AUP.

2 Medicinskt underlag

2.1 Duchennes muskeldystrofi

Duchennes muskeldystrofi är en sällsynt sjukdom som kännetecknas av muskeldegeneration (nedbrytning av muskler) och muskelatrofi (muskelförtvining) [1]. Sjukdomen orsakas av mutationer som leder till brist på eller nedsatt funktion av proteinet dystrofin, vars funktion är att stabilisera muskelceller. Genen för dystrofin finns på X-kromosomen, vilket gör att nästan bara pojkar drabbas av sjukdomen[5].

Duchennes muskeldystrofi medför en fortskridande muskelsvaghet. Patienter med Duchennes muskeldystrofi förlorar vanligtvis gångförmågan före tolv års ålder och utvecklar andnings- och/eller hjärtkomplikationer under de sena tonåren. Medellivslängden är idag cirka 30 till 35 år. Lunginflammationer, andningssvikt och hjärtsvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid Duchennes muskeldystrofi.

Duchennes muskeldystrofi är obotlig, kronisk och progredierande. Sjukdomen medför allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död.

Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen Duchennes muskeldystrofi. Det totala antalet personer med sjukdomen är okänt, men förekomsten beräknas till cirka 3,5 per 100 000 invånare (sju per 100 000 manliga invånare) [1]. Den punktmutation som Translarna är indicerad för (nonsensmutation, nmDMD) drabbar 13 procent av patienterna. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsdatabas behandlades 15 patienter med Translarna under 2021[6].

För en mer detaljerad beskrivning av sjukdomen hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Translarna, dnr 3046/2018.

2.2 Läkemedlet

Translarna innehåller substansen ataluren. Läkemedlet klassificerades som särläkemedel i maj 2005 och fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen i juli 2014 (EMEA/H/C/002720). Godkännandet var villkorat, vilket innebar ett krav på ytterligare effekt- och säkerhetsdata från den vid godkännandet pågående fas tre studien 020 (se avsnitt 2.4.1). Studien 020 avslutades under hösten 2015. EMA utvärderade studien och kom med ett nytt beslut i november 2016. Detta beslut innebar ett nytt villkorat godkännande med krav på en ny klinisk placebokontrollerad studie på 18 månader och därefter 18 månaders oblindad behandling (studie 041). Studieresultaten skulle rapporteras till EMA senast i september 2021. EMA har nyligen beviljat en förlängd tidsfrist för företaget att inkomma med villkorat evidens till september 2022 mot bakgrund av att studien blivit försenad.

I augusti 2018 utökades indikationen till att gälla från 2 års ålder istället för från 5 års ålder baserat på en farmakokinetik- och säkerhetsstudie på barn från 2 års ålder till yngre än 5 år (fas II-studie 030, NCT02819557, se TLV:s beslutsunderlag dnr 3046/2018).

2.2.1 Indikation

Translarna är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre.

Närvaron av en nonsensmutation i dystrofingenen ska fastställas genom genetisk testning.

---

[5] Män har en X-kromosom och en Y-kromosom vilket innebär att de drabbas av sjukdomen om de ärver en X-kromosom som bär på den förändrade genen. Kvinnor har två X-kromosomer och har därför en extra kopia som kan kompensera för den förändrade genen.

[6] Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel, 2022-02-28. Statistikdatabasen innehåller uppgifter om läkemedel som hämtats ut mot recept på apotek. Receptfria läkemedel eller läkemedel som ges direkt till patienten på till exempel sjukhus ingår inte.

2.2.2 Verkningsmekanism

Duchennes muskeldystrofi kan orsakas av många olika genetiska avvikelser. Translarna ges till patienter vars sjukdom är en följd av vissa defekter (så kallade nonsensmutationer) i dystrofingenen som i förtid avbryter produktionen av normalt dystrofinprotein, vilket leder till ett förkortat dystrofinprotein som inte fungerar som det ska. Translarna verkar genom att låta den proteinskapande apparaten i cellerna, så kallade ribosomer, gå förbi dystrofingendefekten (det påverkar avläsningen av budbärar-RNA, mRNA), så att muskelcellerna kan producera ett fungerande dystrofinprotein.

2.2.3 Dosering/administrering

Translarna, granulat för oral suspension, ska administreras oralt varje dag i tre doser.

Den första dosen ska tas på morgonen, den andra dosen mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Rekommenderade doseringsintervall är sex timmar mellan doserna på morgonen och mitt på dagen, sex timmar mellan doserna mitt på dagen och kvällen, och tolv timmar mellan dosen på kvällen och den första dosen nästa dag.

Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg kroppsvikt på morgonen, 10 mg/kg kroppsvikt mitt på dagen, och 20 mg/kg kroppsvikt på kvällen (för en total daglig dos på 40 mg/kg kroppsvikt).

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av Duchennes muskeldystrofi i Sverige.

Av Socialstyrelsens kunskapsdatabas om Duchennes muskeldystrofi [1] framgår att Translarna har i kliniska studier visats ha positiv effekt på muskelfunktion och är i Sverige tillgängligt för patienter med nmDMD, från och med två års ålder och fram till dess att gångförmågan går förlorad. Vidare framgår det att den enda tillgängliga läkemedelsbehandlingen för patienter med nmDMD är, förutom Translarna, perorala glukokortikoider (prednisolon, deflazakort off-label[7]). Långtidsuppföljningar har visat på positiva effekter av glukokortikoidbehandling i form av att tiden med gångförmåga förlängs med upp till tre år, eventuellt mer, att skoliosutvecklingen minskar, att andningsfunktionen behålls och att det eventuellt också ger ett skydd mot att utveckla kardiomyopati. Alla patienter kan dock inte behandlas med glukokortikoider på grund av biverkningar.

Utöver kortikosteroidbehandling och Translarna behandlas patienter med nmDMD med en rad interventioner. Bästa tillgängliga vård innefattar även sjukgymnastik och andra habiliteringsinsatser, tekniska hjälpmedel (exempelvis ryggkorsett, stödförband), lågintensiv fysisk aktivitet, kirurgi (förlängning av hälsena, operation vid skolios), farmakologisk behandling av mag-tarmproblem samt hjärt-kärlsjukdom, vaccinering mot lunginfektioner (kikhosta, pneumokocker, influensa), specialpedagogik, psykologiskt stöd och personlig assistans. Vissa biverkningar av kortikosteroidbehandlingen kan också kräva behandling. Till exempel kan risken för frakturer i ryggkotor öka vid behandling med glukokortikoider, vilket kan kräva behandling med bisfosfonater.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har angett bästa tillgängliga vård som jämförelsealternativ och detta innefattar behandling med glukokortikoider och annan stödjande symptomatisk behandling.

TLV:s bedömning: Translarna är inte avsett för att ersätta någon befintlig terapi utan används som tillägg till bästa tillgängliga vård, inklusive glukokortikosteroidbehandling för de patienter som tolererar detta.

[7] Deflazacort fick FDA-godkännande för DMD 2016.

TLV har därför i utredningen av Translarna med dnr 3046/2018 bedömt att ingen tilläggsbehandling utöver bästa tillgängliga vård är det relevanta jämförelsealternativet. TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömning.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Duchennes muskeldystrofi medför allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död. Sjukdomen är obotlig, kronisk och progredierande. Eftersom det saknas annan behandling för de patienter som skulle kunna behandlas med Translarna är behovet av behandlingsalternativ för dessa patienter stort.

TLV har i utredningen av Translarna med dnr 3046/2018 bedömt att Duchennes muskeldystrofi är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömning.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Tidigare inskickat underlag

Det kliniska underlaget företaget kommit in med i nu aktuell ansökan är identiskt med det som företaget kom in med till stöd för föregående ansökan, dnr 3046/2018. Företaget motiverar detta med att det inte finns något nytt kliniskt underlag att delge TLV.

I den tidigare ansökan för Translarna ingick ett flertal kliniska studier där Translarna (ataluren) utvärderats vid behandling av pojkar, två år gamla eller äldre, med Duchennes muskeldystrofi orsakad av en nonsensmutation i dystrofingenen (nmDMD). De viktigaste studierna för företagets hälsoekonomiska analys var två placebokontrollerade studier om 48 veckor vardera (fas III-studien 020 och fas IIb-studien 007, de pivotala studierna) [2, 3]. Dessa studier sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning av de pivotala kliniska studierna 007 och 020

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
007 (Fas IIb) (NCT00592553) [2]	Randomiserad placebokontrollerad dubbelblindad studie på 48 veckor	2 olika doser av ataluren, 40 resp. 80 mg/kg per dag*, jämfördes med placebo	174 pojkar 5 år eller äldre, 6MWD vid baslinjen ≥75 m. Placebo n=57, ataluren 40 mg/kg n=57, ataluren 80 mg/kg n=60	Förändring i gångförmåga (6MWD) från baslinjen efter 48 veckor behandling Δ ataluren 40 mg/kg versus placebo = 31,3 m, post hoc p = 0,056
020 (Fas III) (NCT01826487) [3]	Randomiserad placebokontrollerad dubbelblindad studie på 48 veckor	Ataluren 40 mg/kg per dag jämfördes med placebo	228 pojkar 7–16 år som behandlats med glukokortikoider ≥6 månader, 6MWD vid baslinjen ≥150 m och ≤80% av förväntat värde baserat på ålder och längd. Placebo n=114, ataluren 40 mg/kg n=114	Förändring i gångförmåga (6MWD) från baslinjen efter 48 veckor behandling Δ ataluren versus placebo = 13,0 m, p = 0,213

6MWD, uppmätt sträcka som patienten kan gå på sex minuter (6-minute walk distance). *40 mg/kg kroppsvikt är den godkända doseringen av ataluren.

De pivotala studierna 007 och 020

Studierna 007 och 020 var två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblindade studier på 48 veckor vardera. För att inkluderas i studie 007 behövde patienterna kunna gå åtminstone 75 meter utan behov av hjälpmedel under ett sex minuters gångtest (six minute walk test) vid screening. Randomiseringen var stratifierad utifrån ålder (under eller över 9 år), behandling med glukokortikoider (ja eller nej) samt gångfunktion vid studiens start (6MWD ≥350 m respektive <350 m). För att inkluderas i studie 020 behövde patienterna kunna gå åtminstone 150 meter under sex minuter vid screening, med ett baslinjevärde på maximalt 80 procent av förväntad 6MWD utifrån patientens ålder och längd. Endast patienter som behandlats med glukokortikoider i minst sex månader inkluderades. Randomiseringen stratifierades utifrån ålder (under eller över 9 år), tid på behandling med glukokortikoider (mer eller mindre än 12 månader) samt gångfunktion vid studiens start (6MWD ≥350 m respektive <350 m). Det viktigaste effektmåttet i de kliniska studierna var förändringen av den sträcka patienten kunde gå på sex minuter efter 48 veckors behandling (six minute walk distance, 6MWD).

Patienterna som behandlades med ataluren 40 mg/kg i studien 007 hade en genomsnittlig ålder vid behandlingsstart på 8,8 år. I studien 020 var den genomsnittliga ålder vid behandlingsstart 9,0 år. I båda studierna visades behandling med ataluren leda till att gångförmågan försämrades i mindre grad än med placebo (6MWD), dock var skillnaden mellan behandlingsarmarna inte statistiskt signifikant (se tabell 1 ovan). Positiva trender till fördel för ataluren noterades även för funktionstester som utgjorde sekundära utfallsmått (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid att springa/gå 10 meter med mera) En positiv trend noterades också för ataluren jämfört med placebo avseende livskvalitet (PedsQL[8]).

Metaanalys med data från studierna 007 och 020

Vidare ingick i det kliniska underlaget för den tidigare ansökan en metaanalys baserad på sammanslagna data från de pivotala studierna 020 (ITT-populationen) och 007 (endast patienter från studie 007 som behandlades med den godkända doseringen 40 mg/kg/dag eller med placebo, och som uppfyllde inklusionskriterierna i studie 020[9], inkluderades i analysen). Resultatet av företagets metaanalys vad gäller 6MWD visade en statistiskt signifikant effektskillnad på 21,2 meter mellan Translarna- och placeboarmen efter 48 veckors behandling. Även andra funktionstester som mättes på tid (tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid att springa/gå 10 meter) analyserades. Också för dessa effektmått visades atalurengruppen ha en mindre försämring än placebogruppen. Effektskillnaden mellan Translarna- och placeboarmen var för samtliga funktionstester statistiskt signifikant.

Studie 025o (STRIDE), Real World Evidence

Studie 025o är en pågående prospektiv observationsstudie som baseras på data från patienter med nmDMD behandlade med ataluren vilka inkluderats i ett internationellt register (STRIDE-registret, Strategic targeting of registries and international database of excellency). Krav på att genomföra studie 025o är ett av de villkor som ställts vid Translarnas godkännande. Företaget ska årligen rapportera interimsresultaten till EMA:s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Slutrapporten ska redovisas i oktober 2025. Studien har ingen kontrollarm. Inklusion av patienter påbörjades i mars 2015. Patienterna ska följas i åtminstone fem år från att de inkluderats i studien. Data samlas in på ett prospektivt, systematisk sätt vid rutinbesök hos läkare vilka förväntas ske med tre till sex månaders intervall. Effektparametrar som ingår är bland annat förlust av gångförmåga, 6MWD, funktionstester som mäts på tid (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid

[8] PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory, är ett hälsorelaterat livskvalitetsinstrument som innefattar enkäter för olika åldersgrupper och även föräldraenkäter.
[9] Patienter mellan sju och 16 års ålder, med baslinjevärden för 6MWD på minst 150 meter, med ≤80 procent av förväntad 6MWD utifrån patientens ålder och längd och som behandlats med glukokortikoider i minst sex månader.

att springa/gå 10 meter), North Star ambulatory assessment (NSAA)[10], funktion hos övre extremiteter (PUL)[11], hjärtfunktion, lungfunktion mätt med spirometri och livskvalitet. Det primära effektmåttet är incidens av biverkningar vid rutinanvändning av läkemedlet.

Företaget kom vid utredningen 2019 in med 3-års interimsdata (cut-off för datauttag: 9 juli 2018) för effektmåtten 6MWD och funktionstesterna som mättes på tid. Cirka 30 procent av patienterna som ingick i studien hade tidigare deltagit i kliniska studier med ataluren. Mediantiden på behandling med ataluren i studie 0250 var vid denna cut-off 597 dagar (denna behandlingstid inkluderar inte eventuellt tidigare behandling i klinisk studie). Analyserna av förändring i effekt som företaget inkommit med inkluderade alla patienter som fått åtminstone en dos av ataluren och som hade minst två tillfällen för datainsamling.

Företaget redovisade 2019 även resultaten från studie 0250 (endast patienter med minst ett år mellan första och sista mätningen redovisas, n=56) jämfört med ett poolat dataset från studie 007 och 020 (ataluren, n=170; placebo, n=169). Patienterna i studie 0250 var något äldre än patienterna i det sammanslagna datasetet 007/020 (medelålder 10,85 år i studie 0250 och 8,76–8,87 år för respektive behandlingsgrupp i det sammanslagna datasetet 007/020). Cirka 90 procent av patienterna från studierna 020 och 007 som inkluderades i det sammanslagna datasetet behandlades med glukokortikoider, och motsvarande siffra i studie 0250 var 81,6 procent.

Vid baslinjen var gångförmågan utifrån 6MWD jämförbar i studie 0250 och i det sammanslagna datasetet 007/020 (Tabell 2). 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).

Tabell 2. Årlig förändring i 6MWD

Effektmått		Studie 025o (STRIDE) Ataluren (n=56)*	Sammanslaget dataset 007/020 Ataluren (n=170)**	Sammanslaget dataset 007/020 Placebo (n=169)**
6MWD vid baslinjen	Medel	364,9 m	360,3 m	359,8 m
	Median (range)	379,5 m (64, 553)	373,3 m (75, 525)	368,5 m (0, 533)
Årlig förändring i 6MWD[1]	Medel	-37,1 m	-36,2 m	-52,2 m
	Median (range)	-18,3 m (-288 till +97)	-27,2 m (-320 till +138)	-24,4 m (-388 till +237)

* Endast patienter med minst ett år mellan första och sista mätningen redovisas.
** Uppföljning på 48 veckor.

Notera att vid TLV:s utvärdering av Translarna år 2019 fanns det inget tillgängligt kliniskt underlag där effektmåttet tid till förlust av gångförmåga, det enda effektmåttet i företagets hälsoekonomiska analys (se avsnitt 3.1.1), utvärderats.

För en mer detaljerad beskrivning av tidigare redovisat kliniskt underlag hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Translarna, dnr 2922/2017 och dnr 3046/2018.

[10] NSAA, North Star ambulatory assessment, är ett validerat funktionstest som används för att mäta funktionella motoriska förmågor hos barn med DMD som har bibehållen gångförmåga. Metoden inkluderar 17 delar/ aktiviteter. Aktiviteterna graderas enligt följande: 2 - "Normal", ingen uppenbar funktionspåverkan; 1 – Funktionsnedsättning, dock uppnås mål oberoende av fysisk assistans från annan; 0 - Kan inte självständigt uppnå mål.
[11] PUL, performance of upper limb test, är ett funktionstest specifikt utvecklat för barn med DMD och som är avsett för att utvärdera muskelfunktion i övre extremiteter. Metoden inkluderar 22 delar/ aktiviteter som kan delas in i tre områden: axlar, armbågar och distala extremitetsdelar.

2.4.2 Nytt kliniskt underlag

TLV har identifierat tre studier som publicerats sedan utredningen år 2019 där effekten av Translarna utvärderats, bland annat avseende tidpunkten för förlust av gångförmåga utvärderats: Mercuri m.fl. 2020, McDonald m.fl. 2022, Michael m.fl. 2021. Eftersom det nu finns tillgängliga data på effekten av ataluren på tid till förlust av gångförmåga har TLV lagt dessa studier till ärendet.

Även företaget har under utredningens gång kompletterat sitt underlag med en poster av Mercuri m.fl. 2021 där data från ett senare datauttag än det som publicerades av Mercuri m.fl. 2020 presenteras.

Det nya kliniska underlaget beskrivs nedan.

Mercuri m.fl. 2020 (publicerad artikel)

Under år 2020 publicerade Mercuri m.fl. en artikel där kompletterande data för ataluren från observationsstudien 0250 (STRIDE-registret, cut-off för datauttag: 9 juli 2018) jämförs med matchade kontroller från en longitudinell naturalförloppsstudie (CINRG DNHS)[12] bland annat avseende tid till förlust av gångförmåga [4]. TLV har tillfört denna studie till ärendet.

Metod

Relevanta skillnader avseende viktiga kliniska kovariater finns mellan patienterna i STRIDE-registret och den totala populationen i CINRG DNHS (exempelvis avseende glukokortikoidanvändning).

Matchningen (s.k. propensity score matching) utfördes för att identifiera patienter i CINRG DNHS som var jämförbara med patienter i STRIDE-registret enligt följande prediktorer för sjukdomsprogression: ålder vid debut av första kliniska symtom, ålder vid första glukokortikoidanvändning, varaktighet av deflazacort-användning och varaktighet av annan glukokortikoidanvändning. En logistisk regressionsmodell användes med dessa kovariater för att skapa ett benägenhetspoäng (eng. propensity score) för varje enskild patient. För den första patienten i STRIDE-registret valdes sedan som matchande kontroll den patient från CINRG DNHS med närmast benägenhetspoäng (baserat på det absoluta värdet av skillnaden mellan deras benägenhetspoäng; s.k. närmaste granne-matchning, eng. nearest neighbour approach). Matchade patienter var då inte längre tillgängliga för ytterligare matchning. Denna procedur upprepades för alla patienter från STRIDE-registret för en s.k. one-to-one-matchning.

I både STRIDE-registret och CINRG DNHS bedömdes patienterna ha förlorat gångförmågan från och med den tidpunkt där de började behöva heltidsanvändning av rullstol (självrapportering). Kaplan-Meier metoden och Cox regression användes för att uppskatta åldersfördelning vid förlust av gångförmåga (birth-to-event).

Det primära syftet med studien var att uppskatta åldersfördelningen vid förlust av gångförmåga (birth-to-event) bland patienter i STRIDE-registret och matchade CINRG DNHS-patienter.

Resultat

Matchningen resulterade i 181 patienter i varje behandlingsarm. Medianuppföljningstid för de ataluren-behandlade patienterna var 88 veckor. Medianuppföljningstid för de matchade kontrollerna var 259 veckor.

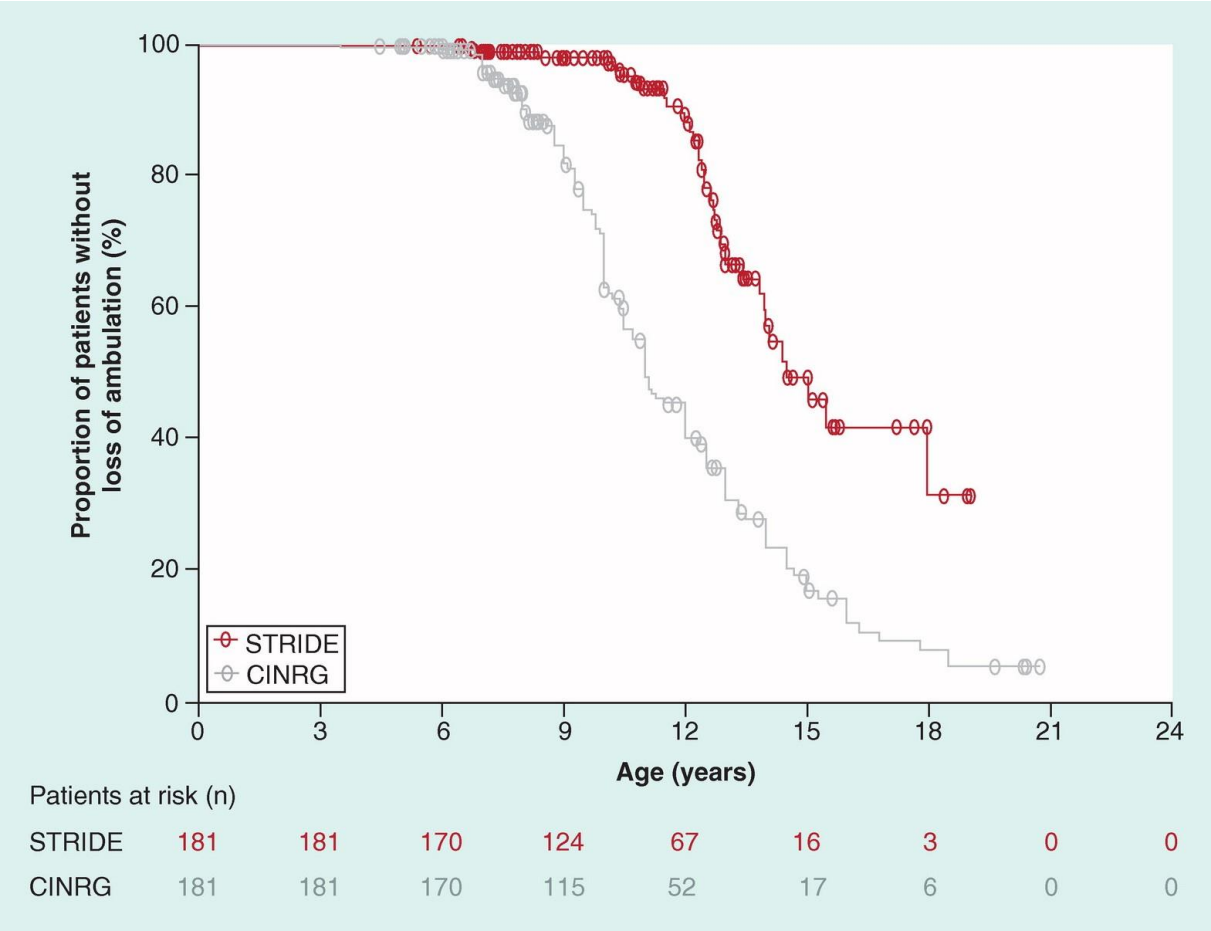
[12] Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne Natural History Study (DNHS) är den största prospektiva multicenter naturalförloppsstudien hittills av Duchennes muskeldystrofi (NCT00468832). Mellan 2006 och 2016 registrerades i studien 440 patienter med DMD, mellan två och 28 års ålder. Medianuppföljningstid i CINRG DNHS var cirka fem år.

Ataluren-behandlade patienter hade en genomsnittlig ålder vid behandlingsstart på 9,14 år. Medianbehandlingstiden var vid denna cut-off cirka 90 veckor (denna behandlingstid inkluderar inte eventuellt tidigare behandling i klinisk studie).

Genomsnittlig ålder vid första användning av glukokortikoider var i den matchade populationen 6,9 år. Den totala behandlingstiden med glukokortikoider var hos dessa patienter ungefär 140 veckor i genomsnitt.

Resultaten från denna studie visar att patienter behandlade med ataluren har en statistisk signifikant längre tid till förlust av gångförmåga jämfört med matchade kontroller (p<0,0001), se figur 1. Medianåldern vid förlust av gångförmågan var 14,5 år för de patienter som behandlades med ataluren och 11,0 år hos matchade kontroller vilket resulterar i en förlängd tid till förlust av gångförmåga av 3,5 år.

Ett hundra fyrtiofem av de 181 ataluren-behandlade patienterna (80,1 procent) och 69 av de 181 matchade kontrollerna (38,1 procent) hade bibehållen gångförmåga vid cut off för datauttaget. Notera dock att åldern vid sista utvärderingen var högre för den matchade populationen i CINRG DHNS än för patienterna från STRIDE-registret, i linje med den längre uppföljningstiden för patienterna i CINRG DHNS.



Figur 1. Ålder vid förlust av gångförmågan, Mercuri m.fl. [4].

Mercuri m.fl. 2021 (poster)

Företaget har kompletterat den aktuella subventionsansökan med en poster från Mercuri m.fl. där data från ett senare datauttag från STRIDE (cut-off för datauttag: 31 januari 2021) jämfördes mot matchade kontroller från CINRG DNHS [5].

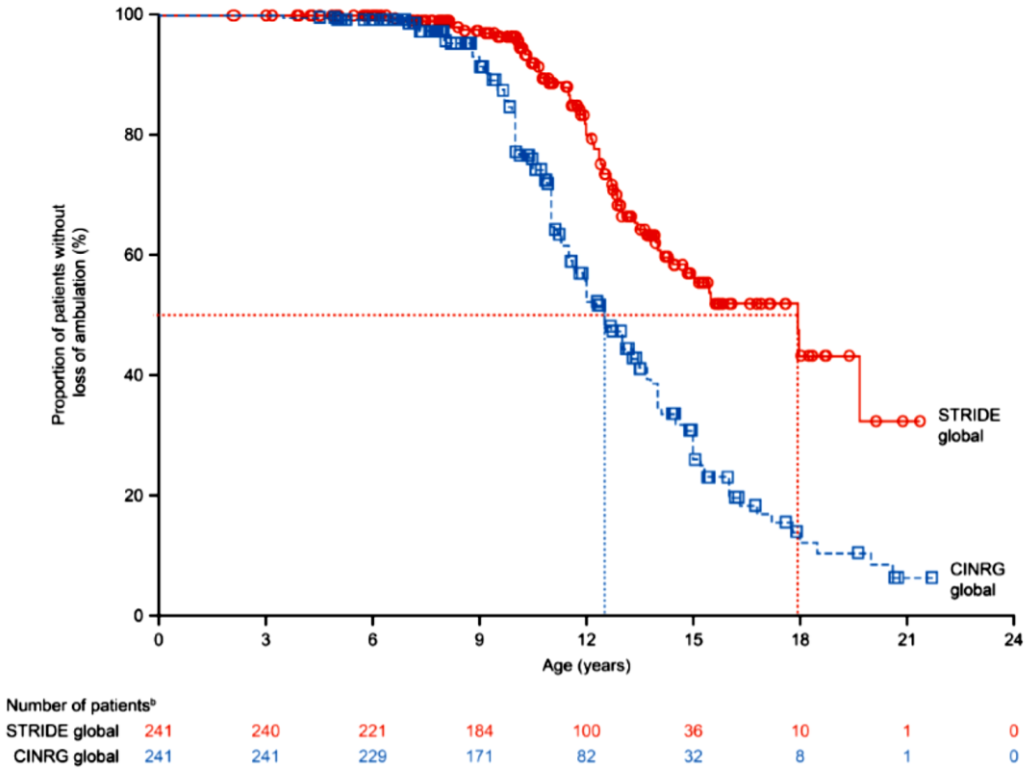
Metod
Matchningen utfördes enligt samma metod och enligt samma prediktorer för sjukdomsprogression som i Mercuri m.fl. 2020 (se metodbeskrivningen ovan).

Resultat
Matchningen resulterade i 241 patienter i varje behandlingsarm[13]. Av redovisad poster framgår inte uppgifter angående medianuppföljningstid i ataluren- respektive den matchade kontrollarmen.

Ataluren-behandlade patienter hade en genomsnittlig ålder vid behandlingsstart på 9,05 år. Medianbehandlingstiden var vid denna cut-off cirka 194 veckor (As-treated population, n=286; av redovisad poster framgår inte information om behandlingstiden specifikt för patientgruppen som inkluderades i analysen).

Resultaten som presenteras i postern visar att att patienter behandlade med ataluren har en statistisk signifikant längre tid till förlust av gångförmåga jämfört med matchade kontroller (p<0,0001), se figur 2. Medianåldern vid förlust av gångförmågan var 17,9 år för de patienter som behandlades med ataluren och 12,5 år hos matchade kontroller vilket resulterar i en förlängd tid till förlust av gångförmåga av 5,4 år. Förlust av gångförmågan inträffade i atalurenarmen cirka 171 veckor efter behandlingsstart. Notera att vid 50 procent förlust av gångförmåga låg bortfallet i Translarna-armen på cirka 96 procent.

Ett hundra åttioen av de 241 ataluren-behandlade patienterna (75,1 procent) och 114 av de 241 matchade kontrollerna (47,3 procent) hade bibehållen gångförmåga vid cut-off för datauttaget.



Figur 2. Ålder vid förlust av gångförmågan, Mercuri m.fl. (poster) [5].

[13] I STRIDE-registret inkluderas löpande nya patienter, vilket förklarar att populationen i detta senare datauttag av STRIDE-registret är större än den som analyserades i den tidigare publicerade studien av Mercuri m.fl. (n=241 respektive 181).

McDonald m.fl. 2022
Under år 2022 publicerade McDonald m.fl. en artikel där data för ataluren från en öppen enarmad fas III-studie (studie 019) jämfördes med matchade kontroller från naturalförloppsstudien CINRG DNHS bland annat avseende tid till förlust av gångförmåga [6]. TLV har tillfört denna studie till ärendet.

Metod
Studie 019 var en 240 veckors uppföljningsstudie designad för att utvärdera långtidssäkerhet och tolerabilitet av ataluren hos patienter med nmDMD som tidigare deltagit i kliniska studier av ataluren. Studien hade ingen kontrollarm. Den största rekryteringspoolen för studie 019 bestod av patienter som hade genomfört den pivotala fas IIb-studien 007 (se avsnitt 2.4.1) och den efterföljande öppna förlängningsfasen (studie 007e, NCT00264888). Sekundära effektmått med studie 019 var ålder vid förlust av gångförmåga samt försämringen av lungfunktionen. Försämring av lungfunktionen utvärderades endast efter förlust av gångförmågan.

Matchningen mellan ataluren-behandlade patienter och kontroller utfördes enligt samma metod och enligt samma prediktorer för sjukdomsprogression som i Mercuri m.fl. Registrering av ålder vid debut av första kliniska symtom ingick dock inte i studiedesignen för studie 019. Som ett alternativ användes i analysen ålder vid diagnos som en proxy för ålder vid första kliniska symtom.

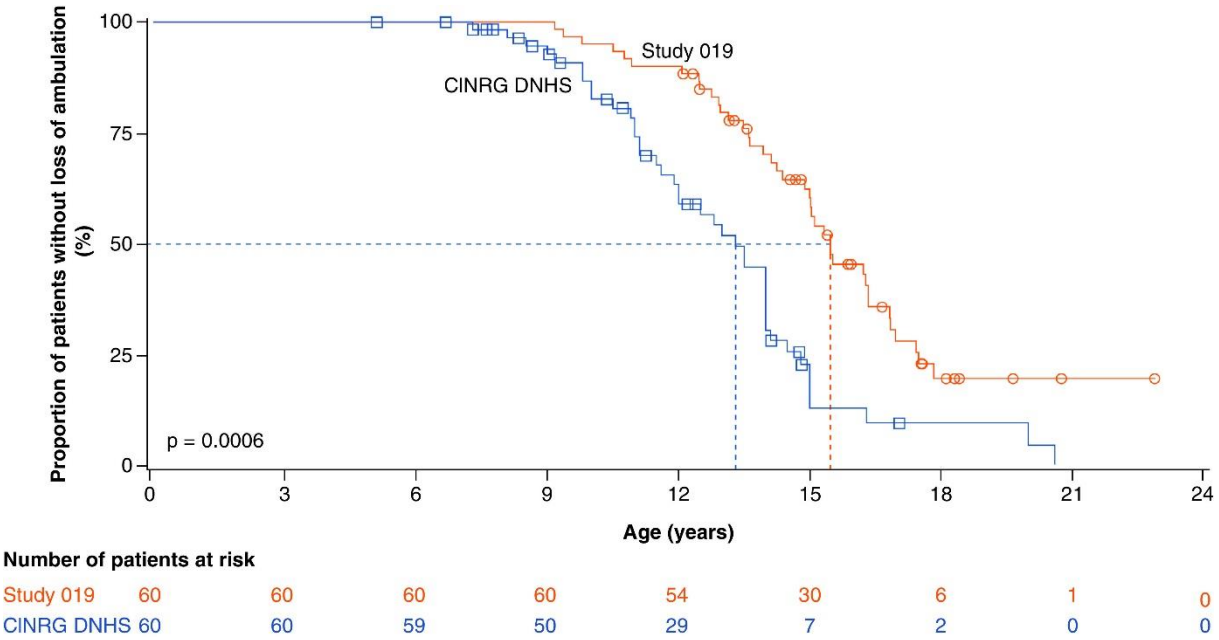
Till skillnad från Mercuri m.fl. var det i McDonald m.fl. endast patienter som hade förlorat gångförmågan under uppföljningsperioden som var berättigade att matchas och inkluderas i analysen.

Notera även att i studie 019 bedömdes patienterna ha förlorat gångförmågan om patienten vid två konsekutiva besök tog mer än 30 sekunder på sig att springa/gå tio meter. I CINRG DHS bedömdes patienterna ha förlorat gångförmågan från och med den tidpunkt där de börjat behöva heltidsanvändning av rullstol.

Resultat
Matchningen resulterade i 60 patienter i varje behandlingsarm.

Resultaten från studien av McDonald m.fl. visar att ataluren signifikant förlänger mediantiden till förlust av gångförmåga jämfört med matchade kontroller (p=0,0006), se figur 3. Medianålder vid förlust av gångförmåga var 15,5 år för de patienter som behandlades med ataluren och 13,3 år hos matchade kontroller vilket resulterar i en förlängd tid till förlust av gångförmåga av 2,2 år. Förlust av gångförmågan inträffade i ataluren-armen cirka 141 veckor efter behandlingsstart.

Genomsnittlig ålder vid inklusion i studie 019 var 12,8 år (As-treated population, n=94). Notera dock att patienter i studie 019 tidigare hade deltagit i kliniska studier för ataluren där de erhållit behandling med ataluren. I artikeln av McDonald m.fl. anges inte uppgifter om behandlingslängd innan inklusion i studie 019 och inte heller om ålder vid behandlingsstart.



Figur 3. Ålder vid förlust av gångförmågan, McDonald m.fl. [6].

Michael m.fl. 2021 (publicerad artikel, svenska data)

Under året 2021 publicerade Michael m.fl. en retrospektiv observationsstudie där data från samtliga patienter med nmDMD behandlade med ataluren och som följdes upp på Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg sedan 2008 presenteras [7]. TLV har tillfört denna studie till ärendet.

Metod

Från insättning av behandling med ataluren följdes alla patienter på ett prospektivt, systematiskt sätt, antingen som del av deras inklusion i en klinisk studie eller som en del av regelbundna uppföljningar i syfte att utvärdera behandlingseffekt och sjukdomsprogression. Uppföljningarna innefattade klinisk undersökning (inklusive komplett neurologisk undersökning) och fysioterapeutisk utvärdering (gångförmåga, PUL) var 24:e vecka. Från 2013 lades lungfunktionstester två gånger per år till uppföljningarna.

Syftet med denna studie var att följa upp patienternas sjukdomsfölopp med avseende på gångförmåga, PUL och lungfunktion (långtidsuppföljning). För studiens ändamål var data retrospektivt insamlade från patienternas medicinska journaler. Insamlade data inkluderade ålder vid symptomdebut, ålder för glukokortikoidstart och dosering, muskelbiopsi och genetiska resultat, samsjukligheter, andra mediciner, sjukhusinläggningar och antal infektioner per år.

Resultat

Totalt har elva ataluren-behandlade patienter med nmDMD identifierats. Medianålder vid insättning av ataluren var 8,4 år. Samtliga patienter behandlades även med glukokortikoider under hela uppföljningsperioden, med en stabil, korrekt dosering utifrån patientens vikt. Medianålder vid första användning av glukokortikoider var 4,0 år.

Sju av elva patienter förlorade gångförmågan under uppföljningsperioden. Medianålder vid förlust av gångförmågan var 13,2 år. De fyra patienter som hade bibehållen gångförmåga vid sista uppföljning hade då en medianålder på 14,2 år. Den kumulativa behandlingstiden för ataluren fram till förlust av gångförmåga, eller fram till sista uppföljningen för de patienter som hade bibehållen gångförmåga under hela uppföljningsperioden, var cirka 330 veckor (~6,3 år).

Biverkningar
Säkerhetsdata från de nya studierna visar på en liknande säkerhetsprofil som setts i de tidigare kliniska studierna.

TLV:s diskussion
Osäkerheter i företagets effektskattning
De placebokontrollerade kliniska studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat vad gäller det primära effektmåttet (6MWD). Resultat för både det primära och de sekundära effektmåtten efter 48 veckors behandling uppvisar dock numeriska trender till fördel för Translarna. Mot denna bakgrund bedömde TLV år 2019 att Translarna sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter och ett kliniskt värde men att ytterligare kliniska data behövs för en säkrare bedömning. Vid TLV:s utvärdering av Translarna år 2019 fanns dessutom inget tillgängligt kliniskt underlag med direkt uppmätta resultat för effektmåttet tid till förlust av gångförmåga. Detta är den parameter i företagets hälsoekonomiska analys som har störst påverkan både på kostnader och antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Då det inte fanns ytterligare tillgängligt underlag att utgå ifrån vid 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 skjuter fram förlusten av gångförmåga med 7,1 år i genomsnitt. Med hänsyn till de stora osäkerheterna gällande den kliniska effekten av Translarna, främst avseende tidpunkten för förlorad gångförmåga, tidsbegränsades beslutet och förenades dessutom med villkor.

Enligt subventionsvillkoret ålades företaget att inkomma med ytterligare kliniska data, nämligen resultat från studien 041 som utförs på begäran av EMA samt resultat från den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE. Resultaten från dessa studier för Translarna finns idag inte tillgängliga för TLV på grund av förseningar av dessa studier. TLV kan därför inte beakta dessa vid nu aktuell utvärdering av Translarna.

I likhet med tidigare ärende för Translarna använder företaget i nu aktuell ansökan förändring från baslinjen i 6MWD uppmätt efter 48 veckors behandling som ett surrogatmått[14] för tid till förlust av gångförmåga (se detaljerad beskrivning av företagets tillvägagångssätt i avsnitt 3.1.1). Företaget utgår liksom tidigare från den metaanalys baserad på 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. De stora osäkerheterna gällande företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga med Translarna kvarstår därmed.

Nya studier
Till skillnad från år 2019 finns det nu tillgängliga studier, även om de inte är randomiserade kontrollerade kliniska studier (RCTs), där effekten av Translarna avseende tidpunkten för förlust av gångförmågan direkt utvärderats. Samtliga nya studier visar på mindre skillnad i tid till förlust av gångförmåga än det som antogs i det tidigare ärendet och tyder på att företagets extrapoleringsmetod överskattar effekten av Translarna.

RCTs värderas generellt sett högst när man undersöker behandlingseffekter. Anledningen är att de ger större förutsättningar för att kontrollera för faktorer som inte har med själva interventionen att göra och vilka kan snedvrida resultaten. I likhet med tidigare ärende för Translarna så finns det dock inga direkt uppmätta resultat från RCTs avseende tid till förlust av gångförmåga. Detta är förståeligt med tanke på att visa sjukdomshändelser såsom förlust av gångförmåga inträffar flera år efter att behandlingen påbörjas. Långtidsobservationsstudier såsom studie 0250 (STRIDE-registret), där alla patienter följs på ett prospektivt, systematiskt

[14] Ett surrogatmått är ett effektmått som har ett samband med den effekt som är det egentliga slutmålet för en åtgärd och som i en klinisk prövning eller analys används som ersättare för denna.

sätt från insättning av behandling, har därmed ett viktigt värde då de ger information om läkemedlets behandlingseffekt och säkerhet över tid, och möjliggör utvärdering av händelser som inträffar senare i livet. En fördel med stora och bra kvalitetsregister som STRIDE är dessutom, i ljuset av sjukdomens sällsynthet, att det samlas in effekt- och säkerhetsdata från ett större patientantal än det som inkluderas i de pivotala randomiserade studierna. Detta kan bidra till bättre bedömning av läkemedelseffekt och säkerhet. Vidare kan registerdata ge viktig information om hur läkemedel fungerar hos en bredare patientgrupp än den som inkluderas i de pivotala studierna och därmed vara mer representativa för behandlingseffekten hos den patientpopulation som i klinisk praxis kommer att bli aktuell för behandlingen.

För att det ska vara möjligt att bedöma ett läkemedels behandlingseffekt i klinisk vardag behövs dock en kontrollgrupp som inte får läkemedlet. Först då går det att avgöra om uppmätta skillnader i utfall hos en behandlad patientgrupp beror på det använda läkemedlet eller på sjukdomens naturalförlopp. I STRIDE-registret saknas en sådan parallell kontrollgrupp. Mercuri m.fl. utförde därför en indirekt jämförelse mellan data från STRIDE-registret och data från naturalförloppsregistret CINRG DNHS. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras. Studien av Mercuri m.fl. var välgjord med adekvat metodologi och statistisk analys. För att eliminera bias och kompensera för skillnader mellan patienterna i STRIDE-registret och CINRG DNHS utfördes propensity score matchning. Detta resulterade i att patienterna som inkluderades i den indirekta jämförelsen var jämförbara avseende viktiga kliniskt relevanta kovariater, vilket bedöms reducera olikheterna mellan studierna och därmed minska osäkerheten i uppskattningarna som produceras med den indirekta jämförelsen. Resultaten från denna studie visar att ataluren signifikant förlänger mediantiden till förlust av gångförmåga med 3,5 år. Datasetet som analyseras är stort, vilket ökar säkerheten i estimatet.

Ett senare datauttag från samma studie med fler patienter och längre uppföljningstid (postern av Mercuri m.fl. 2021) stödjer den publicerade effektuppskattningen då den visar en trend till ytterligare fördröjning i tid till förlorad gångförmåga. Osäkerheterna i effektuppskattningen från postern är dock större än för data från den publicerade artikeln. Förutom att posterdata inte är referentgranskade så finns det stora osäkerheter i skattad effektmagnitud vid 50 procent förlust av gångförmåga på grund av stort databortfall.

Enligt företagets beräkningar kommer förlust av gångförmåga att inträffa i genomsnitt [---] år efter att patienterna påbörjat behandling med Translarna, när behandlingen påbörjas vid 8,5 års ålder. Svenska registerdata (Michael m.fl.) visar dock att förlust av gångförmågan inträffar ungefär 6,3 år efter behandlingsstart hos patienter som påbörjat behandling vid 8,4 års ålder. Medianålder vid förlust av gångförmåga var hos dessa patienter 13,2 år vilket är i linje med det som rapporterats i den publicerade artikeln av Mercuri m.fl. Data från artikeln Mercuri m.fl. är därmed troligen mer representativa än företagets extrapolering av hur effekten av Translarna på tidpunkten för förlust av gångförmåga ser ut i en svensk verklighet.

Studien av McDonald m.fl. har, i likhet med studien av Mercuri m.fl., fördelen att tidpunkten för förlust av gångförmågan mättes direkt. Dessutom var uppföljningstiden för patienterna som behandlades med Translarna i studien av McDonald m.fl. betydligt längre än uppföljningstiden i de pivotala studierna (240 veckor jämfört med 48 veckor).

Det finns dock stora osäkerheter kring de resultat som genereras från denna studie. Resultaten baseras på en indirekt jämförelse mellan data från en öppen klinisk studie och registerdata. Den strikt protokollstyrda experimentella situationen i studie 019 skiljde sig betydligt från det observationella studieprotokollet i CINRG DNHS. Därutöver skiljde sig definitionen av förlust av gångförmåga åt i studie 019 och CINRG DNHS. Det föreligger också en skillnad i definitionen av en av de prediktorer för sjukdomsprogression som använts för att matcha patienterna (ålder vid satt diagnos i studie 019 likställs med ålder vid symtomdebut i CINRG DNHS). Dessa metodologiska brister, och det faktum att det var ett lågt antal patienter

i varje behandlingsarm, medför stor osäkerhet i uppskattningen av effektfördelen gällande tid till förlust av gångförmåga för Translarna jämfört med naturalförloppet.

Dessutom är effektuppskattningen från McDonald m.fl. troligtvis mindre representativ för hur effekten av Translarna ser ut i en svensk verklighet. Endast patienter som hade förlorat gångförmågan under uppföljningsperioden var berättigade att matchas och inkluderas i analysen, så sannolikt hade dessa patienter en svårare sjukdom än vad som förväntas vid insättning av Translarna i klinisk praxis. Patienterna som inkluderades i studie 019 var också äldre än de patienter i Sverige som förväntas vara aktuella för behandling (genomsnittlig ålder vid inklusion i studie 019 var 12,8 år).

Kliniskt värde med behandling
Tillgängligt kliniskt underlag visar att Translarna har en positiv påverkan på muskelfunktionen i form av förlängd tid med gångförmåga. Förlust av gångförmåga representerar en viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patientens livskvalitet negativt. Behandling med Translarna kan 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.

TLV:s anlitade kliniska expert anger att om risken för biverkningar är låg kan ett halvårs förlängd gångförmåga vara värdefullt för patienten och att effekten som rapporterades i studierna av Mercuri m.fl. och McDonald m.fl. avseende förlängning av tid till förlust av gångförmåga är klinisk relevant.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med i tidigare ärende för Translarna, att företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga med Translarna är behäftad med stor osäkerhet.

Nya studier visar på mindre skillnad i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet än det som antogs i det tidigare ärendet vilket tyder på att företagets extrapoleringsmetod överskattar effekten av Translarna. TLV bedömer, mot bakgrund av dessa nya data, att det är relevant att revidera tid till förlust av gångförmåga som antas för Translarna.

TLV bedömer att den publicerade artikeln av Mercuri m.fl. är den tillgängliga datakälla avseende skillnad i tidpunkten för förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet som är behäftad med minst osäkerhet. Resultaten från denna studie visar att Translarna 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.

Även om TLV:s bedömning är att effektstorleken är mindre nu än vid beslutstillfället 2019 är själva evidensgraden nu högre för att det finns en kliniskt meningsfull effekt av Translarna. Osäkerheterna kring effekten av Translarna bedöms därmed ha minskat jämfört med de osäkerheter som förelåg vid beslutstillfället 2019.

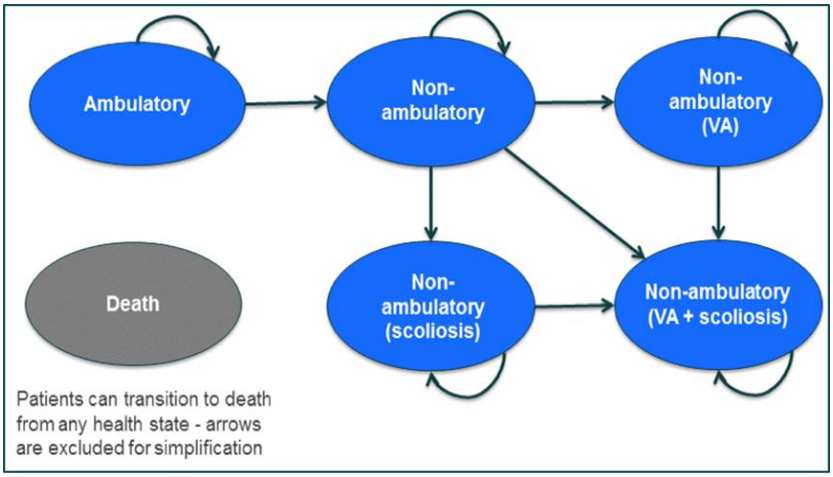
3 Hälsoekonomi

Företaget hänvisar till det senaste ärendet för Translarna (dnr 3046/2018) och tillför allt hälsoekonomiskt underlag till nuvarande ärende (dnr 4114/2021).

Modellstruktur

Den hälsoekonomiska analysen företaget inkommit med baseras på en markovmodell som följer patienter med nonsensmutation av Duchennes muskeldystrofi (nmDMD) som är i genomsnitt 11 år vid behandlingsstart. Företaget jämför Translarna som tillägg till bästa tillgängliga vård med enbart bästa tillgängliga vård. Den bästa tillgängliga vården omfattas av glukokortikoider samt farmakologisk behandling av följdsjukdomar till tillståndet, så som hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom, ortopediska besvär och gastrointestinala problem.

Patientens sjukdomsprogression modelleras genom olika hälsotillstånd som är förknippade med olika livskvalitetsvikter och vårdrelaterade kostnader, se figur 4. Alla patienter börjar i ett hälsotillstånd som återspeglar en bibehållen gångförmåga (Ambulatory). Alla patienter kommer efter en viss tid förlora gångförmågan och förflyttas till ett hälsotillstånd (Non-ambulatory) som förknippas med en risk för skolios, ventilationsassistans (VA) och förtida död. Patienten antas därmed inte ha en förhöjd risk att dö av Duchennes, drabbas av skolios eller behöva ventilationsassistans (jämfört med normalbefolkningen) så länge patienten har bibehållen gångförmåga.



Figur 4. Modellbeskrivning

Nyttan av Translarna visas genom att patienten har en bibehållen gångförmåga under en längre tid jämfört med endast bästa tillgängliga vård. Detta resulterar i en ökad livskvalitet, lägre vårdrelaterade kostnader och en något längre överlevnad jämfört med endast bästa tillgängliga vård. Varje cykel i analysen är [----------] och kostnader samt effekter har diskonterats med tre procent. Tidshorisonten är [----------].

TLV:s diskussion

Företagets hälsoekonomiska modell är förenklad men fångar övergripande händelser som förknippas med DMD.

Startåldern i företagets analys påverkar bland annat läkemedelskostnaderna eftersom doseringen är viktbaserad samt att den genomsnittliga behandlingslängden ändras. Sedan beslutstillfället 2019 har ytterligare patienter diagnosticerats med DMD och påbörjat behandling med Translarna. Det betyder att den genomsnittliga insättningsåldern har minskat. TLV ser det som rimligt att minska startåldern i analysen till 8,5 år för att närmare återspegla den svenska patientpopulationen, vilket 2019 antogs vara närmare 11 år. En lägre ålder på 8,5 stämmer även överens med den genomsnittliga åldern i de kliniska studier som bedöms vara relevanta.

TLV konstaterar att modellen inte möjliggör ett scenario för att återspegla en tidigare ålder för insättning med Translarna jämfört med 8,5 år. Företaget hävdar att nyttan med Translarna inte återspeglas korrekt eftersom analysen utvärderar kostnadseffektiviteten av att behandla en genomsnittlig patient där sjukdomen redan har progredierat, men har inte inkommit med kliniskt underlag som stöder detta. Det är därför osäkert om effekten av Translarna är bättre vid tidigare insättning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att en startålder på 8,5 år är rimlig att basera analysen på. TLV konstaterar att det utifrån företagets underlag inte är möjligt att bedöma nyttan med Translarna för patienter som är yngre än 8,5 år. TLV bedömer att det föreligger stora osäkerheter i vilken nytta Translarna kan ha när det används vid tidigare insättning innan sjukdomen har hunnit progrediera i en hög grad. Om en tidigare insättningsålder skulle leda till en bättre effekt på gångförmågan med Translarna bedömer TLV att det kan finnas en risk att effekten är underskattad.

3.1 Effektmått

Det enda effektmåttet som används för Translarna i den hälsoekonomiska analysen är en skattning av antalet år som behandlingen förlänger tiden till förlorad gångförmåga jämfört med endast bästa tillgängliga vård. Företaget antar att Translarna kan förlänga tiden till att gångförmågan förloras med 7,1 år.

Nyttan av att förlänga tiden till förlorad gångförmåga är i företagets grundscenario förknippat med en minskad risk för skolios, ventilationsassistans och förtida död, liksom en högre livskvalitet.

3.1.1 Klinisk effekt

Försämring i gångförmåga med endast bästa tillgängliga vård

Risken för försämring av gångförmågan hos de patienter som står på endast bästa tillgängliga vård baseras på [----------][8]. [----------] (figur 5).

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Andel patienter med bibehållen gångförmåga som används för patienter med endast bästa tillgängliga vård. Startåldern är 8,5 år i denna graf för att återspegla TLV:s grundscenario.

Fördröjning av tid till förlust av gångförmåga med Translarna

Företaget har skattat hur länge patienter med Translarna har en bibehållen gångförmåga genom att poola resultat av 6MWT från studie 020 och [--] patienter från studie 007 [----------] (se avsnitt 2.4.1).

Den genomsnittliga tidpunkten för förlust av gångförmågan med Translarna har tagits fram med följande tillvägagångssätt:

- [----------].
- [----------].
- [----------].

Tabell 3. Försämring i gångförmåga under studieperioden och omräknad till antalet år innan gångförmågan förloras

Subgrupp	Antalet meter meter som patienten kan gå kortare jämfört med baslinjen		
	Translarna	Placebo	Skillnad
[----------]	[---]	[---]	[---]
[----------]	[---]	[---]	[---]
[----------]	[---]	[---]	[---]
[----------]	[---]	[---]	[---]
Antal år tills gångförmågan förloras	[---]	[---]	*7,1 år*

Tabellen läses: [----------].

*[----------].

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. Försämring av 6MWD vid behandling med den godkända doseringen av Translarna (40 mg/kg/dag) utöver bästa tillgängliga vård (standardbehandling) eller med endast bästa tillgängliga vård – [----------].

För att skatta antalet år som gångförmågan kan förlängas med Translarna använder företaget skillnaden i antalet år innan gångförmågan har förlorats (7,1 år, tabell 3) för att förskjuta naturalförloppet [----------]. Den modellerade skattningen på antalet år som patienten har gångförmåga med Translarna och endast bästa tillgängliga vård visas i figuren nedan.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. Andel patienter med bibehållen gångförmåga för Translarna och endast bästa tillgängliga vård (standardbehandling) i företagets grundscenario.

Skolios och andningsassistans

När patienten har förlorat gångförmågan tillkommer en risk för skolios och andningsassistans. Den skolios som antas kunna drabba [----------]. Tiden tills när skolios eller andningsassistens drabbar patienten baseras på [----------]. [----------]. De åldersgrupper man utgick ifrån var [----------]. [----------]. Artikelförfattarna fann att det var statistiskt signifikanta skillnader mellan dessa grupper rörande både skolios, sett till risk att drabbas och svårighetsgrad, och lungfunktion. De patienter som förlorat gångförmågan senare drabbades i mindre utsträckning av skolios och hade lindrigare former av skolios, samt bättre lungfunktion.

Övergångssannolikheterna för skolios och andningsassistens i modellen baseras på [----------].

I studien av [----------]. [----------].

Överlevnad

I företagets grundscenario används [----------]. Företaget använder en åldersberoende skattning från en [----------] i företagets grundscenario [9]. [----------], då detta överensstämmer med svensk klinisk praxis. Studien presenterar även resultat för patienter som inte fått andningsassistens, [----------]. [----------].

Mortaliteten för patienter med DMD [----------][10]. [----------]. [----------]. Företaget drar därför slutsatsen att detta tyder på att den extrapolering de använder i sitt grundscenario är robust.

[----------]. [----------]. [----------].

TLV:s diskussion

Att sjukdomen är progressiv och att tidpunkten för förlorad gångförmåga är av betydelse för det fortsatta sjukdomsförloppet stöds av litteratur på naturalförloppet samt av studier där behandling med kortikosterioder utvärderats [11-14]. TLV anser med stöd av anlitad expert att det finns ett tydligt samband mellan tid till förlust av gångförmåga och risk för skolios, ventilationsassistnad samt förväntad överlevnad.

TLV bedömde vid förra beslutstillfället att det fanns stora osäkerheter i antagandet att Translarna kan fördröja tid till förlust av gångförmåga med 7,1 år. Detta främst mot bakgrund av att resultat av 6MWT användes som en proxy för att uppskatta när gångförmågan förlorats genom att [----------], samt flertalet andra antaganden som krävdes [----------].

Det är enligt TLV relevant att beakta nya data på tid till förslut av gångförmåga för Translarna som blivit tillgängligt efter det senaste beslutstillfället. Dessa data tyder på att TLV:s tidigare antaganden om Translarnas effekt i analysen var överskattad, se avsnitt klinisk effekt 2.4.2. TLV anser det som mest relevant att använda studien av Mercuri m.fl. för att uppskatta antalet år som Translarna kan förlänga tiden till förlorad gångförmåga (se avsnitt 2.4.2). I denna studie användes ett direkt utfallsmått på när gångförmågan förloras vilket förknippas med lägre osäkerheter jämfört med att använda företagets extrapoleringsmetod. TLV utgår från att Translarna kan förlänga tid till förlorad gångförmåga med 3,5 år i grundscenariot (från Mercuri m.fl.) och varierar antagandet i känslighetsanalyser. TLV understryker samtidigt att detta antagande är förknippat med osäkerheter. En aspekt som pekar på att antagandet skulle kunna vara något konservativt är att majoriteten av patienterna som behandlas med Translarna i studien inte hade förlorat gångförmågan vid studiens slut. Det är samtidigt viktigt att poängtera att uppföljningstiden i studien för patienter som behandlats med endast bästa tillgängliga vård

var markant längre jämfört med de som behandlats med Translarna (259 respektive 88 veckor), vilket bidrar till osäkerheter i effektskattningen.

TLV konstaterar att Translarnas effekt på fördröjd tid till skolios och ventilationsassistans har liten påverkan på resultatet. Detta beror på att andelen patienter som når dessa hälsostadier är mycket liten jämfört med den andel som antingen har bibehållen gångförmåga eller förlorat gångförmågan men inte drabbats av varken skolios eller behov av ventilationsassistans.

TLV:s bedömning: Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att Translarna kan förlänga tid till förlorad gångförmåga med 3,5 år jämfört med endast bästa tillgängliga vård i den hälsoekonomiska analysen. Det är rimligt att Translarna indirekt kan ge upphov till en viss överlevnadsvinst, men effektstorleken på överlevnad är mycket osäker.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter för patienten

Livskvalitetsvikter för hälsotillstånden är desamma som i det senaste ärendet för Translarna och baseras på en studie av [----------][15] som omfattade patienter med DMD. [----------]. [----------].

[----------]. Eftersom denna indelning inte helt motsvarar modellens indelning har företaget gjort följande antaganden:

- [----------].
- [----------].
- [----------].
- [----------].
- [----------].

Tabell 4. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt
Gångförmåga	[----]
Förlorad gångförmåga	[----]
Förlorad gångörmåga och ventilationsassistans (VA)	[----]
Förlorad gångfömåga och skolios	[----]
Förlorad gångförmåga, ventilationsassistans och skolios	[----]*

*Antagande

Livskvalitetsvikter för anhöriga

Företaget antar att [----------]. I studien av [----------]. [----------]. [----------]. [----------].

Tabell 5. Livskvalitetsförluster för anhöriga

Hälsotillstånd	[----------]	[----------]	[----------]
Gångförmåga	[----]	[----]	[----]
Förlorad gångförmåga	[----]	[----]	[----]
Förlorad gångörmåga och ventilationsassistans (VA)	[----]	[----]	[----]
Förlorad gångfömåga och skolios	[----]	[----]	[----]
Förlorad gångförmåga, ventilationsassistans och skolios	[----]	[----]	[----]

TLV:s diskussion

TLV anser att studien av [----------]. är relevant att utgå ifrån, men att det däremot är osäkra skattningar mot bakgrund av att livskvalitetsvikten endast uppmättes vid ett tillfälle.

För patienter som förlorat gångförmågan, har ventilationsassistans och skolios antar företaget att livskvaliten [----------]. [----------]. Företaget har inte kommit in med något underlag som motiverar detta antagande.

Däremot har skillnaden i livskvalitet för patienter som har gångförmåga jämfört med de som förlorat gångförmågan stor påverkan på resultatet. TLV varierar livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser i syfte att undersöka i vilken utsträckning olika livskvalitetsvikter påverkar resultaten.

Det är troligt att anhöriga till barn med DMD påverkas negativt av sjukdomen mot bakgrund av att sjukdomen försämrar barnets gångförmåga och överlevnad jämfört med normalbefolkningen. I studien av [----------]. Företagets tillvägagångssätt att applicera livskvalitetsförsluten för de olika hälsotillstånden är osäker eftersom

det inte finns data på skillnad i anhörigas livskvalitet som har barn som kan gå och de som har förlorat gångförmågan på grund av sjukdomen. TLV redovisar känslighetsanalyser där anhörigas livskvalitet inkluderas, men eftersom detta inte påverkar resultatet i den utsträckning att utfallet ändras har TLV inte utrett huruvida företagets antagande om livskvalitetsvikter för anhöriga är rimliga.

TLV:s bedömning: Gällande nyttodekrementet (livskvalitetsförlust) för skolios bedömer TLV att [----------] är relevant att göra, i avsaknad av svenska studier som mäter livskvalitet vid uppkomst av skolios. Detta stämmer också överens med företagets antagande om [----------]. Trots detta medför detta antagande osäkerheter i analysen, eftersom studien varifrån nyttodekrementet kommer inte är gjord på samma patientgrupp som utvärderas i den hälsoekonomiska modellen.

Gällande nyttodekrementet för ventilationsassistans bedömer TLV att företagets antagande kan vara rimligt utifrån det underlag företaget inkommit med.

TLV bedömer att det är sannolikt att sjukdomen har en stor påverkan på anhöriga men att det är osäkert hur mycket denna påverkan kan minskas med Translarna. Livskvalitetsförlust hos anhöriga bedöms därför som relevant att inkluderas i känslighetsanalyser men beaktas inte i grundscenariot. TLV har inte utrett företagets antaganden om anhörigas livskvalitet vidare eftersom det inte har någon stor påverkan på resultatet.

Sammantaget ser TLV ingen anledning att frångå de livskvalitetsvikter som användes i det senaste ärendet för Translarna (dnr 3046/2018).

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Dosering

Den rekommenderade dosen är 40 mg/kg per dag. Läkemedelskostnaden beror således på patientens vikt, vilken i sin tur beror på patientens ålder. Kostnaderna för läkemedlet i modellen är beräknade [----------].

Företaget utgår från att patientvikten vid behandlingsstart är [----] kg. Vikten har anpassats efter [----------] [16] [----------] patientpopulationen. Patienter får i enlighet med indikationen endast läkemedlet så länge de har gångförmåga.

Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart i företagets grundscenario är 11,15 år, vilket är samma ålder som TLV använde i det senaste ärendet för Translarna (dnr 3046/2018). Vikten i modellen är justerad för att återspegla den svenska patientpopulationen. Företaget antar att den maximala vikt som förekommer är cirka 52,5 kg. Företaget anser att detta är ett rimligt antagande eftersom patienter med DMD oftast väger mindre än den genomsnittliga befolkningen.

Kostnad per dag

Alla dospåsarna har samma kostnad per mg AIP, men när handelsmarginalen läggs till har de större dospåsarna en något lägre kostnad per mg. Val av dospåse är inget som påverkar kostnaden per vunnet QALY nämnvärt. I företagets analys används [----------].

För en patient som väger i genomsnitt 20 kilo uppgår läkemedelskostnaden per dag till cirka 5 900 kronor (AUP). För en patient som väger mellan 30 kilo och 50 kilo uppgår läkemedelskostnaden till mellan cirka 8 800 kronor och 15 600 kronor (AUP) per dag. Kostnaden per patient och år för de som väger mellan 20 och 50 kilo uppgår därmed till mellan cirka 2,1 och 5,7 miljoner kronor.

Tabell 6. Pris och läkemedelskostnad för Translarna

Namn	Styrka	Förpackning	AUP (SEK)	Kostnad per mg AUP (SEK)
Translarna	125 mg	30 dospåsar	29 492,63 kr	235,94 kr
Translarna	250 mg	30 dospåsar	58 784,25 kr	235,14 kr
Translarna	1000 mg	30 dospåsar	231 998,25 kr	232,00 kr

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inkluderat parametrar för resursanvändning som baseras på [----------]. Resursutgång per hälsostadium presenteras i tabell 7. Utöver det som presenteras i tabell 7 inkluderas även [----------]. Indirekta kostnader i analysen består av vårdnadshavares produktionsförlust.

Tabell 7. Resursåtgång per hälsostadium

Tabellen har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

En begränsning i analysen är att [----------]. Detta leder till [----------]. Denna skillnad bedöms dock vara försumbar.

Eftersom företaget inte inkommit med något nytt underlag i sin ansökan utan hänvisar till tidigare ärende där kostnaderna är hämtade ur [----------] är uppgifterna i analysen inte uppdaterade. Detta bidrar ytterligare till osäkerheter i resultatet, men bedöms inte påverka resultatet nämnvärt.

Under utredningen av det tidigare ärendet (dnr 3046/2018) har TLV tillfrågat två experter om en rimlighetsbedömning av företagets uppskattningar av resursuttnyttjande. En expert ansåg att resursåtgången var rimlig, medan den andra experten menade att inte alla patienter nyttjar vårdresurser i denna utsträckning. TLV ser ingen anledning att frångå tidigare skattningar av resursuttnyttjandet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaderna som inkluderas i modellen är rimliga. Kostnader och utnyttjande av de vårdresurser som inkluderas har en relativt låg påverkan på de resultaten i den hälsoekonomiska analysen.

Indirekta kostnader bedöms vara relevanta att inkludera i känslighetsanalyser.

4 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har inte resulterat i en sidoöverenskommelse.

Såväl företagets som TLV:s grundscenario redovisas därmed utan sidoöverenskommelse.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till [----------] (AUP) (se avsnitt 4.1).

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor (AUP) och redovisas i avsnitt 4.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 4.2.1.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Följande antaganden är centrala i företagets grundscenario:

- Translarna förlänger tid till förlorad gångförmåga med 7,1 år.
- Ålder vid behandlingsart är 11,15 år.
- Patienternas vikt antas inte överstiga 52,5 kg.
- Förekomst av ventilationsassistens [----------].
- Förekomsten av skolios [----------].
- [----------].
- Translarna antas medföra [----------].
- [----------].

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario

	Translarna	Bästa tillgängliga vård	Skillnad
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga kostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (LY)	[-------]	[-------]	[-------]
QALYs	[-----]	[-----]	3,40
Kostnad per vunnet QALY för Translarna			**[----------]**

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets har inte kommit in med uppdaterade känslighetsanalyser för den aktuella ansökan utan hänvisar till underlag från tidigare ansökningstillfälle (dnr 3046/2018).Företagets känslighetsanalyser redovisas i bilaga 2.

4.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor. Det är i huvudsak antagandet om en kortare fördröjning av tid till förlust av gångförmågan som innebär att kostnaden per vunnet QALY är högre än i företagets grundscenario.

TLV:s grundscenario skiljer sig jämfört med företagets grundscenario med följande antaganden:

- Translarna antas förlänga tid till förlorad gångförmåga med 3,5 år.
- Startålder för behandling är 8,5 år.

Tabell 9. Resultat i TLV:s grundcenario utan hänsyn till sidoöverenskommelse

	Translarna	Bästa tillgängliga vård	Skillnad
Läkemedelskostnader	[----------]	[----------]	26 681 189 kr
Vårdkostnader	[----------]	[----------]	- 4 476 165 kr
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	22 205 023 kr
Levnadsår	[---------]	[---------]	1,09
QALYs	[------]	[------]	1,94
Kostnad per vunnet QALY			**11 474 123 kr**

4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnader per vunnet QALY mellan cirka 8 och 15 miljoner kronor. Detta tyder på att resultatet i analysen är robust och kostnaden per vunnet QALY håller sig inom ett relativt snävt spann.

Störst påverkan på resultatet har, förutom effektantagandet, inkludering av anhörigas livskvalitet, där nyttodekrement för två anhöriga beaktas.

Tabell 10. Resultat TLV:s känslighetsanalyser

Antagande	Variation	Skillnad totala kostnader	Skillnad totala QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Grundscenario		[----------]	1,94	**11 474 123 kr**
Skillnad i tid till förlust av gångförmåga (3,5)	Företagets effektantagande (7,1)	[----------]	[-----]	**[----------] kr**
	McDonald m.fl. (2,2)	[----------]	[-----]	**15 314 486 kr**
	Mercuri m.fl. 2020 (5,4)	[----------]	[-----]	**9 480 316 kr**
Livskvalitet	Utan nyttodekrement för skolios	[----------]	[-----]	**10 717 651 kr**
	Utan nyttodekrement för ventilationsassistens	[----------]	[-----]	**12 433 828 kr**
	+10%	[----------]	[-----]	**10 431 022 kr**
	-10%	[----------]	[-----]	**12 749 026 kr**
	Anhörigas livskvalitet inkluderas (1 anhörig)	[----------]	[-----]	**9 297 862 kr**
	Anhörigas livskvalitet inkluderas (2 anhöriga)	[----------]	[-----]	**7 815 517 kr**
Extrapoleringsfunktion för tid till förlust av gångförmåga (lognormal)	Loglogistisk	[----------]	[-----]	**11 498 784 kr**
	Weibull	[----------]	[-----]	**10 380 457 kr**
	Gompertz	[----------]	[-----]	**9 782 227 kr**
Indirekta kostnader (inkluderas ej)	Indirekta kostnader inluderas	[----------]	[-----]	**9 421 202 kr**

Vårdkostnader	+10%	[----------]	[-----]	**11 450 103 kr**
	+20%	[----------]	[-----]	**11 426 088 kr**
	-10%	[----------]	[-----]	**11 498 134 kr**
	-20%	[----------]	[-----]	**11 522 149 kr**

4.2.2 Osäkerhet i resultaten

Antaganden om Translarnas effekt, det vill säga hur lång tid Translarna fördröjer förlust av gångförmågan, är av stor betydelse i den hälsoekonomiska analysen. TLV har utgått från det vetenskapliga underlag som finns tillgängligt och bedömer att den publicerade studien av Mercuri m.fl. är förknippad med minst osäkerheter (se avsnitt 2.4.2). Tillämpning av företagets effektantagande om 7,1 år i TLV:s grundscenario ger den lägsta kostnaden per vunnet QALY, 8,8 miljoner kronor, medan tillämpning av resultaten från McDonald m.fl. (2,2 år) ger en kostnad per vunnet QALY på strax över 15 miljoner kronor.

4.3 Budgetpåverkan

Enligt läkemedelsregistret har totalt [----] förpackningar av Translarna förskrivits år 2021, detta motsvarar en försäljning på cirka [----------].

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Inom ramen för detta ärende har TLV beaktat nya tillgängliga data avseende den kliniska effekten av Translarna. Detta har medfört att antagandet om förlängning av tid till förlust av gångförmåga med Translarna i den hälsokonomiska analysen har justerats ner jämfört med det senaste beslutstillfället om subvention (dnr 3046/2018). Detta betyder samtidigt att kostnaden per vunnet QALY är högre i TLV:s aktuella grundscenario.

Företagets och TLV:s analys utvärderar nyttan med Translarna för en genomsnittlig patient som är 11,15 respektive 8,5 år. Företaget har inte kommit in med en analys som möjliggör ytterligare utvärdering av nyttan stratifierat efter tidigare insättningsålder.

Företaget och regionerna har vid de trepartsöverläggningar som ägde rum inom ramen för det aktuella ärendet, dnr 4114/2021, inte nått en överenskommelse. Detta betyder att inget nytt avtal tecknats för Translarna och att kostnaden för användning av Translarna därmed baseras i aktuellt ärende på fastställt AUP.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor (AUP). Kostnaden per vunnet QALY för Translarna är avsevärt högre än vad som tidigare bedömts vara rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE har utvärderat ataluren och publicerade en rapport i juli 2016. Den hälsoekonomiska analys som NICE utvärderat överensstämmer i stora delar med den som TLV utvärderat. NICE landade i en QALY vinst på 2,39 till 8,56 beroende på hur effekten av behandlingen extrapolerades och om de antaganden som utvärderingsgruppen på NICE föredrog eller de som företaget föredrog användes. NICE beslutande kommitté ansåg att QALY vinsten var osäker och att den troligtvis landar mellan de båda utfallen.

Företaget har erbjudit ett sekretessbelagt lägre pris och utifrån denna kostnad har NICE rekommenderat ataluren som en möjlig behandling för patienter med nmDMD som är över 5 år, som kan gå och för vilka ett så kallad managed access agreement skrivits under. Detta innehåller start och stoppregler samt krav på att en utvärdering av hur väl läkemedlet fungerar ska göras. Rekommendationen gällande ataluren var giltig i 5 år från juli 2016 och under den tiden ska data samlas in från patienterna samt från en matchad kontrollgrupp som består av DMD patienter med andra mutationer som får bästa tillgängliga vård. Sedan datainsamlingen försenats har rekommendationen från NICE förlängts till att gälla till januari 2023.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 11. Företagets inkomna uppgifter om priser i andra länder

Tabellen har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

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. 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 mest relevanta jämförelsealternativet.

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 progredierande och leder till för tidig död. Lunginflammationer, andningssvikt och hjärtsvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid Duchennes muskeldystrofi. TLV bedömer att Duchennes muskeldystrofi är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad eftersom patienterna drabbas av allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död.

TLV beslutade i april 2019 att Translarna skulle ingå i läkemedelsförmånerna för nu aktuell indikation (dnr 3046/2018).

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 är därmed avgörande för både kostnader och antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Då det inte fanns ytterligare tillgängligt underlag att utgå ifrån vid 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 gångförmågan med 7,1 år i genomsnitt. TLV bedömde då att det fanns stora osäkerheter gällande den kliniska effekten av Translarna, främst kopplade till företagets effektskattning av tidpunkten för förlorad gångförmåga.

Med hänsyn till de stora osäkerheter som bedömdes föreligga kring effekten av Translarna tidsbegränsades subventionsbeslutet till den 30 juni 2022 och förenades med villkor. Företaget har därför ansökt om att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna även efter den 30 juni 2022.

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

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.

TLV har identifierat tre studier som publicerats sedan utredningen år 2019 där effekten av Translarna utvärderats, bland annat avseende tidpunkten för förlust av gångförmåga. Dessa studier har tillförts ärendet. I en av studierna (Mercuri m.fl. 2020) jämfördes data för Translarna från observationsstudien 0250 med matchade kontroller från en longitudinell naturalförloppsstudie (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 data från samtliga patienter med nmDMD behandlade med Translarna och som följdes upp på Drottning Silvias

barnsjukhus i Göteborg sedan 2008 presenteras. 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.

Företaget har under utredningen kompletterat sitt underlag med en poster där nyare data från observationsstudien 0250 jämförs med matchade kontroller från naturalförloppsstudien CINRG DNHS (Mercuri m.fl. 2021). Resultaten som presenteras i postern stödjer den publicerade effektuppskattningen då den visar en trend mot ytterligare fördröjning i tid till förlorad gångförmåga (skillnaden i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-armen och naturalförloppet var i postern 5,4 år).

De nya studierna visar på mindre skillnad i tid till förlust av gångförmåga mellan Translarna-behandlade patienter och naturalförloppet än vad som antogs i det tidigare ärendet, vilket 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 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.

Förlust av gångförmåga representerar en viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patientens livskvalitet negativt. Behandling med Translarna kan 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. Tillgängligt kliniskt underlag visar att Translarna har en positiv påverkan på muskelfunktionen i form av förlängd tid med gångförmåga. Även om TLV:s bedömning är att effektstorleken är mindre nu än vid beslutstillfället 2019 är själva evidensgraden nu högre för att det finns en kliniskt meningsfull effekt av Translarna. Osäkerheterna kring effekten av Translarna bedöms därmed ha minskat jämfört med de osäkerheter som förelåg vid beslutstillfället 2019.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför Translarna i tillägg till bästa tillgängliga vård med endast bästa tillgängliga vård. Företagets hälsoekonomiska analys baseras i sin helhet på det underlag och de kliniska antaganden som användes i ärende dnr 3046/2018. Priset för Translarna som används i den hälsoekonomiska analysen är detsamma som fastställt AUP. Företaget antar 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. Företaget utgår liksom tidigare från en metaanalys gjord med sammanslagna data från två pivotala studier (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 QALYs. Kostnaden per vunnet QALY uppgår i företagets grundscenario till cirka [----------] (AUP).

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 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.

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.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV i nu aktuellat ärendet haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 11,5 miljoner kronor (AUP). Kostnaden per vunnet QALY för Translarna är högre än vad som tidigare bedömts vara rimligt för den aktuella svårighetsgraden.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Translarna inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. TLV:s förslag till beslut är därmed avslag.

8 Referenser

[1] Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd, stöd i arbetet - Duchennes muskeldystrofi," 2021.

[2] K. Bushby *et al.*, "Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy," (in eng), *Muscle Nerve,* vol. 50, no. 4, pp. 477-87, Oct 2014, doi: 10.1002/mus.24332.

[3] C. M. McDonald *et al.*, "Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet,* vol. 390, no. 10101, pp. 1489-1498, Sep 23 2017, doi: 10.1016/s0140-6736(17)31611-2.

[4] E. Mercuri *et al.*, "Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study," (in eng), *J Comp Eff Res,* vol. 9, no. 5, pp. 341-360, 2020.

[5] M. E. *et al.*, "Age at loss of ambulation in patients with DMD from the STRIDE Registry and the CINRG Duchenne Natural History Study: a matched cohort analysis," Presented at the 26th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS) Virtual Congress, September 2021.

[6] C. M. McDonald *et al.*, "Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients," (in eng), *J Comp Eff Res,* vol. 11, no. 3, pp. 139-155, Feb 2022, doi: 10.2217/cer-2021-0196.

[7] E. Michael, K. Sofou, L. Wahlgren, A. K. Kroksmark, and M. Tulinius, "Long term treatment with ataluren-the Swedish experience," (in eng), *BMC Musculoskelet Disord,* vol. 22, no. 1, p. 837, Sep 30 2021, doi: 10.1186/s12891-021-04700-z.

[8] [----------].

[9] [----------].

[10] [----------].

[11] [----------].

[12] [----------].

[13] [----------].

[14] [----------].

[15] [----------].

[16] [----------].

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris 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.

Bilaga 2 - Företagets känslighetsanalyser

Företaget hänvisar till det underlag som skickats in inom ramen för den tidigare ansökan för Translarna (dnr 3046/2018). Eftersom företagets grundscenario såg annorlunda ut från nuvarande ansökan är känslighetsanalyserna inte relevanta för det aktuella grundscenariot. I tabell 12 nedan redovisas utvalda känslighetsanalyser från ärende 3045/2018.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser som skickades in i samband med ärende dnr 3046/2018

Känslighetsanalyser	Variation	Skillnad totala kostnader	Skillnader totala QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Företagets grundscenario		[----------]	[-----]	[----------]
Förskjutning av naturalförloppet för tid till förlust av gångförmåga (9 år)	7,1 år	[----------]	[-----]	[----------]
	11 år	[----------]	[-----]	[----------]
Livskvalitetsvikt för Translarna-armen i early ambulatory	[-----]	[----------]	[-----]	[----------]
	[-----]	[----------]	[-----]	[----------]
Livskvalitetsvikt för Translarna-armen i early ambulatory 9,3 Livskvalitetsvikt för komparator-armen i early ambulatory 0,62		[----------]	[-----]	[----------]