

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Cuprior (trientin- tetrahydroklorid)

## Utvärderad indikation

Cuprior är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn  $\geq 5$  år som är intoleranta mot D-penicillaminterapi.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Cuprior
Aktiv substans	trientin-tetrahydroklorid
ATC-kod	A16AX12
Beredningsform	Tablett
Företag	GMP Orphan
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-02-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Wilson's sjukdom
Sjukdomens svårighetsgrad	Obehandlad: Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Cufence och bästa understödjande behandling
Antal patienter i Sverige	Cirka 75
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] AIP, tidigast år [-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 31 miljoner kronor (AUP) år 2018 <sup>1</sup>

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cuprior	150 mg	72 tabletter	30 950,36	31 615,62

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Linnea Oldsberg (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

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

Kliniska experter: Kerstin Westermarck, adjungerad professor emerita, Akademiska sjukhuset Uppsala. Den kliniska 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: 1552/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<sup>1</sup> Baserat på data från E-hälsomyndigheten av licenspreparaten Syprine (trientin-dihydroklorid) och Univar B.V. (trientin-dihydroklorid).

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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 **Bifall**

- Wilsons sjukdom är en ärftlig sjukdom som beror på att koppar ansamlas i kroppen, framför allt i levern och hjärnan. Sjukdomen kan ge svår leverskada och svåra neurologiska eller psykiatriska symtom. Obehandlad leder sjukdomen till kronisk eller akut leversvikt eller död.
- Första linjens behandling för patienter med Wilsons sjukdom är D-penicillamin, som är ett licensläkemedel. Omkring 30 procent av alla patienter med Wilsons sjukdom är dock intoleranta mot D-penicillamin.
- Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) är det första godkända läkemedlet (september 2017) som är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn från fem års ålder som är intoleranta mot D-penicillaminterapi.
- Både trientin och D-penicillamin är så kallade kopparkelerare, de binder koppar i kroppens vävnader i ett komplex som därefter utsöndras i urinen.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter som är intoleranta mot D-penicillamin och som endast har bästa understödjande behandling att tillgå, är mycket hög.
- Behandling för patienter som är intoleranta mot D-penicillamin har fram tills att Cuprior blivit godkänt varit två andra trientin-baserade läkemedel som förskrivits på licens, Univar (trientin-dihydroklorid, numera under produktnamnet Cufence) och Syprine (trientin-hydroklorid). I och med att Cuprior fått marknadsgodkännande kommer licensförskrivning av Univar och Syprine att upphöra.
- Sedan juli 2019 är även Cufence (trientin-dihydroklorid) ett godkänt läkemedel med samma indikation som Cuprior.
- TLV bedömer att Cufence är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Cuprior.
- Cuprior har av EMA bedömts ha jämförbar effekt med referensprodukten Univar, som är samma läkemedel som Cufence. TLV finner ingen anledning att göra en annan bedömning.
- TLV har dock inte tidigare bedömt om kostnaden för behandling med Cufence är rimlig. Det går därmed inte att bedöma om kostnaden för behandling med Cuprior är rimlig genom en jämförelse med kostnaden för behandling med Cufence. TLV bedömer därför att bästa understödjande behandling är det relevanta jämförelsealternativet för Cuprior. Bästa understödjande behandling består av låg koppardiet, vitamin e och levertransplantation i de fall det är lämpligt.
- Den rekommenderade dosen för vuxna är 450 – 975 mg (3 till 6½ filmdragerade tabletter) per dag uppdelat på 2 till 4 doser. Motsvarande för barn < 5 år är 225 – 600 mg per dag (1½ till 4 filmdragerade tabletter) uppdelat på 2 till 4 doser.
- Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 72 tabletter på 30 950,36 kronor AIP vilket motsvarar 31 615,62 kronor AUP. Priset per tablett uppgår till 439 kronor (AUP). Läkemedelskostnaden per dag uppgår till mellan 660 och 2 850 kronor beroende på dosering. Behandlingen är kontinuerlig och livslång. Läkemedelskostnaden per år, baserat på ett genomsnitt av de rekommenderade doserna, uppgår till cirka 641 100 kronor.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför behandling med Cuprior med bästa understödjande behandling. Patienterna som behandlas med Cuprior har i analysen en lägre sannolikhet att behöva transplantera levern och en lägre

sannolikhet att dö på grund av sin sjukdom jämfört med patienterna som får bästa understödjande behandling.

- Analysen som jämför Cuprior med bästa understödjande behandling får ses som ett hypotetiskt scenario då dessa patienter har haft läkemedelsbehandling att tillgå via licensförskrivning under lika lång tid som levertransplantation har funnits (sedan 1980-talet).
- I företagens grundscenario för barn från fem år uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,3 miljoner kronor. I motsvarande scenario för vuxna uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,9 miljoner kronor. Båda resultaten är utan indirekta kostnader. Det som skiljer dessa två analyser ifrån varandra är den dos som används vilket påverkar de totala läkemedelskostnaderna.
- TLV bedömer att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet i analyserna på grund av flera antaganden som baseras på bristfälliga data. Substansen trientin har funnits länge i svensk klinisk praxis via licensförskrivning, vilket bidrar till den mycket höga osäkerheten i analysen. Det finns ingen data som visar hur en patient i dagsläget skulle behandlas om inte läkemedlet fanns tillgängligt. TLV har därför utfört flera scenarioanalyser och känslighetsanalyser.
- TLV justerar flera antaganden i företagens analys avseende vuxna och bedömer, baserat på det underlag som tillförts ärendet, att de bästa uppskattningarna av kostnaden per vunnet QALY, för behandling med Cuprior i jämförelse med bästa understödjande behandling, uppgår till runt 1,3 miljoner kronor. Patienter som behandlas med Cuprior vinner då mellan 6,5 och 8,5 QALYs i jämförelse med patienter som behandlas med bästa understödjande behandling.
- TLV bedömer att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cuprior än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att kostnaden för användning av Cuprior är rimlig och att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Cuprior ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas. Av 16 a § förmånslagen följer att beslutet om tillfällig subvention samtidigt upphör att gälla.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
2.1	Wilson's sjukdom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad .....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet .....	7
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>13</b>
3.1	Effektmått .....	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande .....	21
<b>4</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>26</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	26
4.2	TLV:s analyser .....	27
4.3	Budgetpåverkan .....	34
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	34
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>36</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder .....	36
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	36
<b>6</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>37</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	37
6.2	Författningstext m.m. ....	37
6.3	Praxis.....	37
<b>7</b>	<b>Synpunkter från externa parter</b> .....	<b>39</b>
7.1	Dialog med regionerna .....	39
<b>8</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>43</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>45</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	45
	Bilaga 2 - Företagets yttrande över TLV:s antaganden och analyser .....	46

# 1 Bakgrund

---

Cuprior innehåller substansen trientin som tidigare förskrivits på licens i Sverige.

I juni 2019 beviljades Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) tillfällig subvention enligt 16 a § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (dnr 1554/2019) eftersom läkemedlet ersätter användningen av licensläkemedlen Syprine (trientin-hydroklorid) och Univar (trientin-dihydroklorid). Det innebär att Cuprior endast subventioneras för patienter som vid beslutstillfället redan behandlades med Cuprior eller med ett licensläkemedel som ersätts av Cuprior. Ett beslut om tillfällig subvention gäller endast till dess ansökan enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. har prövats eller TLV beslutar annat.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Wilsons sjukdom

*Nedanstående medicinska sammanfattning är om ingen annan referens nämns hämtade i sin helhet från Socialstyrelsens beskrivning av Wilsons sjukdom [1].*

Wilsons sjukdom är en ärftlig sjukdom som kan ge svår leverskada med nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys), akut leversvikt och svåra neurologiska eller psykiatriska symtom. Symtomen kan förekomma var för sig eller i kombination och vara av varierande svårighetsgrad vid diagnosen. Prognosen är god om Wilsons sjukdom upptäcks och behandling inleds i tidigt skede. Om sjukdomen inte behandlas kommer symtomen förvärras och den leder slutligen till livshotande skador på lever och hjärna.

Wilsons sjukdom beror på avvikelser i en gen, ATP7B, som ansvarar för kroppens transport av koppar. Detta leder till en brist i kopparutsöndringen som gör att koppar lagras i kroppen. Kopparinlagringen vid Wilsons sjukdom sker först i levern, och när den är mättad även i andra organ, bland annat hjärnan.

När sjukdomen debuterar varierar men är vanligtvis i fem till 35-årsåldern enligt behandlingsriktlinjer från European Association for the Study of the Liver (EASL, [2]). Leversjukdom är debutsymtom hos 40 till 60 procent av patienterna, med allt från avvikande levervärden över typiska cirros-symtom till akut leversvikt, hemolys och njursvikt. Neurologiska och psykiatriska symtom uppstår generellt senare, men förekommer hos 30 till 40 procent av patienterna vid diagnos, ofta i kombination med leversymtom [3]. Även de neurologiska symtomen är varierande till både uttryck och svårighetsgrad. Vanligast är kramper, talsvårigheter, sväljsvårigheter, skakningar, onormal gång och kroppshållning samt koordinationssvårigheter. Många patienter har en kombination av dessa symtom [4]. De psykiatriska symtomen kan bestå av personlighetsförändringar, inlärningssvårigheter, olämpligt och aggressivt beteende, försämrad impulskontroll, depression och självmord.

Behandlingen har sedan åtminstone 1980-talet bestått av så kallade kopparkelerare, som binder koppar i kroppen och sedan utsöndras via urinen. Vid behandling med kopparkelerare förbättras omkring 90 procent av patienterna i sin leversjukdom [5]. Neurologiska symtom som uppstått innan läkemedelsbehandling satts in förbättras för vissa men kan kvarstå för andra.

Det har fram tills nyligen funnits två typer av kopparkelerare tillgängliga som licensprodukter, med de verksamma ämnena D-penicillamin respektive trientin. Två produkter innehållande trientin har nu fått godkännande från EMA; Cuprior och Cufence. Dessa har båda indikation för behandling av patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamintterapi. D-penicillamin är fortfarande ett licensläkemedel.

Om akut eller kronisk terminal leversvikt uppstår kan en levertransplantation genomföras. Eftersom proteinet ATP7B är verksamt i levern botas patienterna från sin grundsjukdom genom en levertransplantation, men neurologiska skador och psykiatriska symtom som uppstått innan transplantationen kan bestå.

Anlaget för sjukdomen är recessivt, vilket betyder att man behöver få ett anlag från mamman och ett från pappan för att sjukdomen ska utvecklas. Det finns flera hundra sådana recessiva anlag för sjukdomen, som är relativt jämnt spridda i populationen [2, 6]. Det betyder att det oftast är en kombination av två olika recessiva anlag som gör att sjukdomen utvecklas. Därför är det för det mesta inte möjligt att förutsäga vilka personer som kommer att drabbas innan symtom utvecklas. Syskon till en patient som utvecklar Wilsons sjukdom har dock 25 procents risk att själva utveckla Wilsons sjukdom, och dessa kan upptäckas genom genetisk screening. Omkring 10-15 procent av patienterna är symptomfria när de diagnostiseras [5, 7].

### **Antal patienter**

Sjukdomen förekommer i samma utsträckning i alla befolkningsgrupper världen över. Internationellt uppges att den finns hos cirka tre personer per 100 000 invånare, och antalet personer som insjuknar varje år beräknas till knappt 1 per miljon invånare. Det finns inga uppgifter om det exakta antalet personer med Wilsons sjukdom i Sverige, men man känner till cirka 75 personer. Sannolikt finns det fler som inte fått diagnosen [1]. Cirka 30 procent av dessa är intoleranta mot D-penicillamin, vilket betyder att Cupriors indikation omfattar cirka 20 till 25 patienter. Under åren 2015 till 2019 har mellan 40 och 52 personer per år hämtat ut Univar (det läkemedel innehållande trientin som tidigare har funnits tillgängligt genom licensförskrivning). Under 2018 har 22 patienter hämtat ut D-penicillamin.

## **2.2 Läkemedlet**

Den aktiva substansen består av trientin-tetrahydroklorid.

Cuprior fick marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen 5 september 2017 genom en central procedur.

### **2.2.1 Indikation**

Cuprior är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn  $\geq 5$  år som är intoleranta mot D-penicillaminoterapi.

### **2.2.2 Verkningsmekanism**

Trientin är en så kallad kopparkelerare, som binder koppar i ett vattenlösligt komplex som transporteras med blodet till njurarna och sedan utsöndras i urinen. Trientin kan även binda koppar i tarmarna och på så vis förhindra absorption av koppar.

### **2.2.3 Dosering/administrering**

*Nedan angivna dosering och administreringsinformation är enligt Cupriors produktresumé.*

Behandling bör endast påbörjas av specialiserad läkare med erfarenhet av Wilsons sjukdom.

De filmdragerade tablettorna ska sväljas tillsammans med vatten. Det är viktigt att Cuprior tas på tom mage, minst en timme innan måltider eller två timmar efter måltider och med minst en timmes mellanrum från andra läkemedel, föda eller mjölk.

### **Dosering**

Startdosen är vanligtvis den lägsta rekommenderade dosen och ökas sedan för att anpassas till patientens kliniska svar.



Den rekommenderade dosen för vuxna är 450 – 975 mg (3 till 6½ filmdragerade tabletter) per dag uppdelat på 2 till 4 doser.

Patienter som får Cuprior bör hållas under regelbunden medicinsk övervakning och de bör kontrolleras för symtom och förändringar i kopparhalter för att optimera dosen.

Målet med underhållsbehandling är att hålla halten av fritt koppar i serum inom godtagbara gränser. Det mest tillförlitliga indexet för att övervaka terapi är bestämningen av fritt koppar i serum, vilket beräknas genom skillnaden mellan total halt koppar och ceruloplasminbundet koppar (normala halter av fritt koppar i serum är vanligtvis 100 till 150 mikrogram/l).

De rekommenderade doserna av Cuprior uttrycks som mg av trientin-bas (det vill säga inte i mg av trientin-tetrahydroklorid). Absorptionen av trientin efter oralt intag är låg och varierar hos patienter med Wilsons sjukdom. När en patient byter från en annan beredningsform av trientin uppmanas till försiktighet eftersom doser uttryckta i trientin-bas möjligtvis inte motsvarar varandra (på grund av olika upptag som orsakas av de olika beredningsformerna, se vidare information under avsnitt 2.4.1).

### **Pediatrik population**

Startdosen inom pediatriken är lägre än för vuxna och beror på ålder och kroppsvikt.

*Barn ≥ 5 år:* Dosen är vanligtvis 225 – 600 mg per dag (1½ till 4 filmdragerade tabletter) uppdelat på 2 till 4 doser.

*Barn < 5 år:* Säkerhet och effekt för trientin för barn i åldern < 5 år har inte fastställts. Beredningsformen är inte lämplig för barn < 5 år.

## **2.3 Behandling och svårighetsgrad**

### **2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer**

*Nedanstående text är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens avsnitt om behandling av Wilsons sjukdom [1].*

Wilsons sjukdom kräver livslång läkemedelsbehandling oavsett ålder och symtom. Uppehåll med medicineringen resulterar alltid i att symtomen kommer tillbaka efter varierande lång tid (någon månad till något år) och slutligen i dödlig utgång om medicineringen inte återupptas i tid. Undantaget är personer som genomgått levertransplantation och därmed har ett ATP7B-protein som fungerar korrekt.

Behandlingen av Wilsons sjukdom består av läkemedelsbehandling med penicillamin eller trientin. Penicillamin är det preparat som använts längst, men behandlingen kompliceras ibland av allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner, påverkan på njurfunktionen och på bildningen av blodceller. Trientin har betydligt lindrigare biverkningar. Behandling med koppar-kellerare behöver som regel pågå under cirka två till sex månader innan kopparlagret hunnit tömmas så mycket att man kan märka någon effekt.

Wilzin (zinkacetat) används framför allt som underhållsbehandling efter det att sjukdomen stabiliserats med kellerare. Med hjälp av zink minskas upptaget av koppar från tarmen, även om effekten kommer långsamt. För de som fått diagnosen Wilsons sjukdom men ännu inte har några symtom är zinkacetat en lämplig medicinering att starta behandlingen med.

Behandlingen bör också innefatta en anpassning av kosten. En begränsning av kopparrika födoämnen som lever, choklad (undantag vit choklad), svamp, skaldjur och nötter rekommenderas, speciellt i början av behandlingen. E-vitamintillskott kan vara av värde för att minska att mycket reaktiva, så kallade fria radikaler bildas (oxidativ stress).

Resultaten av behandlingen måste kontrolleras med blod-, urin- och leverprover. Halten av fritt koppar mäts, liksom kopparutsöndringen i urinen. Personer med Wilsons sjukdom behöver läkarundersökas regelbundet, minst en gång om året om sjukdomen är stabil.

De psykiska symtomen kan vanligtvis behandlas med antidepressiva läkemedel, men som regel behövs även professionell hjälp (psykolog, psykiater, kurator). Neuropsykologisk undersökning bör ingå både i utredningen av sjukdomen och i de efterföljande kontrollerna.

Behandlingen i övrigt är helt individuell och beror på symtomen. Den bör planeras i samarbete med specialister från kunskapscentrum för Wilsons sjukdom. Både barn och vuxna med Wilsons sjukdom kan tidigt behöva kontakt med ett habiliterings- eller rehabiliteringsteam. Insatserna sker inom det medicinska, pedagogiska, psykologiska, sociala och tekniska området. De består bland annat av utredning, behandling, utprovning av hjälpmedel, information om funktionsnedsättningen och samtalsstöd.

### **Läkemedelsbehandling**

Behandlingen delas enligt behandlingsriktlinjer för Wilsons sjukdom från Sahlgrenska Universitetssjukhuset in i två faser, en första tömningsfas där kroppen töms på den inlagrade kopparen, och en underhållsfas [8]. Tömningsfasen kan pågå under 1-3 år och under denna fas ska patienten behandlas med kopparkelerare (trientin eller D-penicillamin). Den rekommenderade startdosen är enligt produktresumén och dosen justeras i enlighet med resultat på leverprover.

När patienten går över i underhållsfasen kan behandlingen bestå av antingen en låg dos kopparkelerare, eller av Wilzin. Dosen av kelerare kan under denna fas bestå av någon enstaka tablett dagligen. Patienterna bör monitoreras för dosjustering eller eventuellt terapibyte [8].

### **D-penicillamin**

D-penicillamin är, i likhet med Cuprior, en kopparkelerare och är det läkemedel som funnits tillgängligt för patienter med Wilsons sjukdom längst. Eftersom Wilsons sjukdom är dödlig obehandlad och D-penicillamin funnits tillgängligt sedan mitten av 1900-talet finns det mycket få studier som dokumenterar relativ effekt jämfört med bästa understödjande behandling. De europeiska behandlingsriktlinjerna från EASL rapporterar dock att D-penicillamin har en mycket god effekt på kopparutsöndring och överlevnad [2]. Dock utvecklar många patienter biverkningar, som inte sällan är svåra. I en studie utförd av Weiss et al i Tyskland utvecklade 70 procent av patienterna biverkningar, och 30 procent avbröt behandlingen på grund av biverkningar [5]. De vanligaste biverkningarna är inflammatoriska eller autoimmuna symtom, till exempel Sjögrens syndrom, hudutslag, autoantikroppar, ledsmärta eller utveckling av Systemisk Lupus Erythematosus (SLE). Även benmärgstoxicitet förekommer. De flesta biverkningarna är reversibla om behandlingen avslutas.

### **Trientin**

Trientin-dihydroklorid har använts för att behandla patienter med Wilsons sjukdom sedan 1969 och godkändes för behandling av patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin i England 1985. Trientin har dokumenterad effekt och leder enligt EASL:s behandlingsrekommendationer till en kraftigt ökad överlevnad hos patienter med Wilsons sjukdom [2]. Trientin har funnits tillgängligt i Sverige genom licensförskrivning av läkemedlet Univar.

## **Wilzin**

Wilzin (zinkacetat) är ett läkemedel som är avsett för behandling av patienter med Wilsons sjukdom som ännu inte utvecklatsymtom, och som underhållsbehandling patienter där sjukdomen har stabiliserats med kopparkelare. Wilzins verkningsmekanism är att hindra upptag av koppar i kroppen från födan när den passerar magtarmkanalen. Wilzin kan således inte binda koppar som redan absorberats i kroppen. Wilzin rekommenderas enligt produktresumén inte som initial behandling hos symtomatiska patienter eftersom dess verkan inträder alltför långsamt och att sjukdomen skulle hinna progrediera innan Wilzin blev verkningsfullt.

### **Levertransplantation**

Levertransplantation övervägs enligt TLV:s kliniska expert inte förrän akut eller kronisk leversvikt inträder. Patienter som primärt har neurologiska eller psykiatriska symtom skulle därmed inte vara aktuella för levertransplantation. Samma faktorer som övervägs vid alla levertransplantationer, som patientens allmänna tillstånd, organkompatibilitet, tillgång på organ etcetera påverkar möjligheterna att genomföra behandlingen. Enligt en utvärdering av Socialstyrelsen 2015 var väntetiden för levertransplantation 0-1000 dagar, med en median på omkring 50 dagar [9]. Andelen patienter som blev borttagna från väntelistan på grund av progredierad sjukdom eller död var cirka 10 %.

Genom levertransplantation blir patienten botad från sin grundsjukdom. Patientens hälsa och livskvalitet efter transplantation beror enligt TLV:s expert framför allt på om de neurologiska och psykiska symptomen är reversibla eller inte. För övrigt medför transplantation samma risker och kräver samma terapi som för alla andra patienter som genomgått levertransplantation. Cirka 10 procent av patienterna avlider under det första året, främst på grund av avstötning av organet eller att organet slutar fungera (organsvikt). Transplantation medför även livslång immunosuppression med motsvarande biverkningar (bl a infektionskänslighet, högt blodtryck, ökad risk för viktökning, diabetes mellitus och cancer). Ungefär hälften av dödsfallen på lång sikt beror på immunosuppression enligt Svensk Gastroenterologisk Förening, SGF [6]. Även njurfunktionen minskar dramatiskt med över 40 procent minskad kapacitet efter 10 år och 5-10 procent av patienterna behöver dialys på sikt. Eftersom endast ett fåtal patienter transplanterades före 2000-talet och finns mycket lite dokumentation om överlevnad mer än 20 år efter en levertransplantation.

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget uppger att Univar (trientin-dihydroklorid) är relevant jämförelsealternativ. Univar fanns tillgängligt genom licensförskrivning fram till juni 2019. I juli 2019 fick det läkemedel som tidigare hette Univar marknadsgodkännande under namnet Cufence. Cufence har samma indikation som Cuprior, det vill säga behandling av patienter med Wilsons sjukdom som inte tolererar D-penicillamin.

### **TLV:s diskussion**

Licensförskrivningen av Univar har upphört i och med att det numera finns två godkända läkemedel med samma indikation. TLV bedömer därmed att Univar inte är ett relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att Cufence är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. TLV har dock inte utrett om kostnaden för behandling med Cufence är rimlig enligt §15 lagen om läkemedelsförmåner. Det går därför inte att bedöma om kostnaden för behandling med Cuprior är rimlig genom att göra en jämförelse med kostnaden för behandling med Cufence. TLV bedömer därför att jämförelsen mot Cufence bör kompletteras med en hälsoekonomisk jämförelse mot bästa understödande behandling.

Bästa understödande behandling innefattar symtomlindrande behandling av neurologiska och leverinducerade symtom med läkemedel och andra insatser enligt behandlingsrekommendationerna. Eftersom patienterna i detta fall saknar läkemedelsbehandling mot sin sjukdom

kommer sjukdomen att progrediera. Som en följd av detta kommer majoriteten av patienterna behöva en levertransplantation (vid kronisk eller akut leversvikt).

Levertransplantation är en potentiellt livräddande insats för de patienter som primärt har leversymtom. Enligt TLV:s kliniska expert skulle en levertransplantation dock inte bli aktuell förrän patienten utvecklat leversvikt, på grund av de höga risker som en levertransplantation medför (se avsnitt 2.3.1). Detta innebär att patienter skulle progrediera i sin sjukdom innan en levertransplantation blir aktuell. Levertransplantation är inte heller aktuellt för de patienter som primärt har neurologiska symtom. För att patienterna ska kunna genomgå en levertransplantation krävs det även att det finns en lämplig organdonator, vilket inte alltid är fallet. Levertransplantation ska därför inte ses som ett fullgott behandlingsalternativ utan som en del i bästa understödjande behandling.

Wilzin är endast rekommenderat som behandling av icke-symtomatiska patienter, samt som underhållsbehandling hos patienter som först har behandlats med kopparkelerare. TLV bedömer därför att Wilzin inte är ett relevant jämförelsealternativ.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Cufence är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Cuprior. TLV har dock inte utrett om kostnaden för behandling med Cufence är rimlig. För att kunna avgöra om kostnaden för behandling med Cuprior är rimlig i förhållande till nyttan bedömer TLV därför att bästa understödjande behandling, inklusive levertransplantation i de fall det är relevant, är det relevanta jämförelsealternativet.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

På grund av att TLV inte utrett om kostnaden för Cufence är rimlig behöver TLV även bedöma om kostnaden för behandling med Cuprior är rimlig i förhållande till nyttan jämfört med bästa understödjande behandling (se avsnitt 2.3.2). Därför är en svårighetsgradsbestämning för bästa understödjande behandling relevant.

Sjukdomen är enligt EASL alltid dödlig om den inte behandlas. Sjukdomen är livslång och om den förblir obehandlad progredierar den och leder till allvarlig leverskada, allvarliga neurologiska och psykiatriska symtom samt kraftigt förkortad livslängd [2]. På grund av att det funnits läkemedel tillgängligt under flera decennier är det okänt hur snabbt sjukdomen skulle progrediera utan läkemedelsbehandling.

Behandling med kopparkelerare och levertransplantation har förbättrat överlevnaden avsevärt de senaste 20-30 åren. Överlevnaden beror i hög grad på hur allvarliga symtom som utvecklats innan behandlingen sätts in, samt att behandlingsriktlinjerna efterlevs. Sätts behandlingen in sent är den ofta inte effektiv, på grund av att det tar tid att avlägsna den kopparsom inlagrats i kroppen. Detsamma gäller om symtom uppstår efter avbrott i behandlingen [2].

Även med fungerande läkemedelsbehandling uppger Socialstyrelsen att koncentrationssvårigheter och trötthet kan medföra ökad sårbarhet, som kan kräva speciell hänsyn. Anpassning av arbetsuppgifter eller omskolning blir ibland nödvändig. Om sjukdomen kompliceras av bestående neurologiska och/eller psykiska symtom kan personer med Wilsons sjukdom ha svårt att klara sitt tidigare arbete eller arbeta heltid. En kvinna som har höga kopparnivåer kan ha svårt att bli gravid och löper större risk att få missfall [1]. Detta påverkar även patientens livskvalitet negativt.

### TLV:s diskussion

Utan läkemedelsbehandling skulle patienterna försämras i sin sjukdom över tid och till slut drabbas av akut eller kronisk leversvikt. Med den vård som finns tillgänglig i dag är det möjligt att patienter skulle kunna erbjudas levertransplantation istället för att dö som en direkt följd av sin sjukdom. Enligt TLV:s expert övervägs dock en levertransplantation inte förrän leverfunktionen är akut nedsatt. TLV bedömer med stöd av vår kliniska expert att progression i

neurologiska symtom inte skulle tas med i övervägandet om vid vilken tidpunkt patienten ska genomgå en eventuell levertransplantation. Samtliga patienter skulle därmed försämrats i sin leversjukdom fram till att dekompenenserad cirros<sup>2</sup> uppstår. Många patienter skulle förmodligen utveckla eller förvärras i sina neurologiska och psykiatriska besvär under tiden. För den minoriteten av patienterna som primärt har neurologiska symtom är levertransplantation inte aktuellt, vilket enligt TLV:s expert kan leda till invalidisering eller dödlig utgång. Det är inte heller säkert att en lämplig leverdonator finns tillgänglig vid den tidpunkt en levertransplantation blir aktuell, vilket leder till att en andel av patienterna avlider i väntan på levertransplantation.

Efter en levertransplantation blir patienterna friska från sin grundsjukdom. Neurologiska och psykiatriska besvär kvarstår dock till stor del. Även själva levertransplantationen medför biverkningar och risker. Bland annat krävs livslång immunosupprimering samt att njurfunktionen ofta blir kraftigt nedsatt över tid. Långtidsöverlevnaden mer än 20 år efter levertransplantation är oklar eftersom endast ett litet antal patienter levt så länge med en transplanterad lever. Jämfört med andra sjukdomar där levertransplantation kan bli aktuell, är patienter med Wilsons sjukdom relativt unga, vilket betyder att de skulle leva med sin transplanterade lever under längre tid än det stora flertalet levertransplanterade patienter.

**TLV:s bedömning:** Wilsons sjukdom är en livslång sjukdom som obehandlad progredierar och leder till allvarlig leverskada, allvarliga neurologiska och psykiatriska symtom samt kraftigt förkortad livslängd. Patienterna drabbas i relativt unga år, i barndom eller som unga vuxna. Sammantaget bedömer TLV att svårighetsgraden för patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin, och som endast har bästa understödande behandling att tillgå, är mycket hög.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av trientin-tetrahydroklorid har i ansökan om marknads godkännande demonstrerats genom att företaget har visat jämförbar effekt med en så kallad referensprodukt, trientin-dihydroklorid. Eftersom salterna i kroppen sönderfaller i en bas (trientin) och en syra (tetrahydroklorid respektive dihydroklorid) består båda produkterna av samma aktiva enhet, trientin. Detta motiverar att endast göra en jämförelse mot trientin-dihydroklorid, och inte ett fullskaligt prekliniskt och kliniskt studieprogram. Det genomfördes bland annat inga prekliniska toxicitetsstudier då CHMP konstaterar att den aktiva substansen trientin är väldokumenterad kliniskt och att inga allvarliga biverkningar rapporterats.

Jämförbar effekt med trientin-dihydroklorid visades dels genom farmakokinetiska studier på friska patienter (Triumph 1 och 2) och dels genom en retrospektiv analys av data på trientin-tetrahydroklorid och trientin-dihydroklorid vid det franska sjukhuset Lariboisière, samt en litteraturoversikt över publicerade studier på trientin-dihydroklorid. Tabell 1 visar en sammanställning över de aktuella studierna. Studierna är opublicerade men resultaten redovisas i EMA:s publika rapport för marknads godkännande [10].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
TRIUMPH	Fas I studie. Farmakokinetik, relativ biotillgänglighet och säkerhet hos friska patienter. Ett center, en dos, öppen överkorsningsstudie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 tabletter T4HCl (Cuprior)</li> <li>3 kapslar T2HCl (Univar)</li> </ul>	26 st friska frivilliga deltagare.	Trientin-4HCl absorberades snabbare med T <sub>max</sub> 2 timmar jämfört med 3 timmar för trientin-2HCl. Biotillgängligheten (area under kurvan) var cirka 56 % högre för T4HCl jämfört med T2HCl.

<sup>2</sup> dekompenenserad cirros betyder att levern inte kan upprätthålla sin normala funktion vilket leder till allvarliga komplikationer och att en levertransplantation krävs.

		Båda behandlingarna motsvarar 600 mg trientin*.		Effekten bedömdes som kliniskt jämförbar.
TRIUMPH 2	Randomiserad 4-armed överkorsningsstudie. Relativ biotillgänglighet och säkerhet hos friska patienter jämfört med den amerikanska referensprodukten THCl (Syprine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 tabletter T4HCl, 450 mg*</li> <li>• 5 tabletter T4HCl, 750 mg*</li> <li>• 3 kapslar THCl, 500 mg*</li> <li>• 5 kapslar THCl, 822 mg</li> </ul>	28 st friska frivilliga deltagare.	Visade att upptaget av trientin i blodet är proportionerligt mot dosen inom Cupriors rekommenderade dosspann.
Lariboisière-studien	Retrospektiv studie av klinisk erfarenhet av T4HCl respektive T2HCl kapslar vid ett center i Frankrike. Tidsperiod 1970-2010.  Behandlingsperioder om minst 12 månader inkluderades i studien.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T4HCl kapslar</li> <li>• T2HCl kapslar</li> </ul> Dosen justerades individuellt efter behov.	N=43, varav 11 barn 6-17 år.  31 patienter behandlades enbart med  13 behandlingsperioder med T4HCl och 43 med T2HCl.	Genomsnittlig daglig dos för T4HCl var 634 mg, för T2HCl 790 g.  Lever- och neurologiska symtom förbättrades eller var stabila i alla behandlingssekvenser med T4HCl kapslar, motsvarande siffror för T2HCl var 95 respektive 98 %.

\* Alla mängder är för trientinbasen i saltet för jämförbarhet. T4HCl= trientin-tetrahydroklorid, T2HCl= trientin-dihydroklorid, THCl= trientinhydroklorid.

## Triumph 1 och 2

Syftet var att studera säkerhet och relativ farmakokinetik mellan trientin-tetrahydroklorid tabletter och referensprodukten trientin-dihydroklorid kapslar.

### Resultat

Triumph 1 visade ett snabbare upptag och en större biotillgänglighet (totalt upptag) för trientin-tetrahydroklorid tabletter, jämfört med trientin-dihydroklorid kapslar. In vitro-studier av hur snabbt tabletterna respektive kapslarna löstes upp i vattenlösningar med olika pH visade att tabletterna löstes upp omkring åtta gånger snabbare än kapslarna. Kapslarna var inte heller helt upplösta vid experimentets slut (efter 240 minuter), vilket skulle kunna förklara den lägre biotillgängligheten.

Den rekommenderade dosen för Cuprior är mellan 3 och 6 ½ tabletter per dag, motsvarande 450-975 mg trientinbas. CHMP resonerar i sin rapport kring att en möjlig komplexbildning av trientin redan i tarmen skulle kunna göra att upptaget av trientin i kroppen inte blir linjär, det vill säga att en dubbling av den givna dosen inte medför en dubbling av koncentrationen i blodomloppet. Triumph 2-studien visade dock att upptaget av trientin var proportionerligt till den givna dosen för doser inom det rekommenderade dosspannet.

CHMP konstaterar att det inte är utrett hur intag av mat påverkar upptaget av trientin. Koncentrationen i blodet skulle alltså kunna variera stort mellan individer, beroende på om Cuprior intas tillsammans med måltid eller inte. I och med att dosen ska titreras beroende på patientens kliniska svar på behandling bedömde dock CHMP att detta kunde accepteras. Som en säkerhetsåtgärd rekommenderade CHMP att behandling ska inledas med den lägsta rekommenderade dosen, och sedan titreras upp. Detta på grund av att överdosering kan leda till både koppar- och järnbrist, samt en initial försämring av neurologiska symtom.

På grund av de olika biotillgängligheterna för trientin-tetrahydroklorid respektive trientin-dihydroklorid föreslog företaget i ansökan till CHMP en omräkningsfaktor för den rekommenderade initiala dosen vid behandling med trientin-tetrahydroklorid tabletter, jämfört med trientin-dihydroklorid kapslar. Den föreslagna omräkningsfaktorn var 0,6. Med hänsyn tagen till ovanstående resonemang ansåg CHMP att omräkningsfaktorn kunde accepteras.

## Lariboisière-studien

Syftet var att studera relativ effekt och säkerhet mellan trientin-tetrahydroklorid och trientin-dihydroklorid som monoterapi. Båda trientin-salterna gavs som kapslar. Patienter som behandlades med trientin-dihydroklorid och/eller trientin-tetrahydroklorid i ett så kallat "Compassionate Use"-program<sup>3</sup>. Av de inkluderade patienterna hade 31 behandlats med enbart trientin-dihydroklorid, 2 med enbart trientin-tetrahydroklorid och 10 patienter med både trientin-dihydroklorid och -tetrahydroklorid under olika tidsperioder.

### Resultat

Genomsnittlig behandlingstid för trientin-tetrahydroklorid var 151 månader och för trientin-dihydroklorid 91 månader. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan antalet patienter som förbättrades, förblev i samma sjukdomsstadie, eller försämrades mellan trientin-dihydroklorid och trientin-tetrahydroklorid, vare sig för hepatiska eller neurologiska symptom. Det fanns inte heller några statistiskt signifikanta skillnader i de levervärden som mättes, t ex AST och ALT, eller i kopparserumnivå.

Det rapporterades få allvarliga händelser under studien och ingen av dem bedömdes vara relaterad till behandlingen. Två patienter dog under studiens gång, båda i trientin-dihydroklorid-gruppen. En patient dog av salivkörtelscancer och en av självmord. Inget av dödsfallen bedömdes vara relaterade till behandlingen.

### Biverkningar

Följande information är hämtad från Cupriors produktresumé:

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):* illamående. *Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):* hudutslag, klåda. *Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):* magproblem och obehag, inklusive allvarlig magsmärt (duodenit), inflammation i inälvorna som till exempel kan leda till magsmärt, återkommande diarré och blod i avföringen (kolit), minskning av antalet röda blodkroppar på grund av låg järnhalt i blodet (järnbristanemi), urtikaria (nässelutslag eller nässelfeber).

### TLV:s diskussion

Eftersom det av etiska skäl inte går att genomföra placebo-kontrollerade studier har CHMP ansett att det är tillräckligt att visa att trientin-tetrahydroklorid har jämförbar effekt med trientin-dihydroklorid, och att detta har visats genom studierna Triumph 1 och 2 samt Lariboisière-studien.

Se avsnitt 2.4.2 för vidare diskussion om den dokumentation som finns publicerad i studier på trientin-dihydroklorid.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att trientin i de båda salterna trientin-dihydroklorid respektive trientin-tetrahydroklorid har jämförbar klinisk effekt. Wilsons sjukdom är en sällsynt och livshotande sjukdom vilket motiverar att det inte gjorts studier där effekten hos trientin-behandlade patienter jämförts med obehandlade eller placebobehandlade patienter.

## 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

I tillägg till studierna som låg till grund för marknadsgodkännandet redogör företaget i sin ansökan även för resultat från fyra tidigare publicerade studier på behandling av patienter med Wilsons sjukdom med olika salter av trientin. De viktigaste resultaten från tre av dessa studier (Weiss et al, Merle et al och Dziezyc et al) redovisas kortfattat nedan. En studie som företaget använder i sin hälsoekonomiska analys, Fosby et al, beskrivs också.

<sup>3</sup> Compassionate Use är ett undantag till lagen om att läkemedel måste vara godkända för att användas i klinisk praxis. Detta undantag kan användas om behandlingen är potentiellt livräddande och det berör ett mycket litet antal patienter.

**Weiss et al 2013 [5]:**

Detta var en retrospektiv långtidsuppföljning av resultat för behandling med D-penicillamin och trientin vid flera center i Tyskland och Österrike. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 13 år. Majoriteten av patienterna (64 procent) hade leversymtom vid diagnos, 35 procent hade neurologiska symtom och 13 procent var symtomfria. D-penicillamin var den vanligaste behandlingen (n=326, 295 första linjen, 31 andra linjen) följt av trientin (trientin-dihydroklorid, n=141, 38 första linjen, 103 andra linjen). Levervärden hade förbättrats för över 90 procent och neurologiska symtom för 55 procent av de symtomatiska patienterna i första linjens behandling efter 48 månader. Det fanns inga statistiskt säkerställda skillnader i andelen patienter som förbättrades med D-penicillamin respektive trientin, vare sig som första eller andra linjens behandling. Neurologiska symtom försämrades dock initialt för fler patienter vid behandling med trientin än med D-penicillamin, denna skillnad var statistiskt signifikant för första linjens behandling.

Författarna drar slutsatserna att ingen skillnad i effektivitet sågs mellan trientin och D-penicillamin, men att D-penicillamin medför fler biverkningar som leder till att behandlingen avbryts. Behandling med trientin ledde till att fler patienter drabbades av en initial, övergående, försämring av neurologiska besvär. Eftersom detta inte var en kontrollerad studie går det dock inte att dra slutsatsen att trientin generellt skulle leda till fler fall av initial neurologisk försämring.

**Merle et al, 2007 [7]:**

Retrospektiv studie på 163 patienter vid ett center i Tyskland, genomsnittlig uppföljningstid 16,7 år. Leversymtom var mest framträdande hos 59 procent av patienterna vid diagnos, 34 procent hade främst neurologiska symtom, 16 procent diagnosticerades via familjescreening (8 procent visade sig vara helt symtomfria). Medelålder vid diagnos var 20,4 år, 53 procent diagnosticerades innan 18 års ålder. D-penicillamin var den initiala behandlingen för 84 procent av patienterna. Av dessa fick 70 procent biverkningar och 30 procent allvarliga biverkningar. För 39 patienter som byttes behandlingen till trientin (det anges inte i vilket salt). Totalt behandlades 59 patienter någon gång med trientin. Vid trientinbehandling förbättrades eller stabiliserades både lever- och neurologiska symtom för 76 procent av patienterna. Leversymtom förbättrades eller stabiliserades för 87 procent av patienterna. Sju patienter, varav fem behandlades med zink och två med trientin, försämrades i sin leversjukdom trots att de var följsamma till behandlingen. För dessa byttes behandling till penicillamin eller zink, vilket ledde till att levervärdena förbättrades. Åtta patienter genomgick levertransplantation, varav tre på grund av akut leversvikt vid diagnos och fem som progredierade på grund av att de inte var följsamma till behandling. Tre patienter dog, varav en på grund av hepatocarcinom och två efter levertransplantation.

Författarna drar slutsatsen att överlevnaden bland patienter som är följsamma till behandling var jämförbar med vad som förväntas i en åldersmatchad normalbefolkning.

**Dziezyc et al, 2014 [11]:**

Denna retrospektiva studie ligger till grund för företagets hälsoekonomiska analys där överlevnad för behandlade patienter jämförs med överlevnad för patienter med bästa understödjande behandling. Studien utfördes i Polen och inkluderade 87 patienter som hade diagnostiserats via familjescreening när en släkting blev sjuk och var alla symtomfria när behandlingen inleddes. Medelåldern vid diagnos var 19 år och medianuppföljningstiden var 12 år. Patienterna behandlades med D-penicillamin eller zink (zink är avsett för behandling av Wilsons sjukdom om symtom ännu inte utvecklats).

I studien rapporteras överlevnad separat för patienter som var följsamma till behandling med D-penicillamin eller zink (n=48), respektive patienter som hade haft ett avbrott i behandlingen på minst 12 månader (n=29). Icke följsamma patienter hade en statistiskt signifikant ökad risk att progrediera i sjukdomen jämfört med patienter som var följsamma, enligt ett log-ranktest



( $p < 0,001$ ). De patienter som var helt följsamma till behandling hade en medianuppföljningstid på 7,5 år (3-43). Två patienter i denna grupp progredierade till kliniskt uppenbar sjukdom och tre personer progredierade till leverinsufficiens. Tre patienter dog av icke-leverrelaterade orsaker under studiens gång. Överlevnaden bland de patienter som var följsamma till behandling liknade den hos en åldersmatchad normalbefolkning i Polen.

De patienter som haft avbrott på minst 12 månader hade en medianuppföljningstid på 20 år och 28 patienter (96 procent) progredierade till kliniskt uppenbar sjukdom. Sex patienter dog under studiens gång, varav fem på grund av leversvikt. Nio patienter slutade ta mediciner helt och hållet, dessa började uppvisa symtom med en mediantid på 13 år, varav fem patienter dog under studietiden.

### **Överlevnad efter levertransplantation, Fosby et al [12]**

Denna studie rapporterar överlevnad för samtliga levertransplantationer (oavsett bakomliggande sjukdom) som genomförts i Skandinavien mellan 1982-2013. Överlevnaden förbättrades signifikant över tid. För den sista 10-årsperioden (2004-2013) var överlevnaden 91 procent efter 1 år, 80 procent efter 5 år och 71 procent efter 10 år. Antalet genomförda levertransplantationer per år ökade också stadigt, från ett 50-tal i början av 2000-talet till omkring 120 år 2013. Överlevnaden i "intention-to-treat"-populationen, det vill säga för de patienter som sattes upp på väntlista för levertransplantation, var omkring 10 procent lägre vid varje tidpunkt, vilket återspeglar att 10 procent av patienterna avled i väntan på levertransplantation.

### **TLV:s diskussion**

Utredningen har inte identifierat några relevanta studier på helt obehandlade patienter med Wilsons sjukdom. Detta på grund av att behandling med kopparkelerare funnits tillgänglig så länge. Trientin har dock dokumenterat mycket god effekt och leder enligt EASL:s behandlingsrekommendationer till en kraftigt ökad överlevnad hos patienter med Wilsons sjukdom, i nivå med normalbefolkningen om behandlingen sätts in tidigt och följsamheten är god. Även Soci-alstyrelsen styrker att överlevnaden är god om behandling sätts in tidigt. Obehandlad sjukdom leder dock, enligt EASL:s riktlinjer och TLV:s kliniska expert, alltid till dödlig utgång. TLV bedömer att till skillnad från vid den tid då det inte fanns behandling mot Wilsons sjukdom, skulle många patienter i dag troligtvis kunna erbjudas en levertransplantation snarare än att sjukdomen skulle få en dödlig utgång.

Företaget har valt att utgå från patienter som inte varit följsamma till behandling i Dziezyc et al som en proxy för sjukdomsprogression hos patienter med bästa understödjande behandling. TLV bedömer att det finns mycket stora osäkerheter förknippade med dessa antaganden. För det första är alla patienter i studien av Dziezyc et al symptomfria vid behandlingsstart. TLV bedömer att andelen patienter som är symptomfria vid diagnos i svensk klinisk praxis troligtvis är i samma storleksordning som i Merle et al och Weiss et al, det vill säga omkring 10 till 15 procent. Detta betyder att mortaliteten skulle kunna vara underskattad i företagets hälsoekonomiska analys, både för patienter som får behandling med Cuprior och för patienter med bästa understödjande behandling. Resultaten i Merle et al stöder dock att mortaliteten i den behandlade patientpopulationen inte är underskattad, eftersom överlevnaden för följsamma patienter som behandlades med kopparkelerare i denna studie (D-penicillamin och trientin) var i stort sett lika hög som i normalbefolkningen.

Studiepopulationen skulle för det andra generellt kunna vara mindre sjuka än vad en genomsnittlig population med Wilsons-patienter i Sverige skulle vara, eftersom det är okänt hur sjukdomsförloppet skulle ha varit om de inte hade diagnosticerats via familjescreening, och inte alla som bär på anlagen insjuknar. Vidare innebär det en osäkerhet att patienterna mestadels behandlats med D-penicillamin eller zink, medan slutsatser dras för behandling med trientin. Här bedömer dock TLV att resultat från Weiss et al (för jämförelse mot D-penicillamin) och

EASL:s behandlingsrekommendationer (för jämförelse mot zink) styrker att behandlingseffekten av Cuprior är åtminstone jämförbar med den behandlingseffekt som uppmättes i Dziezyc et al.

Att använda överlevnad för de patienter som inte är följsamma till behandling som proxy för patienter som får bästa understödande behandling leder slutligen troligtvis till en underskattning av mortaliteten, eftersom dessa patienter haft nytta av sin behandling under mer eller mindre lång tid. Det framgår inte av Dziezyc et al varför patienterna har avslutat behandlingen. Enligt företagets ansökan är avbrott i behandlingen dock vanligt förekommande vid Wilsons sjukdom, med en övervikt för patienter som ännu inte utvecklat symtom. Detta troligen då det ofta tar flera månader från att behandlingen avbryts tills uppenbara symtom utvecklas. Det framgår inte heller av Dziezyc et al under hur lång tid patienterna stått på behandling innan avbrottet. Att överlevnaden var betydligt lägre bland de patienter som helt avbrutit behandling (5 av 9 av dessa patienter dog), samt beskrivning av överlevnad i EASL:s behandlingsriktlinjer tyder dock på att effekten de haft av behandlingen inte varit obetydlig. TLV bedömer att denna faktor är den som har störst påverkan på resultatet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att effekten av behandling med trientin jämfört med bästa understödande behandling är mycket god, då den leder till en kraftigt ökad överlevnad. Det finns dock en stor osäkerhet i hur stor den relativa effekten är med avseende på antalet vunna levnadsår. Sammantaget bedömer TLV att mortaliteten för patienter med bästa understödande behandling i klinisk vardag troligtvis skulle vara större än för patienter som inte har varit följsamma till behandling. TLV bedömer därmed att behandlingseffekten av Cuprior jämfört med bästa understödande behandling troligen underskattas i företagets analys.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys där Cuprior jämförs mot licensläkemedlet Univar, som också innehåller samma verksamma ämne. Enligt företagets analys är läkemedelskostnaden per patient och dag för Cuprior lägre än den för Univar vilket främst beror på att doseringen mellan preparaten skiljer sig åt. När det nu finns två godkända läkemedel innehållandes trientin, Cuprior och Cufence, upphör licensförskrivningen av Univar. Univar kan därmed inte utgöra relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Cuprior är Cufence. Cufence ingår dock inte i läkemedelsförmånerna och TLV har inte utrett om Cufence uppfyller 15 § förmånslagen. TLV bedömer därför att bästa understödjande behandling är det relevanta jämförelsealternativet. Företaget har därför, efter begäran från TLV, kommit in med en hälsoekonomisk analys där Cuprior jämförs mot bästa understödjande behandling. Denna presenteras i sin helhet nedan.

Företagets hälsoekonomiska analys jämför patienter som behandlas med Cuprior med hur dessa patienter skulle må utan tillgång till läkemedelsbehandling, det vill säga med bästa understödjande behandling. Patienter utan läkemedelsbehandling genomgår levertransplantation och/eller dör i hög utsträckning. Patienterna i både interventions- och jämförelsearmen får en diet med låg kopparhalt och tillskott av vitamin e.

Analysen är en markovmodell med [----] hälsotillstånd; [-----] samt död. Analysen drivs av att patienter som behandlas med Cuprior har en mindre sannolikhet att behöva transplantera levern och en mindre sannolikhet att dö innan de får en levertransplantation. För de patienter som får en levertransplantation finns [-----] en årlig sannolikhet att dö till följd av transplantationen. I hälsotillståndet [-----] patienter som behandlas med Cuprior och de som inte får någon läkemedelsbehandling. I Figur 1 nedan visas modellstrukturen.

**Figur 1 Modellstruktur**

Figuren har belagts med sekretess i sin helhet med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Modellen består av årliga cykler och har en tidshorisont med livstidsperspektiv. Modellen tillåter att man kan välja mellan att analysera barn eller vuxna. Det som skiljer dessa analyser åt är åldern vid behandlingsstart, som enligt företaget är fem år för barn och 19 år för vuxna. Detta påverkar i sin tur den genomsnittliga doseringen, vilken skiljer sig mellan barn och vuxna. Kostnader och effekt diskonteras med tre procent.

## TLV:s diskussion

För majoriteten av patienterna diagnosticeras Wilsons sjukdom först då patienten har fått symtom. Detta kan variera och uppges i European Association for the Study of the Liver, EASL, [2] samt enligt TLV:s kliniska expert till mellan 5 och 35 års ålder. Sjukdomen är genetisk och cirka 10 till 15 procent av patienterna upptäcks genom familjescreening och är symtomfria vid behandlingsstart [5, 7]. Företagets analys ska utvärdera de kostnader och effekter som uppkommer av behandling med Cuprior för en genomsnittlig patient.

Då behandling med trientin har funnits länge på licens finns mycket begränsad dokumentation på överlevnad vid obehandlad sjukdom. Det scenario som företaget presenterar efter TLV:s begäran, får ses som ett hypotetiskt scenario där patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin enbart skulle ha tillgång till bästa understödande behandling, inklusive levertransplantation, som behandlingsalternativ. Det begränsade underlaget innebär också att andelen patienter som skulle få levertransplantation och vilken livskvalitet en obehandlad Wilsonpatient skulle ha är förknippat med flertalet antaganden. Detta bidrar till den mycket höga osäkerhet som TLV finner i analysen.

### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att en genomsnittlig behandlingsstart skulle kunna vara vid sena tonåren till tidiga vuxenåren<sup>4</sup>. TLV bedömer därför att det är rimligt att låta företagets analys för vuxna patienter återspegla en genomsnittlig ålder för behandlingsstart på 19 år.

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i det hälsoekonomiska underlaget.

## 3.1 Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

I analysen har patienterna har en årlig sannolikhet att behöva transplantera levern och en årlig sannolikhet att dö på grund av sin sjukdom. Dessa sannolikheter skiljer sig mellan interventions- respektive jämförelsearmen. Patienterna har också en årlig sannolikhet att dö efter en levertransplantation, som är densamma i bägge armarna.

### *Överlevnad vid Wilsons sjukdom innan levertransplantation*

Företaget använder en studie av Dziezyc et al. på symtomfria Wilsonpatienter [11]. Studien analyserar patienter som har varit följsamma till behandling med kopparkelerare och de som inte har varit följsamma, vilket definieras som patienter som har haft ett uppehåll på minst ett år, se avsnitt 2.4 *Klinisk effekt och säkerhet* för mer information. De patienter som har varit följsamma till behandling med kopparkelerare i studien används i analysen för patienter som får Cuprior och de patienter som inte varit följsamma används för patienter på bästa understödande behandling. Studien används för att uppskatta den årliga sannolikheten att dö av sjukdomen, detta redovisas i Tabell 2. Sannolikheten innehåller [-----]. Mortaliteten antas vara konstant över modellens tidshorisont.

Tabell 2 Mortalitet, årlig sannolikhet att dö innan levertransplantation

	Cuprior	Jämförelsearmen	Källa
Mortalitet	[---] <sup>5</sup>	[---] <sup>6</sup>	Dziezyc et al 2014
Observationsperiod	7,5 år	20 år	
Årlig hasard	[---]	[---]	
Årlig sannolikhet <sup>1</sup>	[---]	[---]	

<sup>1</sup> I företagets analys används den årliga sannolikheten, vilket har beräknats utifrån årlig hasard baserad på studiedata.

<sup>4</sup>  $\approx (5 \text{ år} + 35 \text{ år})/2 = 20 \text{ år}$ .

<sup>5</sup> [-----]

<sup>6</sup> [-----]

I Figur 2 nedan redovisas företagets modellering av vuxnas överlevnad i sjukdomen. Vid år 0 börjar första året (cykeln) i modellen, patienterna är i genomsnitt 19 år vid tidpunkten för behandlingsstart.

Figuren har belagts med sekretess i sin helhet med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 2 Företagets modellering av vuxnas (från 19 års) överlevnad för Wilsons sjukdom innan levertransplantation**

### ***Sannolikhet att behöva levertransplantation***

Företaget använder samma studie av Dziezyc et al. för den årliga sannolikheten att behöva levertransplantation. Företaget antar att det motsvarar [-----], detta redovisas i Tabell 3 nedan.

**Tabell 3 Leverinsufficiens, årlig sannolikhet att behöva levertransplantation i företagets analys.**

	<b>Cuprior</b>	<b>Jämförelsearmen</b>	<b>Källa</b>
Leverinsufficiens	[---]	[---]	Dziezyc et al. 2014
Observationsperiod	7,5 år	20 år	
Årlig hasard	[---]	[---]	
Årlig sannolikhet	[---]	[---]	

### ***Sannolikhet att dö efter levertransplantation***

Företaget använder två studier [12, 13] som har undersökt överlevnaden hos patienter efter levertransplantation, för att uppskatta den årliga sannolikheten att dö efter levertransplantation. Det ena är en systematisk litteraturöversikt på barn som har Wilsons sjukdom och som redovisar andelen patienter som överlevt ett, respektive fem, år efter transplantation. Skattning av överlevnaden bortom tio år baserar företaget på en studie som hämtar data från det nordiska levertransplantationsregistret, se 2.4.2 Överlevnad efter levertransplantation för mer information.

Företaget använder andelen patienter [-----]

-----]. I Tabell 4 nedan redovisas den årliga sannolikheten att dö efter transplantation i respektive tidsperiod, baserat på studiedata gällande överlevnad som företaget använder sig av i sin analys.

**Tabell 4 Sannolikhet att dö efter levertransplantation (oavsett behandling) i företagens analys**

År	Andel som överlever	Källa
[---]	[---]	Garoufalia et al., 2019 [13]
[---]	[---]	
10	0,710	Fosby et al., 2015 [12]
Årlig sannolikhet att dö		
[---]	[---]	
[---]	[---]	
[---]	[---]	

Baserat på den årliga sannolikheten att dö efter levertransplantation redovisas i

Figur 3 nedan företagens modellering av överlevnad efter levertransplantation, över modellens tidshorisont.

**Figur 3 Företagets modellering av överlevnad efter levertransplantation (oavsett behandling)**

Figuren har belagts med sekretess i sin helhet med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## TLV:s diskussion

### **Överlevnad vid Wilsons sjukdom innan levertransplantation**

Då behandling med kopparkélerare (D-penicillamin och trientin) har funnits under lång tid finns det mycket begränsat underlag för hur länge patienter med Wilsons sjukdom lever om de inte får tillgång till läkemedel, se avsnitt 2.4 för vidare resonemang. De få studier som finns är gamla och gjorda innan levertransplantation fanns tillgänglig som behandlingsalternativ. Enligt EASL:s behandlingsriktlinjer och TLV:s kliniska expert leder obehandlad sjukdom alltid till förtida död. Dock bedömer TLV att det är mycket osäkert vad resultatet skulle bli om de flesta av dessa patienter istället skulle kunna genomgå en levertransplantation. TLV anser därmed att det råder stora osäkerheter i hur länge patienter utan läkemedelsbehandling överlever.

Den studie företaget använder (Dziezyc et al 2014) för att skatta överlevnaden i jämförelsearmen är gjord på patienter som behandlats med D-penicillamin och zink vilket bidrar till ytterligare osäkerhet.

Studien (Dziezyc et al 2014) jämför mortaliteten hos de som är följsamma till behandling och de som inte är det (definieras i studien som uppehåll på mer än ett år). Detta anser TLV skulle kunna innebära att mortaliteten för obehandlade patienter är underskattad. Studien är gjord på symtomfria patienter; i klinisk praxis har de flesta patienter symtom när de diagnosticeras vilket innebär att överlevnaden skulle vara än sämre i svensk klinisk vardag än i studien. Därtill används data över icke-följsamma patienter för de patienter som i analysen inte har tillgång till läkemedelsbehandling (bästa understödjande behandling); i studien har dessa patienter trots allt haft läkemedelsbehandling under mer eller mindre lång tid under studiens 20 år långa uppföljning. Detta medför att mortaliteten i studien är underskattad jämfört med vad som skulle vara fallet i klinisk praxis för patienter som bara skulle ha bästa understödjande behandling att tillgå.

Vidare finns dokumentation som visar att patienter som behandlas med kopparkelerare har en överlevnad som nästan motsvarar normalpopulationens [7], vilket skulle innebära att företagets analys underskattar skillnaden i mortalitet mellan armarna.

### **Sannolikhet att behöva levertransplantation**

TLV anser att företaget har dubbelräknat andelen patienter som behöver en levertransplantation i jämförelsearmen. Företaget har antagit att de patienter [-----  
-----  
-----  
-----] Detta innebär att den årliga sannolikheten att behöva levertransplantation [-----] i TLV:s analys.

**Tabell 5 Förekomst av leverinsufficiens, årlig sannolikhet att behöva levertransplantation med TLV:s ändring.**

	<b>Cuprior</b>	<b>Jämförelsearmen</b>	<b>Källa</b>
Leverinsufficiens	6,3 % <sup>7</sup>	38 % <sup>8</sup>	Dziezyc et al 2014 [11]
Observationsperiod	7,5 år	20 år	
Årlig hasardkvot	0,009	0,0239	
Årlig sannolikhet	0,864 %	2,362 %	

Vidare finner TLV, baserat på EASL:s behandlingsriktlinjer och uttalande från TLV:s kliniska expert, att andelen patienter som får levertransplantation i jämförelsearmen skulle kunna vara underskattad. Detta då behandlingsriktlinjerna och TLV:s kliniska expert beskriver att Wilsons sjukdom alltid leder till för tidig död, torde rimligtvis alla patienter som inte får tillgång till trientin behöva transplantera levern förr eller senare (för att undvika förtida död). Hur lång tid det skulle ta innan patienterna behöver transplantera levern är dock behäftat med mycket hög osäkerhet och får baseras på en rimlighetsbedömning. Om TLV beräknar, med samma metod som ovan, att alla patienter (99,9 procent) får en levertransplantation inom 20 år uppgår den årliga sannolikheten till 29,21 procent.

TLV gör flera känslighetsanalyser där sannolikheten att få levertransplantation i interventions- och jämförelsearmen varierar.

<sup>7</sup> 6,3 % - 0 % = 6,3 % [-----]  
<sup>8</sup> 55,2 % - 17,2 % = 38 % [-----]

### **Sannolikhet att dö efter levertransplantation**

TLV finner hög osäkerhet i hur lång/hög långtidsöverlevnaden är efter levertransplantation. Levertransplantation har utförts i Sverige sedan mitten på 1980-talet. Överlevnaden var i början låg men förbättrades dramatiskt de första decennierna. De flesta patienter är mellan 40 och 60 år när de transplanteras. Det innebär att det har funnits få patienter att studera långtidsöverlevnaden på och det finns begränsad information om överlevnaden mer än tio år efter transplantation. Patienter med Wilsons sjukdom är, i det hypotetiska scenariot som analysen ska spegla, i genomsnitt yngre vid tidpunkten för transplantation. Det innebär att överlevnaden efter levertransplantation i företagens analys också är förknippad med hög osäkerhet.

TLV finner det mer lämpligt att använda en och samma studie för att beräkna sannolikheten att dö efter levertransplantation vid de olika tidpunkterna. TLV väljer att använda studien av Fosby et al. TLV ser flera anledningar till detta:

1. Överlevnaden vid respektive tidpunkt kommer från samma patientpopulation och står därför i bättre relation till varandra, vilket leder till en mer korrekt beräknad årlig sannolikhet att dö under tidsperioden mellan tidpunkterna.
2. Studien baseras på en skandinavisk population som består av både barn och vuxna, vilket mer troligt överensstämmer med patientpopulationen med Wilsons i Sverige än den studie på barn som företaget använder för 1- respektive 5-årsöverlevnaden (Garofoulia et al).
3. Studien innehåller mer uppdaterade överlevnadssannolikheter (år 2004 till 2013) och överlevnaden efter levertransplantation har förbättrats över tid.

I Tabell 6 nedan redovisas den årliga sannolikheten att dö efter transplantation under respektive tidsperiod, baserat på studiedata av överlevnads sannolikhet från Fosby et al.

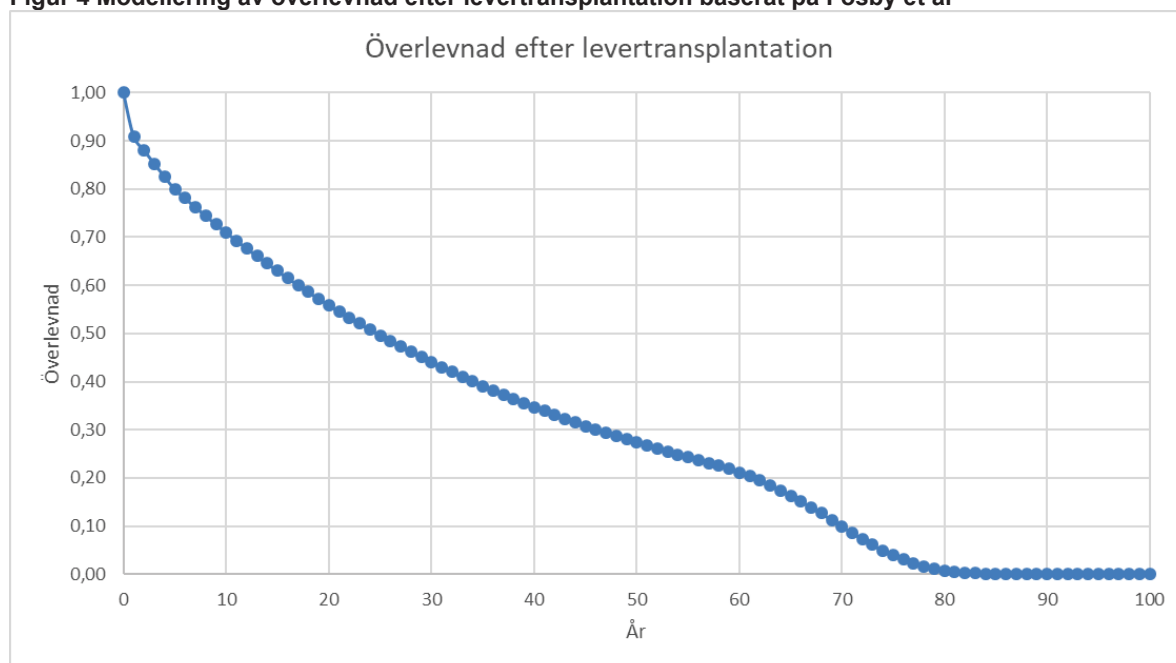
**Tabell 6 Sannolikhet att dö efter levertransplantation, från Fosby et al**

År	Andel som överlever	Källa
1	0,91	Fosby et al., 2015 [12]
5	0,80	
10	0,71	
Årlig sannolikhet att dö		
[---]	9,00%	
[---]	3,17%	
[---]	2,36%	

Baserat på den årliga sannolikheten att dö efter levertransplantation redovisas i Figur 4 modellering av överlevnaden efter levertransplantation från Fosby et al, över modellens tidshorisont.



Figur 4 Modellering av överlevnad efter levertransplantation baserat på Fosby et al



#### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets antaganden gällande överlevnad för Wilsonpatienter innan levertransplantation skulle kunna innebära en underskattning av mortaliteten för patienter på bästa understödande behandling. Därtill bedömer TLV att överlevnaden för patienter som behandlas med Cuprior skulle kunna vara i nivå med den för normalpopulationen och således högre än vad företagets analys visar. TLV redovisar känslighetsanalyser där mortaliteten varierar.

TLV bedömer att företagets antaganden gällande sannolikheten att få levertransplantation medför en dubbelräkning och justerar därför dessa siffror. Därtill bedömer TLV att det är troligt att alla patienter som inte behandlas med Cuprior behöver en levertransplantation men att det är osäkert inom vilken tidsperiod detta skulle ske. TLV redovisar därför flera känslighetsanalyser där den årliga sannolikheten att få levertransplantation i interventions- och jämförelsearmen varierar.

TLV bedömer att mortaliteten efter levertransplantation vid varje given tidpunkt bör hämtas från samma källa. TLV använder studien av Fosby et al. Detta medför att den årliga sannolikheten från år [---] och framåt [-----] % i företagets analys till 2,36 % i TLV:s analyser.

#### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har använt två kliniska experter för att skapa en förståelse av den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med Wilsons sjukdom och skillnaden mellan patienter med, respektive utan, läkemedelsbehandling. De beskriver att symtomatiska patienter har en nedsatt livskvalitet, som blir sämre beroende av hur långt progredierad sjukdomen är. Vidare beskriver företagets experter att symtomatiska patienter kan stabiliseras med hjälp av trientin-behandling och att dessa patienter har en livskvalitet som är något nedsatt gentemot normalpopulationen. Patienter med höga kopparhalter men som inte har några symtom förebygger dessa med hjälp av kopparkelare (trientin eller D-penicillamin). Utan läkemedelsbehandling kommer sjukdomen att progrediera och patienten utvecklar symtom.

Baserat på ovanstående resonemang antar företaget en livskvalitetsvikt [-----]  
-----]. Företaget antar att patienter som behandlas med Cuprior

har en livskvalitetsvikt på [----], vilket ska motsvara [-----]. Företaget antar att patienterna i jämförelsearmen utvecklar symtom och uppskattar därför deras livskvalitetsvikt [-----] litteraturöversikt [14].

Patienterna som befinner sig i [-----] det år de antas genomgå transplantationen, antas ha en livskvalitetsvikt på [----], vilket motsvarar [-----] efter levertransplantation i en studie av Ratcliffe et al från 2002 [15]. Patienter som befinner sig [-----] har en konstant livskvalitetsvikt på [---] vilket motsvarar [-----] i samma studie.

### **TLV:s diskussion**

TLV finner företagets antaganden avseende hälsorelaterad livskvalitet förknippad med mycket hög osäkerhet. Företaget använder flera olika källor och antaganden baserade på expertutlåtanden, vilket medför att livskvalitetsvikterna inte går att jämföras med varandra på ett likvärdigt sätt. TLV ser att det finns en begränsad mängd livskvalitetsdata på patientpopulationen med Wilsons sjukdom men anser att livskvalitetsvikterna bör hämtas från samma källa. Därtill finner TLV att företagets antagande avseende vilken livskvalitet patienterna har under det år de genomgår transplantation är högt skattat.

På grund av den höga osäkerhet TLV ser i företagets antaganden angående livskvalitet har TLV tillfört en rapport av Wright et al från 2006 [16] som skattar hälsorelaterad livskvalitet för patienter med kronisk hepatit C för olika stadier av sjukdomen. TLV använder livskvalitetsvikter för samtliga hälsotillstånd från rapporten. TLV vill påpeka att denna rapport enbart analyserar patienter med hepatit C vilket innebär att de neurologiska skador som en del av Wilsonpatienterna troligtvis utvecklar (vilket torde vara fler i jämförelsearmen) inte fångas. Livskvaliteten hos obehandlade patienter med Wilsons sjukdom skulle därför kunna vara lägre än de vikter TLV respektive företaget använder.

TLV anser att företagets antagande, att patienter som behandlas med Cuprior i genomsnitt har en högre livskvalitet än de patienter som inte får någon läkemedelsbehandling [-----], är rimligt. När patienterna påbörjar behandling har majoriteten redan utvecklat symtom vilket stödjer antagandet att även patienter som behandlas med Cuprior bör ha en något lägre livskvalitet än normalpopulationen. TLV anser därför att patienterna som behandlas med Cuprior [-----] kan ha en livskvalitetsvikt som motsvarar mild sjukdom i rapporten (0,77).

En aspekt som företagets modell inte tar hänsyn till är den försämring över tid som skulle kunna ske i ett visst hälsotillstånd. Exempelvis torde patienterna som får bästa understödjande behandling, [-----], ha en livskvalitetsvikt som försämras över tid. TLV bedömer därför att det är rimligt att anta att de i *genomsnitt* har en livskvalitet som motsvarar måttlig sjukdom i rapporten (0,66).

[-----] genomgår levertransplantation bedömer TLV att patienterna mår sämre än i företagets analys, där de har en livskvalitetsvikt på [----]. I rapporten från Wright et al har patienter med dekompenenserad levercirros en livskvalitetsvikt på 0,45 vilket TLV finner bättre speglar livskvalitetsvikten [-----]. I rapporten presenteras också livskvalitetsvikten för patienter med hepatit C som har genomgått en levertransplantation vilken TLV använder för livskvaliteten [-----] efter transplantation.

Livskvalitetsvikter från Wright et al och TLV:s antaganden om livskvalitetsvikter återfinns i Tabell 7 nedan.

Tabell 7 Livskvalitetsvikter Wright et al

[-----]	Cuprior	Bästa understödjande behandling	Källa
[-----]	0,77 (motsvarar mild sjukdom)	0,66 (motsvarar måttlig sjukdom)	Wright et al. 2006 [16]
[-----]	0,45		
[-----]	0,67		

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i företagets skattning av livskvalitetsvikter hos patienter med Wilsons sjukdom [-----]. TLV har tillfört en rapport av Wright et al som redovisar livskvalitetsvikter för patienter med kronisk hepatit C i olika sjukdomsstadier. TLV använder livskvalitetsvikter från den tillförda rapporten så att vikterna går att jämföras med varandra på ett likvärdigt sätt.

Vidare anser TLV att de neurologiska skador som vissa av patienterna kommer att utveckla inte fångas i vare sig företagets eller TLV:s antaganden avseende hälsorelaterad livskvalitet. TLV bedömer därför att livskvalitetsvikterna skulle kunna vara överskattade.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 72 tabletter på 30 950,36 kronor AIP vilket motsvarar 31 615,62 kronor AUP. Priset per tablett uppgår till 439 kronor (AUP). Enligt de rekommenderade doserna i produktresumén är dosen för barn 1,5 till 4 tabletter per dag medan dosen för vuxna är 3 till 6,5 tabletter per dag. Den genomsnittliga<sup>9</sup> läkemedelskostnaden per dag uppgår till 1 756 kronor (AUP). Behandlingen är kontinuerlig och läkemedelskostnaden per år, baserat på ett genomsnitt av de rekommenderade doserna, uppgår till cirka 641 100 kronor.

Företaget antar i sin analys att kostnaden för Cuprior reduceras med [----] procent efter 15 år, i enlighet med TLV:s ”15-årsregel”. Vidare antar företaget att läkemedlets patentutgång leder till en [---] procent sänkning av priset efter 20 år.

Analysen innehåller också tillskott i form av vitamin E till en kostnad per år i bägge armarna på 1 158 kronor.

### 3.2.2 Dos i företagets analys

Företaget utgår från ett viktat genomsnitt av de rekommenderade doserna för barn respektive vuxna i sin analys. Det viktade genomsnittet som företaget använder för barn uppgår till [----] tabletter per dag till en läkemedelskostnad om [----] kronor (AUP). Det viktade genomsnittet för vuxna uppgår till [----] tabletter per dag till en läkemedelskostnad om [----] kronor (AUP).

### 3.2.3 Dos i svensk klinisk vardag

Eftersom trientin har förskrivits på licens i Sverige under lång tid finns data över användning. TLV har därför hämtat data från Socialstyrelsens läkemedelsregister över patienter som har hämtat ut licensprodukten Univar (trientin-dihydroklorid) från januari 2015 till juni 2019. En förpackning innehåller 100 kapslar.

TLV analyserar datauttaget med följande antaganden:

- Ett uppehåll på över 360 dagar mellan uttag räknas som att den första behandlingsperioden är avslutad och en ny behandlingsperiod är påbörjad.

<sup>9</sup> Genomsnittligt antal tabletter per dag:  $1,5+6,5/2 = 4$  tabletter

- Dosen är beräknad räknad som  $\frac{\text{Summa av antal uthämtade milligram} - \text{antal uthämtade milligram vid sista expediering}}{\text{Antal dagar mellan första och sista uttag}}$
- För att kunna beräkna antal dagar mellan första och sista uttag krävs att patienten har gjort minst två uttag. Därför har patienter med endast ett uttag exkluderats ur analysen.

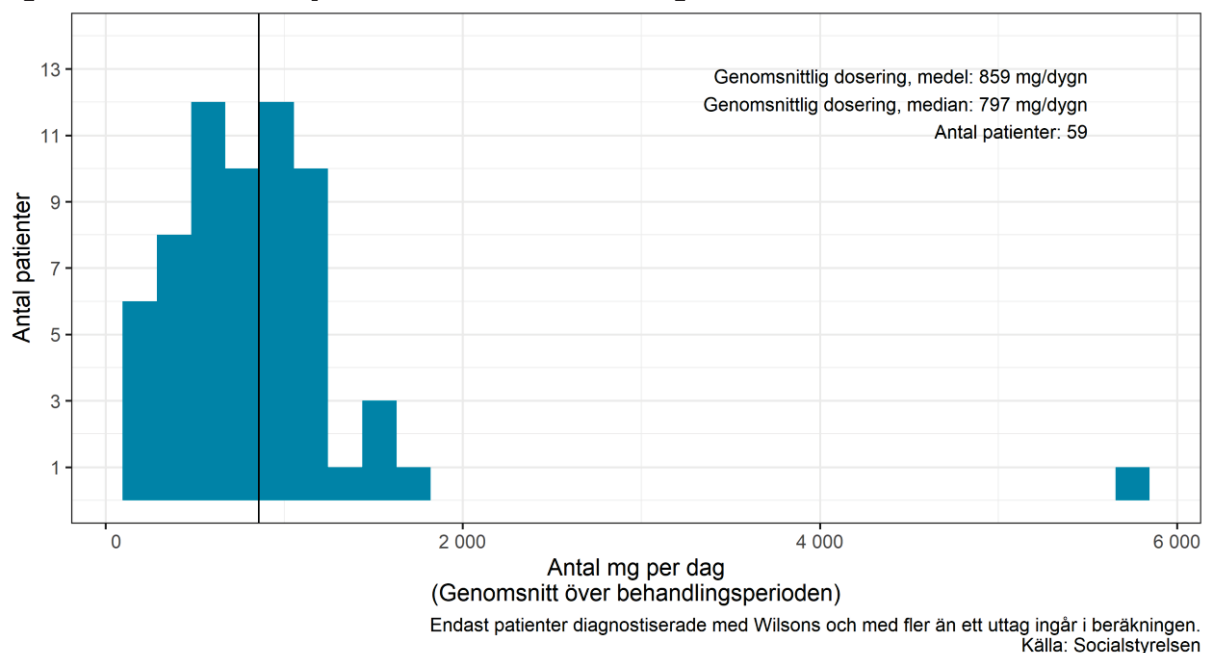
Resultatet visar att 66 unika patienter har hämtat ut Univar på licens mellan januari 2015 och juni 2019. Sju patienter av dessa 66 har endast hämtat ut läkemedlet vid ett tillfälle inom tidsperioden. Antalet unika patienter per år varierar mellan 40 och 52 stycken, se Tabell 8.

**Tabell 8 Uthämtning av trientin januari 2015-juni 2019**

År	Antal patienter med uthämtning
2015	40
2016	49
2017	52
2018	50
2019	46

Resultatet redovisas som antal milligram per dag i ett genomsnitt över behandlingsperioden. Medeldos var 859 mg per dygn och mediandos var 797 mg per dygn. Då en kapsel Univar innehåller 200 mg trientin och 100 mg dihydroklorid, totalt 300 mg [10], innebär detta att patienter i genomsnitt doseras med tre kapslar per dag. Se resultatet i Figur 5 nedan.

**Figur 5 Resultat TLV:s analys av dos i svensk klinisk vardag**



Cuprior innehåller 150 mg trientin. TLV omvandlar dosen av trientin som behövs, enligt den omräkningsfaktor på 0,6 som EMA rekommenderar i Cupriors marknads godkännande (se 2.4.1, sidan 8 för mer information), och avrundar till närmast antal halva tabletter, vilket motsvarar 2,5 tabletter per dag. En dos per dag om 2,5 tabletter innebär en läkemedelskostnad per dag på 1 098 kronor (AUP).

### 3.2.4 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget uppger att patienter i interventions- såväl som jämförelsearmen måste genomföra tester för att mäta serumkopparnivå och leverfunktion samt genomföra urinanalys. Därtill behöver patienterna, oavsett behandling, genomgå regelbundna hälsokontroller. Patienterna som behandlas med Cuprior genomför också blodanalystester [-----]

-----]. Kostnader för dessa tester hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2019 [17] redovisas i Tabell 9.

**Tabell 9 Kostnad per år för tester**

Kostnadspost	Enhets-kostnad	Cuprior		Bästa understödjande Behandling	
		Antal per år	Kostnad per år	Antal per år	Kostnad per år
Leverfunktionstest	1 015 kr	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Serum-kopparnivå	1 015 kr	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hälsokontroll	797 kr	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Blodanalys	1 015 kr	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Urinalanalys	542 kr	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Utöver kostnader för tester antar företaget direkta vårdkostnader i form av levertransplantation, rehabilitering och sjukhusbesök efter transplantation. [-----].

Företaget använder Svensk Gastroenterologisk Förenings nationella riktlinjer från 2012 [6] för att beräkna antalet sjuksköterske- och läkarbesök per år efter levertransplantation. Dessa återfinns i Tabell 10.

**Tabell 10 Rutinvård efter levertransplantation från nationella riktlinjer 2012**

Månader efter transplantation	Sjuksköterskebesök (rutinkontroll)	Läkarbesök (rutinkontroll)
0-3	1-2 ggr/vecka (medel 1,5 ggr/vecka)	Varannan till var fjärde vecka (medel 1 ggr var tredje vecka)
3-6	Varannan vecka	En gång i månaden
6-12	Var fjärde vecka	En gång i månaden
12+	Var tredje månad	Var tredje månad de första tre åren sedan två gånger per år

Vidare använder företaget Södra sjukvårdsregionens prislista från 2019 för att uppge enhetskostnader för de vårdkostnadsposter som återfinns i analysen. Företaget uppger [-----] antagandet om antalet veckor patienterna rehabiliteras på sjukhus och utanför sjukhus efter transplantation [---]. Sedan använder företaget en studie av [-----] om rehabilitering [-----] efter levertransplantation [-----]. Företaget beskriver kostnaden som: [-----] Se Tabell 11 för företagets beräkning av vårdkostnader.

**Tabell 11 Vårdkostnader**

[-----]	Vårdpost	Enhets-kostnad	Antal per år	Kostnad per år	Källa
	Levertransplantation (G01N)	823 753 kr	1	823 753 kr	[17]
[-----]	Rehabilitering sjukhusvistelse (omvårdnadsdag, slutenvård)	7 325 kr	[-----]	[-----]	[17] + [---]
	Rehabilitering utanför sjukhus (vårdkontakt, öppenvård)	3 968 kr	[-----]	[-----]	
	Sjuksköterskebesök	664 kr	[-----]	[-----]	[17] + [6]
	Läkarbesök	2 683 kr	[-----]	[-----]	
	Immunsuppressiva mediciner (50 st)	1 153 kr	[-----]	[-----]	TLV:s pris och

	Antimetabolit medicin (azatioprin) (100 st)	171 kr		[-----]	beslut databas och [6]
	Kortison (prednisolon) (100 st)	158 kr	[-----]	[-----]	
	<b>Summa</b>			<b>[-----] kr</b>	
[-----]	Rehabilitering [-----]	171 464 kr	[-----]	[-----]	[----]
	Sjuksköterskebesök >12 mån efter transplantation	664 kr	[-----]	[-----]	[17] + [6]
	Läkarbesök >12 mån efter transplantation	2 683 kr		[-----]	
	Immunsuppressiva mediciner (50 st)	1 153 kr	[-----]	[-----]	TLV:s pris och beslut-databas och [6]
	Antimetabolit medicin (azatioprin) (100 st)	171 kr		[-----]	
	Kortison (prednisolon) (100 st)	158 kr		[-----]	
	<b>Summa</b>			<b>[-----] kr</b>	

### 3.2.5 Indirekta kostnader

Företaget redovisar det produktionsbortfall som uppstår vid levertransplantation, rehabilitering på sjukhus och rutinkontroll hos sjuksköterska/läkare. Produktionsbortfall antas både för vuxna och för barn då barnen antas ha en vuxen med sig under alla vårdbesök. Kostnaden för en timmes produktionsbortfall motsvarar en lön per timme på 287 kronor enligt Statistiska Centralbyrån 2019. I Tabell 12 nedan redovisas företagets antaganden om indirekta kostnader under [-----] levertransplantation och [-----].

Tabell 12 Indirekta kostnader

[-----]	Vårdpost	Enhets-kostnad	Antal per år	Kostnad per år
[-----]	Levertransplantation	287 kr	[-----]	[-----]
	Rehabilitering sjukhusvistelse		[-----]	[-----]
	Rehabilitering utanför sjukhus		[-----]	[-----]
	Sjuksköterskebesök		[-----]	[-----]
	Läkarbesök		[-----]	[-----]
	Förskrivning läkemedel		[-----]	[-----]
	<b>Summa</b>			
[-----]	Rehabilitering [-----]	287 kr	[-----]	[-----]
	Sjuksköterskebesök >12 mån efter transplantation		[-----]	[-----]
	Läkarbesök >12 mån efter transplantation		[-----]	[-----]
	Förskrivning läkemedel		[-----]	[-----]
	<b>Summa</b>			

### TLV:s diskussion

TLV anser att analysen ska spegla svensk klinisk praxis i så hög utsträckning som möjligt. Trots att TLV har hämtat ut data över tidigare uthämtning av trientin-dihydroklorid kvarstår osäkerheter kring hur hög den genomsnittliga dosen kommer att vara efter att Cuprior har fått marknadsgodkännande. Det faktum att det numera finns ett godkänt doseringsintervall, vilket det inte funnits för Univar som förskrivits på licens, skulle kunna påverka den dos som används i klinisk praxis. Det kan därför innebära att dosen kommer att höjas för de patienter som be-

handlas på Cuprior, det vill säga att patienterna doseras utifrån det godkända doseringsintervallet och resultatet av de individuella serumkopparnivåtesterna. Därtill är det ett begränsat patientantal som ingår i analysen på data från läkemedelsregistret. Genomsnittet av data från läkemedelsregistret har också påverkats av hur stor andel av patienterna som befunnit sig i den akuta ("de-coppering") fasen, vilka troligen har behandlats med högre doser jämfört med patienter i underhållsfasen.

Mot bakgrund av detta finner dock TLV inte det troligt att dosen i genomsnitt kommer öka kraftigt jämfört med hur förskrivningen sett ut de senaste fem åren och använder därför den dos som är den lägsta inom det godkända doseringsintervallet för vuxna. TLV gör också känslighetsanalyser på mediandosen från läkemedelsregistret samt medeldosen av det rekommenderade doseringsintervallet.

TLV finner att den vårdkostnadspost som företaget inkluderar som rehabilitering [-----] efter levertransplantation på drygt 170 000 kronor är en samlad kostnadspost som inkluderar de vårdkostnader som företaget också antar (exempelvis sjuksköterske- och läkarbesök). Det innebär att dessa kostnader dubbelräknas om vårdkostnadsposten inkluderas. TLV finner att de antaganden företaget gör angående rutinkontroll av sjuksköterska och läkare samt immunsuppressiv behandling som bygger på de nationella riktlinjerna, bättre speglar de faktiska kostnader som uppstår efter en levertransplantation.

TLV anser att hur och när en patentutgång påverkar priset beror på flera aspekter, till exempel hur konkurrensutsatt ett läkemedelsområde är, vilket TLV på förhand inte kan ta hänsyn till. Vidare anser TLV att det är svårt att på förhand beakta en eventuell prissänkning, oavsett om den föregås av en patentutgång eller av "15-årsregeln". Vi vet inte på förhand vad som händer om exempelvis 15 år och kan således inte veta om "15-årsregeln" fortfarande gäller vid den tidpunkten. Även andra priser, till exempel vårdrelaterade kostnader kan komma att förändras över tid, något som TLV inte heller kan ta hänsyn vid tidpunkten när beslut om subvention fattas.

När man i en kostnadseffektivitetsanalys utgår från det breda samhällsperspektivet och därmed tar hänsyn till om patientgruppen förväntas förvärvsarbета eller inte efter behandling, kommer patientgruppens sammansättning vad gäller till exempel förvärvsgrad och ålder att spela roll. Nyttan av att behandlingen kan förbättra arbetsförmågan och att patienterna kan leva ett normalt liv bedömer TLV inkluderas i den skillnad i hälsorelaterad livskvalitet som företaget har angett.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV använder den lägsta godkända dosen för vuxna, tre tabletter per dag, som ett förväntat genomsnitt av den dos som kommer att användas av Cuprior men redovisar känslighetsanalyser på mediandosen från läkemedelsregistret samt medeldosen av det rekommenderade doseringsintervallet för Cuprior.

TLV räknar inte med att priset sänks på grund av patentutgång och "15-årsregeln".

TLV anser att företaget dubbelräknat en vårdkostnadspost efter transplantation som inkluderas i de andra kostnadsposterna som företaget använder sig av. TLV tar bort denna post vilket innebär att summan av vårdkostnader [-----] sjunker till 91 621 kronor.

Därtill bedömer TLV, i enlighet med myndighetens praxis, att det finns en risk att patienter som står utanför arbetsmarknaden diskrimineras om denna typ av indirekta kostnader inkluderas. De kostnader per vunnet QALY som TLV bedömer vara mest rimliga att fatta beslut utifrån innehåller inte indirekta kostnader.

## 4 Resultat

I företagets grundscenario för barn, med en genomsnittlig behandlingsstart på fem år, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,3 miljoner kronor. I motsvarande scenario för vuxna, med en genomsnittlig behandlingsstart på 19 år, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,9 miljoner kronor. Båda resultaten är utan indirekta kostnader. Det som skiljer dessa två analyser ifrån varandra är den dos som används vilket påverkar de totala läkemedelskostnaderna.

Baserat på det underlag som tillförts ärendet finner TLV att kostnaden per vunnet QALY är förenat med mycket hög osäkerhet. När TLV använder den studie företaget använder sig av (Dziezyc et al.) för beräkning av andelen som får levertransplantation uppgår kostnaden per vunnet QALY till 1,7 miljoner kronor. TLV finner att det är mer sannolikt att alla patienter som inte behandlas med Cuprior behöver levertransplantation inom ett visst antal år. Därtill anser TLV att överlevnadsvinsten av behandling med Cuprior inte framkommer i sin fullo i den analysen. TLV bedömer därför att de bästa uppskattningarna av kostnad per vunnet QALY, för behandling med Cuprior i jämförelse med bästa understödjande behandling, uppgår till runt 1,3 miljoner kronor. Patienter som behandlas med Cuprior vinner då mellan 6,5 och 8,5 QALYs i jämförelse med patienter på bästa understödjande behandling.

### 4.1 Företagets grundscenario

I stycke 4.1 nedan presenteras företagets grundscenarier. I ett yttrande till TLV den 19 december 2019 har företaget gjort ytterligare analyser som delvis baseras på de antaganden TLV gör, se Bilaga 2 för vidare information.

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

I följande lista återfinns de centrala antaganden som gjorts i företagets analyser:

- Tidshorisont med livstidsperspektiv
- Behandlingsstart vid fem respektive 19 års ålder.
- Årlig sannolikhet att dö innan patienterna får en levertransplantation på [-----] procent för de patienterna som behandlas med Cuprior och för [-----] procent för patienterna som får bästa understödjande behandling.
- Årlig sannolikhet att få levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior på [-----] procent och för bästa understödjande behandling på [-----] procent.
- Årlig sannolikhet att dö efter levertransplantation som är densamma oavsett behandling i enlighet med Tabell 4.
- Livskvalitetsvikten innan levertransplantation är [---] för patienter som behandlas med Cuprior och [-----] för patienter på bästa understödjande behandling. [-----] patienterna får levertransplantation har de en livskvalitetsvikt på [-----], efter levertransplantation har de en livskvalitetsvikt på [-----].
- Dos utifrån ett viktat genomsnitt; [----] tabletter per dag för barn och [----] tabletter per dag för vuxna.
- TLV:s 15-årsregel och patentutgång som sänker priset med [---] respektive [---] procent efter 15 respektive 20 år.
- Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario för barn

I företagets grundscenario för barn vinner patienter som behandlas med Cuprior [---] QALYs i jämförelse med bästa understödjande behandling. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till



cirka 1,3 miljoner kronor. Om indirekta kostnader i form av produktionsbortfall är medräknade i analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,1 miljoner kronor, se Tabell 13.

**Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario för barn**

	Cuprior	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader (inkl kostnader för tester, vitamin e etc)	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Odiskonterade levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY inkl. indirekta kostnader			1 129 015 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY exkl. indirekta kostnader</b>			<b>1 263 806 kr</b>

#### 4.1.3 Resultatet i företagets grundscenario för vuxna

I företagets grundscenario för vuxna vinner patienter som behandlas med Cuprior [---] QALYs i jämförelse med bästa understödjande behandling. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,9 miljoner kronor. Om indirekta kostnader i form av produktionsbortfall är medräknade i analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,7 miljoner kronor, se tabell Tabell 14.

**Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario för vuxna**

	Cuprior	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader (inkl kostnader för tester, vitamin e etc)	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Odiskonterade levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY inkl. indirekta kostnader			1 714 771 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY exkl. indirekta kostnader</b>			<b>1 859 376 kr</b>

## 4.2 TLV:s analyser

Eftersom TLV finner att det råder mycket hög osäkerhet i det underlag som tillförts ärendet redovisar TLV inget grundscenario utan gör flera scenarioanalyser och flera känslighetsanalyser.

TLV genomför tre scenarioanalyser:

1. Scenarioanalys: Sjukdomsprogression baserad på Dziezyc et al.

I analys 1 baseras sannolikheten att få levertransplantation och att dö innan patienten får transplantation på den studie företaget använt sig av (Dziezyc et al) som jämför följsamma och icke-följsamma patienter. Jämförelsearmen (bästa understödjande behandling) består alltså av data på patienter som någon gång har behandlats med kopparkelerare men som haft ett uppehåll på minst 12 månader.

2. Scenarioanalys: Alla utan läkemedelsbehandling får levertransplantation inom 20 år.

I analys 2 baseras sannolikheten att få levertransplantation på en rimlighetsbedömning av hur sjukdomen beskrivs i EASL:s riktlinjer och av TLV:s kliniska expert. Enligt dessa ledder sjukdomen alltid till förtida död. Enligt TLV:s kliniska expert skulle majoriteten av patienter med Wilsons sjukdom, där leversymtom dominerar, i frånvaro av läkemedelsbehandling för WS sannolikt behöva levertransplanteras. TLV bedömer att detta borde innebära att majoriteten av de patienter som idag inte skulle få läkemedelsbehandling skulle behöva en levertransplantation inom ett visst antal år. En mindre andel skulle enligt TLV:s expert främst drabbas av invalidiserande neurologiska skador, och vissa patienter skulle dö i förtid av dessa. Därför bedömer TLV att det är ett relativt konservativt antagande att alla patienter skulle få en levertransplantation.

TLV gör flera känslighetsanalyser på denna analys.

3. Scenarioanalys: Patienter med läkemedelsbehandling har samma mortalitet som normalpopulationen innan transplantation.

I analys 3 baseras sannolikheten att få levertransplantation återigen på studien av Dziezyc et al. över följsamma respektive icke-följsamma patienter, medan det antagande som ändras är mortaliteten innan levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior. Det finns studier som visar att mortaliteten för patienter som behandlas med kopparkelare nästan motsvarar den för normalpopulationen.

TLV gör flera känslighetsanalyser på denna analys.

#### 4.2.1 Viktiga gemensamma antaganden i TLV:s analyser

I listan nedan anges vilka antaganden TLV gör i de tre scenarioanalyserna, som skiljer sig från företagets.

- Behandlingsstart vid en genomsnittlig ålder på 19 år.
- Årlig sannolikhet att dö efter levertransplantation från samma studie (Fosby et al 2015) oavsett tidpunkt, i enlighet med Tabell 6.
- Hälsorelaterad livskvalitet hämtas för [-----] från Wright et al (2006), i enlighet med Tabell 7.
- Patienterna behandlas med i genomsnitt tre tabletter per dag.
- Ingen prissänkning på grund av patentutgång och "15-årsregeln".
- Vårdkostnad för rehabilitering [-----] efter transplantation borttagen.
- Inga indirekta kostnader.

#### 4.2.2 Resultat och antaganden i TLV:s scenarioanalys 1: Sjukdomsprogression baserad på Dziezyc et al.

I TLV:s första analys har följande antagande gjorts, utöver de antaganden som TLV ändrar i alla tre analyserna (lista under 4.2.1).

- Årlig sannolikhet att få levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior på 0,86 procent och för bästa understödjande behandling på 2,36 procent (baserat på data från Dziezyc och medförfattare).

I Tabell 15 nedan finns resultatet. I TLV:s första analys vinner patienter som behandlas med Cuprior 5,84 QALYs i jämförelse med de som får bästa understödjande behandling. Det är något fler än i företagets grundscenario för vuxna vilket drivs av de livskvalitetsvikter som TLV använder i analysen. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,7 miljoner kronor.

Tabell 15 Resultat i TLV:s analys 1

	Cuprior	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader (inkl kostnader för tester, vitamin e etc)	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Totala kostnader</i>	10 691 209 kr	936 227 kr	9 754 982 kr
QALYs	17,86	12,02	5,84
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 671 025 kr</b>

TLV bedömer att det råder stora osäkerheter i analysen, främst på grund av det bristfälliga dataunderlag som finns på patienter med Wilsons sjukdom. Vidare finner TLV att analysen är en konservativ skattning av kostnaden per vunnet QALY för behandling med Cuprior jämfört med bästa understödjande behandling, för de patienter som är intoleranta mot D-penicillamin. Detta på grund av att:

- Den årliga sannolikheten av få levertransplantation baseras på en studie som undersöker utfall hos patienter som är följsamma till behandling respektive de som inte är det. Detta innebär att TLV bedömer att sannolikheten att få levertransplantation i jämförelsearmen troligtvis är underskattad, se vidare resonemang under 3.1.1, TLV:s diskussion.
- Risken att dö innan patienterna får levertransplantation baseras också på studien över följsamma respektive icke-följsamma patienter (Dziezyc et al.). Även sannolikheten att dö i jämförelsearmen bygger alltså på patienter som någon gång haft tillgång till läkemedelsbehandling. TLV bedömer därför att risken att dö i jämförelsearmen är underskattad, se vidare resonemang under 3.1.1, TLV:s diskussion. Vidare finns det data som visar att patienter som behandlas med kopparkelare har en överlevnad som nästan motsvarar normalpopulationens [7], vilket skulle styrka att analysen underskattar skillnaden i mortalitet mellan armarna.
- De livskvalitetsvikter TLV har använt fångar inte de neurologiska skador som vissa av patienterna i analysen kommer att utveckla. Eftersom sjukdomsprogressionen stagnerar vid läkemedelsbehandling är det troligt att det främst är patienter som i jämförelsearmen som utvecklar dessa skador.
- Dosen skulle kunna vara överskattad eftersom den utgår från den lägsta godkända dosen i produktresumén, medan dosen i svensk klinisk praxis har varit lägre än denna.

#### 4.2.3 Resultat och antaganden i TLV:s scenarioanalys 2: Alla utan läkemedelsbehandling får levertransplantation inom 20 år

TLV bedömer att andelen patienter som behöver levertransplantation i jämförelsearmen troligtvis är underskattad i TLV:s första analys. TLV vill därför i denna scenarioanalys illustrera vad som händer när patienterna i jämförelsearmen progredierar fortare och fler behöver en levertransplantation. I TLV:s analys 2 har därför detta antagande varierats till att alla patienter i jämförelsearmen genomgår en levertransplantation inom 20 år. Detta innebär att färre patienter i jämförelsearmen är kvar i hälsotillståndet innan levertransplantation. TLV antar samtidigt att risken att dö innan transplantation är densamma som i analys 1.

I TLV:s andra analys har följande antagande gjorts, utöver de antaganden som TLV ändrar i alla tre analyserna (lista under 4.2.1).

- Alla patienter (99,9 procent) i jämförelsearmen genomgår en levertransplantation inom 20 år.

I Tabell 16 nedan finns resultatet i den andra av TLV:s analyser som visar att patienter som behandlas med Cuprior vinner 6,57 QALYs i jämförelse med de som får bästa understödande behandling till en ökad kostnad om cirka 8,3 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY uppgår då till cirka 1,3 miljoner kronor. Den minskning i kostnad per vunnet QALY som ses jämfört med TLV:s första analys beror på de ökade kostnader som uppstår i jämförelsearmen av att fler patienter får levertransplantation. Den beror också på en ökning i QALY-vinst orsakad av att patienterna i jämförelsearmen progredierar snabbare till stadiet där de behöver en levertransplantation, samtidigt som patienterna har samma mortalitetsrisk innan transplantation som i den första analysen.

**Tabell 16 Resultat i TLV:s analys 2**

	Cuprior	Bästa understödande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader (inkl kostnader för tester, vitamin e etc)	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Totala kostnader</i>	<i>10 691 209 kr</i>	<i>2 366 807 kr</i>	<i>8 324 401 kr</i>
QALYs	17,86	11,29	6,57
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 267 475 kr</b>

### TLV:s känslighetsanalyser på analys 2

TLV har utfört flera känslighetsanalyser där en parameter varieras i taget.

TLV anser att de livskvalitetsvikter som tillförts ärendet av företaget och TLV inte fångar de neurologiska skador som kan uppstå för patienter som inte har tillgång till läkemedelsbehandling. Ett antagande om sämre livskvalitet för patienter på bästa understödande behandling [-----] innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 1,2 miljoner kronor. Ett antagande om att patienter som genomgått en levertransplantation har 10 procent lägre livskvalitet än skattningen från Wright et al på 0,67 innebär en kostnad per vunnet QALY på 1,1 miljon kronor.

TLV bedömer också att det råder osäkerhet gällande vilken dos som kommer att användas för Cuprior. Analyser där detta varieras visar att det har stor påverkan på resultatet. Om patienterna behandlas med samma genomsnittliga dos av Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) som de tidigare har behandlats med trientin-dihydroklorid på licens uppgår kostnaden per vunnet QALY till 1 miljon kronor. Om dosen däremot skulle öka till genomsnittet av det rekommenderade dosintervallet uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,8 miljoner kronor. Av dessa alternativ finner TLV det mer troligt att behandling kommer att ske ungefär likt hur patienterna behandlats på trientin-dihydroklorid, således är analysen där kostnaden per vunnet QALY är cirka 1 miljon kronor mer trolig än analysen med ett resultat på 1,8 miljoner kronor.

Som beskrivet innan innebär antagandet som är ändrat i TLV:s analys 2 att färre patienter i jämförelsearmen är kvar i hälsotillståndet innan levertransplantation. Ett antagande gjordes samtidigt att risken att dö innan transplantation är densamma som i analys 1. I en av känslighetsanalyserna nedan ändrar TLV också antagandet avseende mortalitet i jämförelsearmen innan transplantation. TLV har där exkluderat de patienter som dör av leversvikt i studien från Dziezyc och medförfattare. Resultatet uppgår då till lite drygt 1,3 miljoner kronor.

Känslighetsanalyserna ovan bygger på att patienter som inte får behandling med Cuprior får levertransplantation eller dör innan alternativt till följd av en sådan. Enligt EASL:s behandlingsriktlinjer och TLV:s kliniska expert leder Wilsons sjukdom alltid till för tidig död. I den sista känslighetsanalysen ändras både antagandet avseende andelen patienter i jämförelsearmen som får levertransplantation och andelen som dör. Analysen ska spegla ett scenario där patienterna inte hinner få levertransplantation innan det dödliga utfallet inträffar. I analysen dör alla patienter i jämförelsearmen inom 20 år. Kostnaden per vunnet QALY uppgår då till 670 000 kronor. Troligtvis ligger sanningen någonstans däremellan, hur snabbt patienterna behöver, respektive har möjlighet att få, en levertransplantation är behäftat med mycket stora osäkerheter. TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att en andel av patienterna troligtvis skulle hinna dö innan de får en levertransplantation eller dö av neurologiska skador innan de utvecklat hepatiska symtom.

Tabell 17 TLV:s känslighetsanalyser på analys 2

Känslighetsanalyser		QALY-vinst	Kostnad per vunnet QALY
Dos	Dos från analys av data från Läke medelsregistret (2,5 tabletter per dag)	6,57	1 012 447 kr
	Genomsnittlig dos från produktresumé för barn och vuxna $((1,5+6,5)/2 = 4$ tabletter per dag)	6,57	1 777 530 kr
	Genomsnittlig dos från produktresumé för vuxna $((3+6,5)/2 = 4,75$ tabletter per dag)	6,57	2 032 558 kr
Sannolikhet att behöva en levertransplantation	Ingen patient som behandlas med Cuprior behöver levertransplantation	7,70	1 261 663 kr
	Alla patienter (99,9 procent) i jämförelsearmen behöver en levertransplantation inom 10 år vilket motsvarar en årlig sannolikhet på 49,88 %	6,69	1 221 498 kr
Mortalitet innan levertransplantation	Patienter som behandlas med Cuprior har samma mortalitet innan levertransplantation som normalpopulationen	9,20	1 077 037 kr
	Andelen patienter som dör i jämförelsearmen är 20,7 % över 20 år vilket är exklusive de som dör av leversvikt i Dziezyc et al 2014. Motsvarar en årlig sannolikhet på 1,15 %	6,27	1 318 003 kr
	Patienter i jämförelsearmen har 20 % högre mortalitet än i Dziezyc et al 2014 (46 % istället för 37,9 %)	6,73	1 241 970 kr
	Patienter i jämförelsearmen har 20 % lägre mortalitet än i Dziezyc et al 2014 (30 % istället för 37,9 %)	6,42	1 291 300 kr
Mortalitet efter levertransplantation	Mortalitet efter transplantation oavsett tidsperiod är 10 % lägre	6,14	1 346 436 kr
	Mortalitet efter transplantation oavsett tidsperiod är 10 % högre	6,96	1 203 898 kr
Hälsorelaterad livskvalitet	Patienter i jämförelsearmen [-----] har en nyttovikt som korresponderar till cirros i Wright et al (0,55)	6,87	1 212 372 kr
	Patienter i jämförelsearmen [-----] har en nyttovikt som korresponderar till mild sjukdom i Wright et al (0,77)	6,27	1 327 825 kr
	Företagets antaganden avseende hälsorelaterad livskvalitet	5,67	1 470 827 kr
	Neurologiska skador kommer att kvarstå även efter en levertransplantation; patienter [-----] 10 % lägre livskvalitet (0,603 istället för 0,67)	7,30	1 140 055 kr
Tidshorisont	10 år	1,69	1 549 576 kr
	20 år	3,16	1 529 650 kr

	50 år	5,87	1 322 190 kr
Alla i jämförelsearmen dör innan de hinner få en levertransplantation	Ändrar två antaganden: - Alla patienter (99,9 %) i jämförelsearmen dör inom 20 år vilket ger en årlig sannolikhet på 29,21 %. - Ingen patient (0%) i jämförelsearmen hinner få en levertransplantation.	15,98	668 359 kr

#### 4.2.4 Resultat och antaganden i TLV:s scenarioanalys 3: Patienter med läkemedelsbehandling har samma mortalitet som normalpopulationen innan transplantation

TLV anser att mortaliteten innan levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior skulle kunna vara lägre än vad som presenteras ovan i analys 1 och 2. Det finns studier som visar att mortaliteten för patienter som behandlas med kopparkelare nästan motsvarar den för normalpopulationen [7].

I analyserna innan har även patienterna som behandlas med Cuprior en ökad risk att dö innan de får transplantation (årlig sannolikhet på 0,86 %). TLV vill i analys 3 illustrera hur kostnaden per vunnet QALY förändras om patienterna som behandlas med Cuprior har samma mortalitet innan transplantation som normalpopulationen. Den årliga sannolikheten att få levertransplantation motsvarar den som används i analys 1.

I TLV:s tredje analys har följande antaganden gjorts, utöver de antaganden som TLV ändrar i alla tre analyserna (lista under 4.2.1).

- Patienter som behandlas med Cuprior har samma mortalitet innan levertransplantation som normalpopulationen.
- Årlig sannolikhet att få levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior på 0,86 procent och för bästa understödjande behandling på 2,36 procent (baserat på data från Dziezyc et al).

I Tabell 18 nedan finns resultatet i den tredje av TLV:s analyser som visar att patienter som behandlas med Cuprior vinner 8,47 QALY:s i jämförelse med de som får bästa understödjande behandling till en ökad kostnad om drygt elva miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY uppgår då till cirka 1,3 miljoner kronor. Resultatet påverkas både av de ökade kostnader som ses i Cuprior-armen på grund av att fler patienter fortsätter behandlas samt av en ökad livskvalitetsvinst [-----].

Tabell 18 Resultat i TLV:s analys 3

	Cuprior	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader (inkl kostnader för tester, vitamin e etc)	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
<b>Totala kostnader</b>	<b>12 280 828 kr</b>	<b>936 227 kr</b>	<b>11 344 601 kr</b>
QALYs	20,50	12,02	8,47
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 338 608 kr</b>

#### TLV:s känslighetsanalyser på analys 3

TLV har utfört samma känslighetsanalyser på denna analys som gjorts på analys 2. Resultatet presenteras i Tabell 19 nedan.

Tabell 19 TLV:s känslighetsanalyser på analys 3

Känslighetsanalyser		QALY-vinst	Kostnad per vunnet QALY
Dos	Dos från analys av data från Läkemedelsregistret (2,5 tabletter per dag)	8,47	1 111 522 kr
	Genomsnittlig dos från produktresumé för barn och vuxna $((1,5+6,5)/2 = 4$ tabletter per dag)	8,47	1 792 780 kr
	Genomsnittlig dos från produktresumé för vuxna $((3+6,5)/2 = 4,75$ tablettetter per dag)	8,47	2 019 866 kr
Sannolikhet att behöva en levertransplantation	Ingen patient som behandlas med Cuprior behöver levertransplantation	10,11	1 299 514 kr
Mortalitet innan levertransplantation	Patienter i jämförelsearmen har 20 % högre mortalitet än i Dziezyc et al 2014 (46 % istället för 37,9 %)	9,40	1 214 144 kr
	Patienter i jämförelsearmen har 20 % lägre mortalitet än i Dziezyc et al 2014 (30 % istället för 37,9 %)	7,55	1 493 956 kr
Mortalitet efter levertransplantation	Mortalitet efter transplantation oavsett tidsperiod är 10 % lägre	8,41	1 348 459 kr
	Mortalitet efter transplantation oavsett tidsperiod är 10 % högre	8,54	1 329 739 kr
Hälsorelaterad livskvalitet	Patienter i jämförelsearmen [-----] har en nyttovikt som korresponderar till cirros i Wright et al (0,55)	9,94	1 141 239 kr
	Patienter i jämförelsearmen [-----] har en nyttovikt som korresponderar till mild sjukdom i Wright et al (0,77)	7,01	1 618 520 kr
	Företagets antaganden avseende hälsorelaterad livskvalitet	7,66	1 480 526 kr
	Neurologiska skador kommer att kvarstå även efter en levertransplantation; patienter [-----] har 10 % lägre livskvalitet (0,603 istället för 0,67)	8,59	1 320 325 kr

#### 4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet i analyserna som är förknippade med flera antaganden baserade på bristfälliga data. Den dokumentation som finns är också i stor utsträckning gjord på andra kopparkelerare (D-penicillamin), vilket ytterligare förstärker dessa osäkerheter.

Då behandling med trientin har funnits länge på licens finns mycket begränsade data på överlevnad vid obehandlad sjukdom. Analyserna är hypotetiska scenarion där patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicilliamin enbart skulle ha tillgång till levertransplantation som behandlingsalternativ.

Vidare bedömer TLV att företagets antaganden avseende livskvalitet är förknippade med mycket hög osäkerhet, se vidare resonemang under TLV:s diskussion 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet. I TLV:s analyser baseras livskvaliteten på en studie av patienter med kronisk hepatit C (Wright et al), vilket innebär att vikterna i alla fall är anpassade till varandra. Dock fångar inte livskvalitetsvikterna de neurologiska skador som obehandlade Wilsons patienter kan få vilket bidrar med osäkerhet.

TLV har utfört flera känslighetsanalyser som visar att resultatet (kostnad per vunnet QALY på cirka 1,3 miljoner kronor) varierar mellan 1 och 2 miljoner kronor. De parametrar TLV finner

mest osäkra är underskattad mortalitet och andel som får levertransplantation i jämförelsearmen, överskattad mortalitet för patienter som behandlas med Cuprior samt livskvalitet för patienter på bästa understödjande behandling. När dessa parametrar varieras (med antaganden om högre mortalitet och andel som får levertransplantation i jämförelsearmen, lägre mortalitet innan transplantation för patienter som behandlas med Cuprior samt lägre livskvalitet för patienter på bästa understödjande behandling), genererar det kostnader per vunnet QALY som är lägre än 1,3 miljoner kronor.

### 4.3 Budgetpåverkan

I Sverige har cirka 75 patienter diagnosticerats med Wilsons sjukdom, av dessa behandlas cirka 80 procent motsvarande 60 patienter. Ungefär 30 procent av dessa är intoleranta mot D-penicillamin. Företaget uppskattar att cirka [-----] patienterna kommer att behandlas med Cuprior till en läkemedelskostnad på [-----] kronor (AIP). Den fullskaliga försäljningen förväntas nå år [-----].

Enligt läkemedelsregistret har 66 patienter hämtat ut trientin-dihydroklorid på licens mellan januari 2015 och juni 2019. Av dessa har cirka 50 patienter hämtat ut läkemedlet per år. Under 2018 har 22 patienter hämtat ut D-penicillamin.

Trientin på licens har, enligt företaget, en högre läkemedelskostnad per år än Cuprior.

Enligt E-hälsomyndighetens databas Concise uppgick förskrivningen under 2018 av Univar (trientin-dihydroklorid) till drygt 26 miljoner kronor, av Syprine (trientin-hydroklorid) till nästan 5 miljoner kronor och av D-penicillamin till 250 000 kronor (AUP). All förskrivning har under 2018 skett på licens.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är troligt att de patienter som har behandlats med trientin-dihydroklorid på licens (Univar) fortsatt kommer att behandlas med trientin, antingen med trientin-tetrahydroklorid (Cuprior) eller trientin-dihydroklorid (Cufence).

Om hälften av de patienter som hämtat ut läkemedlet per år under 2015 till 2019 (hälften av 50 patienter, det vill säga 25) behandlas med Cuprior och behandlas med i genomsnitt tre tabletter per dag uppgår den totala läkemedelskostnaden per år till 12 miljoner kronor AUP. En fördel med Cuprior är att den, till skillnad från Cufence, inte behöver kylförvaras. Det är dock osäkert vilken inverkan detta kommer att ha på förskrivningen. Om 75 procent av patienterna behandlas med Cuprior och behandlas med i genomsnitt tre tabletter per dag uppgår den totala läkemedelskostnaden per år till drygt 18 miljoner kronor AUP.

Behandling med Cuprior kommer troligtvis inte innebära någon stor budgetpåverkan då patienter med Wilsons sjukdom, som är intoleranta mot D-penicillamin, idag behandlas med trientin på licens.

TLV bedömer dock att det finns en risk för indikationsglidning, det vill säga att patienter som kommer att behandlas med Cuprior inte tidigare har behandlats med D-penicillamin. Detta då behandling med D-penicillamin ger upphov till allvarigare biverkningar än Cuprior och att D-penicillamin fortsatt förskrivs på licens medan Cuprior nu är ett godkänt läkemedel. Om samtliga 75 patienter som har diagnosticerats med Wilsons sjukdom i Sverige idag, det vill säga även de patienter som behandlas med D-penicillamin, skulle behandlas med Cuprior (med tre tabletter dagligen) uppgår den totala läkemedelskostnaden till cirka 36 miljoner kronor AUP. En budgetpåverkan skulle i ett sådant fall uppgå till cirka 5 miljoner kronor.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har, efter begäran från TLV, kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnader och effekt av behandling med Cuprior med bästa understödjande behandling. TLV ser utmaningarna i att uppskatta överlevnad och livskvalitet vid understödjande behandling



eftersom praxis i svensk sjukvård varit aktiv läkemedelsbehandling, med trientin på licens, under flera decennier.

TLV justerar flera antaganden i företagens analys gällande bland annat hälsorelaterad livskvalitet, genomsnittlig dos per dag, konsekvenser av patentutgång och sannolikhet att behöva respektive dö efter levertransplantation. När TLV använder samma studie av Dziezyc et al. som företaget gör för att uppskatta andelen patienter i jämförelsearmen som får levertransplantation uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,7 miljoner kronor. TLV bedömer dock att den kostnaden är överskattad då alltför konservativa antaganden görs angående sannolikhet att sjukdomen fortskrider så att levertransplantation krävs och sannolikhet att dö innan levertransplantation.

TLV redovisar två analyser där dessa antaganden varierar. TLV bedömer att de bästa uppskattningarna av kostnad per vunnet QALY, för behandling med Cuprior i jämförelse med bästa understödjande behandling, uppgår till runt 1,3 miljoner kronor. Patienter som behandlas med Cuprior vinner då mellan 6,5 och 8,5 QALYs i jämförelse med patienter på bästa understödjande behandling. TLV bedömer att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet i analyserna.

Företaget har uppgett att de håller med om TLV:s antaganden.

Patienter med Wilsons sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin har i den akuta fasen (där man akut måste få ner kopparhalterna i blodet) inga kliniskt relevanta läkemedelsalternativ att tillgå inom läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att tillståndet har en mycket hög svårighetsgrad. Det finns få patienter med Wilsons sjukdom i Sverige, cirka 75 personer, varav cirka en tredjedel är intoleranta mot D-penicillamin. Data från läkemedelsregistret visar att cirka 50 patienter per år har hämtat ut substansen trientin på licens under åren 2015 till 2019. Vidare bedömer TLV att behandling med trientin, jämfört med bästa understödjande behandling, har en mycket god behandlingseffekt. TLV bedömer därför att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cuprior än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE på Irland, har gjort en så kallad ”rapid review”. NCPE rekommenderar att trientin-tetrahydroklorid (Cuprior) inte bör övervägas för subvention till det ansökta priset<sup>10</sup>.

NoMA i Norge har utvärderat Cuprior och beskriver att kostnadseffektiviteten inte har utvärderats i metodutvärderingen som innehåller en summering av effekt och kostnader. Vidare beskriver NoMA att det råder klinisk jämförbar effekt och säkerhet mellan Cuprior och trientin-dihydroklorid och att Cuprior, sett till det maximala AUP, är mer rimligt än dagens oregistrerade alternativ<sup>11</sup>.

Scottish Medicines Consortium, SMC har beviljat användning av Cuprior i Skottland baserat på argumentationen att trientin-tetrahydroklorid är ett alternativ till andra formuleringar innehållandes trientin men med en lägre budgetpåverkan.<sup>12</sup>

### 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, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

**Tabell 20 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder**

Tabell 20 har belagts med sekretess i sin helhet med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)
--

<sup>10</sup><https://www.hpra.ie/HOMEPAGE/medicines/medicines-information/find-a-medicine/results/item?pano=EU/1/17/1199/001&t=Cuprior>

<sup>11</sup>[https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cuprioroer-wilsons%20svkdom\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cuprioroer-wilsons%20svkdom_2019.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-abb-smc2222/>

## 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.

### 6.3 Praxis

TLV har i några tidigare ärenden tagit ställning till om den rimliga kostnaden för behandling med ett visst läkemedel kan vara högre än vad TLV vanligen accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

#### *Cerezyme/Vpriv (dnr 1967/2015, 1970/2015)*

TLV beslutade den 19 december 2016 att sänka priset på enzymsättningsläkemedlen Cerezyme och Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom. I besluten konstaterade TLV att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillstånd *sällsynthet* motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av ett läkemedel. Förutsättningarna var enligt TLV att det rör sig om få patienter, ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra relevanta behandlingsalternativ. TLV bedömde att Cerezyme och Vpriv uppfyllde dessa förutsättningar. TLV konstaterade att det var angeläget att patienter med Gauchers sjukdom fick fortsatt behandling eftersom de annars riskerade svåra skador. TLV fann därför att det för behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme och Vpriv fanns skäl att acceptera en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår som sträckte sig över det värde som etablerats i TLV:s praxis vid behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Med särskilt beaktande av omständigheterna i ärendena bedömde TLV att en kostnad om 1,85 respektive 2 miljoner kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av Gauchers sjukdom typ 1/typ 1 och 3 med Vpriv/Cerezyme var rimlig.

#### *Cerdelga (dnr 994/2019)*

I ärendet konstaterade TLV att ingen avgörande information tillkommit som fick TLV att ifrågasätta de bedömningar som gjordes i Cerezyme och Vpriv samt att kostnaden för Vpriv, i jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv, inte borde vara högre än det som bedömdes vara rimligt i omprövningen (dnr 1967/2015 och 1970/2015).

#### *Orkambi (dnr 45/2018)*

TLV beslutade den 14 juni 2018 att Orkambi, som används för behandling av cystisk fibros (CF), skulle ingå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömde att svårighetsgraden för cystisk fibros var mycket hög. TLV konstaterade att Orkambi har visats ha en måttlig effekt, men att vissa patienter har haft en relativt bättre effekt av behandlingen. Dessa patienter gick inte att identifiera innan behandlingen startade, men det var enligt TLV av stort värde för patienter med progredierande sjukdomar att fördröja sjukdomens förlopp. Vidare konstaterade TLV att det saknades alternativa behandlingar, att behovet av ny sjukdomsmodifierande behandling var stort och att det var frågan om en begränsad patientgrupp (ca 40 patienter). Vid en

samlad bedömning av ärendet fann TLV att det var rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Orkambi än vad TLV vanligtvis gör vid mycket svåra tillstånd; med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedömdes kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Orkambi som tillägg till standardbehandling jämfört med endast standardbehandling vara mellan 1,54 och 1,65 miljoner kronor beroende på hur många patienter och hur länge patienterna behandlas.

*Translarna (Dnr 3046/2018)*

TLV beslutade den 26 april 2019 att Translarna, avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, skulle beviljas tidsbegränsad subvention. TLV bedömde att svårighetsgraden för sjukdomen är mycket hög. Vidare konstaterade TLV att Translarna sannolikt har en fördelaktig effekt, men att ytterligare kliniska data behövdes för en säkrare bedömning. TLV beaktade att det saknades behandlingsalternativ samt att antalet patienter var mycket litet (13 patienter). Sammantaget bedömdes kostnaden vara rimlig; med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,45 miljoner kronor jämfört med endast bästa tillgängliga vård.

## 7 Synpunkter från externa parter

---

### 7.1 Dialog med regionerna

TLV ska enligt 9 § förmånslagen ge regionerna möjlighet till överläggning i nyansökningsärenden. TLV har kontinuerligt möten med representanter från samtliga regioner i Sverige med fullmakt att företräda sin respektive region gentemot TLV. I samband med dessa möten har TLV informerat om ansökan om subvention och TLV:s utredning avseende Cuprior. [-----  
-----].

## 8 Sammanvägning

---

Wilson's sjukdom är en ärftlig sjukdom som beror på att koppar ansamlas i kroppen, framför allt i levern och hjärnan. Sjukdomen kan ge svår leverskada och svåra neurologiska eller psykiatriska symtom. Sjukdomen leder, om den förblir obehandlad, till kronisk eller akut leversvikt eller död.

Första linjens behandling för patienter med Wilson's sjukdom är D-penicillamin, som är ett licensläkemedel. Omkring 30 procent av alla patienter med Wilson's sjukdom är dock intoleranta mot D-penicillamin.

Patienter som är intoleranta mot D-penicillamin har endast bästa understödjande behandling, vilket inkluderar levertransplantation i de fall det är lämpligt, att tillgå. TLV bedömer att svårighetsgraden för dessa patienter är mycket hög. Detta på grund av att Wilson's sjukdom är en livslång sjukdom som obehandlad progredierar och leder till allvarlig leverskada, allvarliga neurologiska och psykiatriska symtom samt kraftigt förkortad livslängd. Patienterna drabbas i relativt unga år, i barndom eller som unga vuxna.

Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) är det första godkända läkemedlet (godkänt september 2017) avsett för behandling av Wilson's sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn från fem års ålder som är intoleranta mot D-penicillaminterapi. Både trientin och D-penicillamin är så kallade kopparkelerare, de binder koppar i kroppens vävnader i ett komplex som utsöndras i urinen.

Sedan juli 2019 finns även ett annat godkänt läkemedel med samma indikation innehållande trientin, Cufence (trientin-dihydroklorid). Behandling har fram tills Cuprior blev godkänt varit två andra trientin-baserade läkemedel som förskrivits på licens, Univar (trientin-dihydroklorid, samma läkemedel som Cufence) och Syprine (trientin-hydroklorid). I och med att Cuprior och Cufence godkänts kommer licensförskrivning av Univar och Syprine att upphöra. I juni 2019 beviljades Cuprior tillfällig subvention enligt 16 a § i förmånslagen (dnr 1554/2019) till dess ansökan enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. prövats eller TLV beslutar annat.

TLV bedömer att Cufence är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ då läkemedlen innehåller samma aktiva substans. Cuprior har, av EMA, bedömts ha jämförbar effekt med referensprodukten Univar, som är samma läkemedel som Cufence. TLV finner ingen anledning att göra en annan bedömning.

TLV har dock inte utrett huruvida kostnaden för behandling med Cufence är rimlig. Det går därmed inte att bedöma om kostnaden för behandling med Cuprior är rimlig genom att göra en jämförelse med kostnaden för behandling med Cufence. TLV bedömer därför att bästa understödjande behandling är det relevanta jämförelsealternativet.

Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 72 tabletter på 30 950,36 kronor AIP vilket motsvarar 31 615,62 kronor AUP. Priset per tablett uppgår till 439 kronor (AUP). Behandlingen är kontinuerlig och livslång. Läkemedelskostnaden per år, enligt godkänt doseringsintervall för vuxna, uppgår till mellan cirka 480 000 och 1 040 000 kronor.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför behandling med Cuprior med bästa understödjande behandling, vilket inkluderar levertransplantation i de fall det är lämpligt. Antagandena avseende överlevnad och sannolikheten att genomgå en levertransplantation baseras på en artikel av Dziezyc et al från 2014. Utfallet för de patienter som i företagets hälsoekonomiska analys får bästa understödjande behandling baseras på patienter som inte varit följsamma till behandling i denna artikel. I analysen har patienter som behandlas med

Cuprior en lägre sannolikhet att tvingas genomgå en levertransplantation och en lägre sannolikhet att dö på grund av sin sjukdom, jämfört med de patienter som får bästa understödande behandling.

I företagens grundscenario för barn, med en genomsnittlig behandlingsstart på fem år, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,3 miljoner kronor. I motsvarande scenario för vuxna, med en genomsnittlig behandlingsstart på 19 år, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,9 miljoner kronor. Det som skiljer dessa två analyser ifrån varandra är den dos som används vilket påverkar de totala läkemedelskostnaderna.

TLV bedömer att effekten av behandling med trientin, jämfört med bästa understödande behandling, är mycket god, då tillgänglig dokumentation visar att behandling leder till en kraftigt ökad överlevnad. Den hälsoekonomiska analysen där behandling med Cuprior jämförs med bästa understödande behandling får ses som ett hypotetiskt scenario. Det finns ingen data som visar hur en patient i dagsläget skulle behandlas om inte läkemedlet fanns tillgängligt eftersom läkemedelsbehandling via licensförskrivning har funnits att tillgå under lika lång tid som levertransplantation har funnits (sedan 1980-talet). TLV bedömer att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet i analyserna på grund av flera antaganden som baseras på bristfälliga data.

TLV bedömer att det är rimligt att patienterna i genomsnitt är runt 20 år när de påbörjar behandling. TLV använder därför företagens analys på vuxna men justerar flera antaganden. TLV bedömer, med stöd av data från läkemedelsregistret, att dosen i klinisk praxis kommer att vara i nivå med, eller lägre än, den undre gränsen av det godkända doseringsintervallet. När TLV använder samma studie som företaget för att uppskatta andelen patienter i jämförelsearmen som behöver levertransplantation, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,7 miljoner kronor. TLV ser flera osäkerheter med att använda en studie som baseras på patienter som är följsamma respektive icke-följsamma till behandling. Bland annat betyder det att jämförelsearmen (bästa understödande behandling) består av data på patienter som någon gång har haft tillgång till läkemedelsbehandling. TLV bedömer därför att det är troligt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i denna analys är överskattad.

På grund av de mycket stora osäkerheterna har TLV utfört flera scenarioanalyser och känslighetsanalyser. TLV redovisar flera analyser där konservativa antaganden, som snarare överskattar än underskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, varierar. TLV bedömer, med stöd av europeiska riktlinjer och TLV:s kliniska expert, att alla patienter som inte behandlas med Cuprior behöver levertransplantation inom ett visst antal år. Därtill bedömer TLV att överlevnadsvinsten av behandling med Cuprior inte framkommer i sin fullo i en analys som baseras på en studie över följsamma respektive icke-följsamma patienter. TLV bedömer, baserat på det underlag som tillförts ärendet, att de bästa uppskattningarna av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Cuprior i jämförelse med bästa understödande behandling uppgår till runt 1,3 miljoner kronor. Patienter som behandlas med Cuprior vinner då mellan 6,5 och 8,5 kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med patienter som ges bästa understödande behandling. Om patienterna behandlas med samma genomsnittliga dos av Cuprior som de tidigare har behandlats med trientin på licens uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1-1,1 miljoner kronor.

TLV accepterar en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd. Vid mycket svåra och sällsynta tillstånd har TLV i några fall accepterat en ännu högre rimlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, än för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd. Exempel på detta är besluten för Cerezyme (dnr 1967/2015) och Vpriv (dnr 1970/2015) där TLV konstaterade att de aktuella läkemedlen, utöver att det var ett mycket svårt sjukdomstillstånd de behandlar med få patienter, har en mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ. Även om en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan

accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

Wilson's sjukdom är ett svårt och sällsynt tillstånd; i Sverige finns idag 75 patienter som har fått diagnosen (Socialstyrelsen). Wilson's sjukdom är med på Socialstyrelsen lista över ovanliga diagnoser. Cirka 30 procent, omkring 25 patienter, är intoleranta mot D-penicillamin och återfinns inom den godkända indikationen för Cuprior. Enligt data från läkemedelsregistret är det mellan 40 och 52 patienter per år som hämtat ut licensläkemedlet Univar under åren 2015 till 2019.

Patienter med Wilson's sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin har inga läkemedelsalternativ att tillgå inom läkemedelsförmånerna. Utan läkemedelsbehandling skulle patienterna försämras i sin sjukdom över tid och till slut drabbas av akut eller kronisk leversvikt eller irreparabla och potentiellt dödliga neurologiska skador. Med den vård som finns tillgänglig i dag skulle en del patienter kunna erbjudas levertransplantation som en livräddande åtgärd. En levertransplantation skulle dock endast övervägas när leverfunktionen är akut nedsatt. Många patienter skulle därmed utveckla eller förvärras i sina neurologiska och psykiatriska besvär. Det är inte heller säkert att en lämplig leverdonator finns tillgänglig för alla patienter. Efter en levertransplantation kvarstår neurologiska och psykiatriska besvär till stor del. Även själva levertransplantationen medför biverkningar och risker. Långtidsöverlevnaden mer än 20 år efter levertransplantation är oklar. Det är därför angeläget att patienter med Wilson's sjukdom, vilka är intoleranta mot D-penicillamin, får tillgång till behandling. Behandling med Cuprior leder till en kraftigt ökad överlevnad och att psykiatriska och neurologiska symtom samt leverskador förhindras, förbättras eller slutar försämras.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. TLV har tidigare bedömt att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna.

Vid en samlad bedömning av samtliga omständigheter i ärendet anser TLV att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cuprior än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Cuprior är rimlig och att kriterierna i 15 § om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Cuprior ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas. Av 16 a § förmånslagen följer att beslutet om tillfällig subvention samtidigt upphör att gälla.



## 9 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen (2016, 2020-01-09). *Wilson's sjukdom*. Tillgänglig: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/wilsons-sjukdom/>
- [2] European Association for the Study of the Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease," *Journal of Hepatology*, vol. 56, pp. 671-685, 2012.
- [3] J. C. Yarze, P. Martin, S. J. Munoz, and L. S. Friedman, "Wilson's disease: current status," *Am J Med*, vol. 92, pp. 643-54, Jun 1992.
- [4] O. Bandmann, K. H. Weiss, and S. G. Kaler, "Wilson's disease and other neurological copper disorders," *Lancet Neurol*, vol. 14, pp. 103-13, Jan 2015.
- [5] K. H. Weiss, F. Thurik, D. N. Gotthardt, M. Schafer, U. Teufel, F. Wiegand, *et al.*, "Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 11, pp. 1028-35 e1-2, Aug 2013.
- [6] Svensk Gastroenterologisk Förening, "Nationella riktlinjer för uppföljning av levertransplanterad patient". Tillgänglig: <https://svenskgastroenterologi.se/riktlinjer/lever-gallvags-och-pankreassjukdomar/2012/>
- [7] U. Merle, M. Schaefer, P. Ferenci, and W. Stremmel, "Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study," *Gut*, vol. 56, pp. 115-20, Jan 2007.
- [8] Sahlgrenska universitetssjukhuset. (2017, 2020-01-08). *Rutin. Lever – Wilson´s sjukdom. Hepatolentikulär degeneration*. Tillgänglig: [www.sahlgrenska.se](http://www.sahlgrenska.se)
- [9] Socialstyrelsen. (2015, 2020-01-08). *Levertransplantation som rikssjukvård - Tillståndsutredning*. Tillgänglig: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2016-2-14.pdf>
- [10] European Medicines Agency (2019, 2020-01-08), "EPAR Cuprior,". Tillgänglig: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_en.pdf)
- [11] K. Dziezyc, M. Karlinski, T. Litwin, and A. Czlonkowska, "Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients," *Eur J Neurol*, vol. 21, pp. 332-7, Feb 2014.
- [12] B. Fosby, E. Melum, K. Bjoro, W. Bennet, A. Rasmussen, I. M. Andersen, *et al.*, "Liver transplantation in the Nordic countries - An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013," *Scand J Gastroenterol*, vol. 50, pp. 797-808, Jun 2015.
- [13] Z. Garoufalia, A. Prodromidou, N. Machairas, I. D. Kostakis, P. Stamopoulos, N. Zavras, *et al.*, "Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review," *Transplant Proc*, vol. 51, pp. 443-445, Mar 2019.
- [14] D. J. McLernon, J. F. Dillon, and P. T. Donnan, "PGI15 Health-state utilities in liver disease: a systematic review and meta-analysis," *Value in Health*, vol. 9 (6), pp. A245-A246, 2006.
- [15] J. Ratcliffe, L. Longworth, T. Young, S. Bryan, A. Burroughs, and M. Buxton, "Assessing Health-Related Quality of Life Pre- and Post-Liver Transplantation: A Prospective Multicenter Study," *Liver Transplantation*, vol. 8, pp. 263-270, 2002.
- [16] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, and H. Thomas, "Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," *Health Technology Assessment* 2006.

[17] Södra Regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionens 2019" 2018. Tillgänglig: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2019/2018-12-06> 2019.

[18] [-----  
-----]

[19] [-----  
-----  
-----]

## 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 yttrande över TLV:s antaganden och analyser

Företaget har angett i mejl till TLV daterat 19 december 2019 att de håller med om TLV:s antaganden och att de är fullt medvetna om de osäkerheter som finns i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna gäller främst antaganden om mortalitet innan levertransplantation. Företaget har därför kommit in med yttrande från två svenska kliniska experter. Företagets kommentar, baserat på yttrande presenteras i sin fullo (på engelska) nedan.

*“For the BSC arm in the current model, we assume a median survival of [–] years and a mean survival of [–] years. We asked our clinicians if this was a reasonable assumption.*

*Their answers were that since there are no such patients in real life, it is almost impossible to give a good answer to this and there are no such studies available. However, most patients are diagnosed at the age of 10-25 years and those with fulminant liver failure would die very quickly without liver transplantation. Patients initially diagnosed with neurological symptoms would in general survive longer without treatment. The potential life length in an untreated patient would be around [–] years for those with hepatic symptoms and [–] years for those with dominant neurological symptoms. These estimations are therefore somewhat worse than our current model estimations.*

*In conclusion, there is great uncertainty concerning mortality due to divergence in patient population. The predictions of mortality in the current model are probably even worse in clinical practice, which means that the potential survival benefit of treatment with Cuprior could be somewhat underestimated.”*

Baserat på detta har företaget kommit in med fyra ytterligare analyser där mortaliteten innan levertransplantation förändras, baserad på antaganden gjorda av TLV (presenteras under 4.2.1) men med följande justeringar.

- Patienterna doseras med i genomsnitt 2,5 tabletter per dag (baseras på data från läkemedelsregistret över uthämtning av trientin-dihydroklorid).
- Årlig sannolikhet att få levertransplantation för patienter som behandlas med Cuprior på 0,86 procent och för bästa understödjande behandling på 2,36 procent (baserat på data från Dziezyc och medförfattare).
- Vårdkostnad för rehabilitering efterföljande år efter transplantation medräknad.

Resultaten presenteras i Tabell 21 nedan.

**Tabell 21 Företagets tilläggsanalyser där mortaliteten i jämförelsearmen förändras**

Scenario	Hasardkvot för mortalitet efter transplantation jämfört med grundanalys	Överlevnad innan transplantation		Kostnad per vunnet QALY
		Mediantid till död från 19 års ålder	Medel återstående levnadsår från 19 års ålder	
Grundanalys	[–]	[–]	[–]	1 317 918 kr
1	[–]	[–]	[–]	948 641 kr
2	[–]	[–]	[–]	746 325 kr
3	[–]	[–]	[–]	640 812 kr

Företaget konkluderar att analys 2 är den som bäst speglar uttalanden från deras två kliniska experter. Analysen har en kostnad per vunnet QALY på cirka 950 000 kronor.