

Datum
2017-10-06**Vår beteckning**
1034/2017**SÖKANDE**Orphan Europe Nordic AB
Isafjordsgatan 30C plan 3
164 40 Kista**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Cystadrops, ögondroppar, lösning ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN m.m.

Orphan Europe Nordic AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cystadrops	Ögondroppar, lösning	3,8 mg/ml	5 ml	382318	[-----]

TLV meddelade den 27 april 2017, dnr:1040/2017, beslut om tillfällig subvention.

UTREDNING I ÄRENDET

Cystinos är en ärftlig sjukdom som ingår i gruppen lysosomala sjukdomar och förekommer i tre former av olika allvarlighetsgrad. Nefropatisk cystinos är den allvarligaste och vanligaste formen, som framför allt innebär symtom från njurarna (nephros=njuren). Symtom kommer under första levnadsåret. Det finns också en intermediär form med ett långsammare förlopp, som brukar ge de första symtomen (främst från njurarna) under tonåren. Den tredje varianten, icke-nefropatisk cystinos, förekommer enbart hos vuxna och medför endast symtom från ögonen.

Cystadrops är avsett för behandling av ansamling av cystinkristaller på hornhinnan hos vuxna och barn från 2 år med cystinos. Symtom från ögonen är vanliga vid nefropatisk cystinos.

Skador till följd av ansamling av cystinkristaller inuti hornhinnans celler kan orsaka allvarliga synproblem. Den aktiva substansen i Cystadrops, merkaptamin (cysteamin), reagerar med cystin för att lösa upp det och bilda substanser som kan föras bort från cellerna. När Cystadrops appliceras i ögat minskar mängden cystin i hornhinnans celler, vilket gör att skadorna på ögat begränsas.

Läkemedlet godkändes i januari 2017 i en centraliserad procedur och är klassificerat som sär-läkemedel.

Två kliniska studier utfördes med Cystadrops, en enarmad klinisk studie på 8 barn och vuxna (OCT-1-studie) och en randomiserad, öppen, aktiv kontrollerad fas III-multicenterstudie (CHOC-studie) som utfördes på 32 patienter. Behandlingen i kontrollarmen bestod av cysteaminhydroklorid 0,10%.

OCT-1 studien bedömde Cystadrops säkerhet och effekt under 5 år. En genomsnittlig minskning med 30% i ansamling av cystinkristaller på hornhinnan, jämfört med utgångsvärdet, uppnåddes med tiden med en mediandos på 3 droppar per öga och dag, för 7 av de 8 patienterna.

Resultaten i CHOC-studien visade att Cystadrops minskade cystinkristaller i hornhinnan efter tre månaders behandling jämfört med kontrollarmen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Behandling med Cystadrops ledde också till förbättring av fotofobi.

Företaget anger att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ då ingen annan behandling finns godkänd.

Det ansökta priset är cirka [-----] kronor (AUP) per förpackning, vilket motsvarar en veckas behandling. Den årliga behandlingskostnaden uppgår till cirka [-----] kronor per patient och år.

Företaget har inkommit med en modell av markovtyp för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Cystadrops jämfört med ingen behandling.

Behandling med Cystadrops leder i företagets modell inte till en förlängd överlevnad, utan till en förbättrad livskvalitet och minskade kostnader för sjukvården. Detta till följd av lägre sannolikhet att drabbas av olika händelser såsom: fotofobi (ljuskänslighet), synnedsättning, blindhet, bandformig keratopati (kalkutfällning på hornhinnan), blefarospasm (ofrivilliga blinkningar), keratitis filiformis (en form av hornhinneinflammation) och vaskularisering i hornhinnan (blodnykärlbildning i hornhinnan).

Det saknas placebokontrollerade kliniska studier för Cystadrops. Det primära effektmåttet i de kliniska studierna var IVCN (in-vivo konfokalmikroskopi, är en metod som innebär att cystinkristallerna i hornhinnans 7 lager kvantifieras) och resultaten avseende detta effektmått används inte direkt i företagets grundscenario. Företaget har antagit en livslång kvarvarande behandlingseffekt för Cystadrops. För jämförelsearmen baseras sjukdomsprogressionen på antaganden som tagits fram med hänvisning till publicerade artiklar inom området och kliniska expertbedömningar. För att skatta patienternas livskvalitet i modellen har företaget använt nyttovikter från en svensk studie med generella nyttovikter för en svensk population. Därefter har företaget antagit avdrag i nyttovikt vid fotofobi, bandformig keratopati, keratitis filiformis samt måttlig synnedsättning och blindhet. Livskvalitetsvikterna för måttlig synnedsättning och blindhet kommer från en publikation som avser en population med åldersrelaterad makuladegeneration. Resterande avdrag i nyttovikt har företaget tagit fram efter diskussioner med kliniska experter.

Företaget har uppskattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,3 miljoner kronor inklusive indirekta kostnader. Om indirekta kostnader inte inkluderas hamnar kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario på cirka 1,4 miljoner kronor.

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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.

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

I förmånslagen stadgas även följande

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

TLV gör följande bedömning

Sjukdomstillståndet som Cystadrops avser att behandla kan leda till stora inskränkningar i vardagen. Det saknas annan farmakologisk behandling. TLV anser att svårighetsgraden är hög för det tillstånd som Cystadrops är avsett att behandla.

TLV gör samma bedömning som företaget att ingen behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är förknippad med flera brister och mycket hög osäkerhet. Detta kan delvis förklaras av att tillståndet är sällsynt och att tillgången på effektdata är begränsad. Ytterligare förklaring är att samtliga avdrag i livskvalitetsvikter som används i modellen är antagna i samråd med kliniska experter, bortsett från de antaganden för synnedsättning som kommer från en studie med en population med åldersrelaterad makuladegeneration.

Vidare när det gäller modellens struktur så innebär företagets modell att flera olika nyttoviktsavdrag räknas samman. Det är svårt att isolerat bedöma hur stor påverkan respektive händelse i modellen har på patientens livskvalitet.

Även den sjukdomsprogression som antas i företagets grundscenario är till stor del antagen och detta gäller främst sjukdomsutvecklingen vid avsaknad av behandling. Med anledning av de mycket höga osäkerheter som föreligger i ärendet presenterar TLV inte något eget grundscenario.

TLV anser sammanfattningsvis att det föreligger mycket stora osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget. TLV konstaterar att den höga kostnaden, även med hänsyn tagen till sjukdomens svårighetsgrad, inte bedöms rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger patienten.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Cystadrops ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås. Av 16 a § förmånslagen följer att beslutet om tillfällig subvention samtidigt upphör att gälla.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Gunilla Eriksson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Konstantin Macheridis och juristen Annica Willner deltagit. Skiljaktig mening av intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, se nedan.

Staffan Bengtsson

Gunilla Eriksson

SKILJAKTIG MENING

Jag anser att Cystadrops bör ingå i förmånen utifrån ett patientnyttoperspektiv. Cystinos är en ärftlig sjukdom som ingår i gruppen lysosomala sjukdomar och förekommer i tre olika svårighetsgrader. Cystadrops är avsett för behandling av ansamling av cystinkristaller på hornhinnan hos vuxna och barn från 2 år. Skador från ansamlingar cystinkristaller inuti hornhinnans celler kan orsaka allvarliga synproblem. När Cystadrops appliceras i ögat minskar mängden cystin i hornhinnans celler, vilket gör att skadorna på ögat begränsas. Det är relativt få barn som får diagnosen Cystinos, enligt Socialstyrelsen. Exakt hur vanlig sjukdomen är i Sverige är okänt, men uppskattningsvis insjuknar 1 barn vartannat år, vilket motsvarar cirka 1 barn per 200 000 födda.

Jag anser att Cystadrops är ett viktigt behandlingskomplement som leder till förbättrad livskvalitet för en relativt liten patientgrupp med en svår sjukdom som ger svåra symtom på flera olika sätt. Därför anser jag att kostnaderna för läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3§ kap 1§ hälso- och sjukvårdslagen (2017:13) framstår som rimliga från medicinska humanitära och samhällsekonomiska synpunkter samt även utifrån människovärdesprincipen.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.