

Datum
2014-05-08

Vår beteckning
2879/2013

SÖKANDE

BiogenIdec Sweden AB
Kanalvägen 12
194 61 Upplands Väsby

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-05-09 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tecfidera	Enterokapsel, hård	240 mg	Blister, 56 kapslar	400574	10 760,00	10 927,00
Tecfidera	Enterokapsel, hård	120 mg	Blister, 14 kapslar	392438	2 690,00	2 791,00

Villkor

Företaget ska senast 1 december 2016 inkomma med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Därtill ska en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis redovisas.

ANSÖKAN

BiogenIdec Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Tecfidera	Enterokapsel, hård	240 mg	Blister, 56 kapslar	400574	10 760,00
Tecfidera	Enterokapsel, hård	120 mg	Blister, 14 kapslar	392438	2 690,00

UTREDNING I ÄRENDET

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där kroppens immunceller reagerar mot myelinet som ligger lindrat runt nervtrådarna i centrala nervsystemet. Den inflammation som uppstår när immunförsvaret angriper vävnaden kan leda till ärrbildning, som får till följd att nervsignaler inte kan överföras som vanligt mellan hjärnan och resten av kroppen.

I Sverige är ungefär 17 500 personer drabbade av MS och sjukdomen är efter trauma den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsförlust hos unga vuxna. De flesta insjuknar vanligtvis mellan 20-40 år ålder och kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män.

MS delas in i olika undergrupper beroende på hur sjukdomsförloppet fortskrider:

- Skovvis förlöpande MS (RRMS): Symtomen kommer i skov, det vill säga patienten har omväxlande symtomrika och symptomfattiga perioder. Denna form av MS, så kallad RRMS ("relapsing-remitting MS"), drabbar 80 procent av alla med MS.
- Sekundärprogressiv MS (SPMS): Hos flertalet patienter med skovvis förlöpande MS sker efter en tid en gradvis försämring. Sjukdomen är då inne i en sekundär progressiv fas.
- Primärprogressiv MS: Ungefär 15 till 20 procent av dem som får MS har inte skov. Istället ökar symtomen och funktionsnedsättningen kontinuerligt. Denna typ av MS är idag svår att behandla.

Skov utgörs av nya eller förvärrade symtom som varar i minst 1–2 dygn. Vanligtvis pågår de under dagar till veckor för att övergå i perioder med relativ symtomfrihet under månader till år (remission). Skoven kan antingen helt gå över eller lämna kvarstående symtom.

Vid akuta funktionsnedsättande skov som t.ex. nedsättning av gångförmågan ges steroider i högdosbehandling. Vid behandling av skovvis förlöpande MS används immunomodulerande läkemedel för att bromsa sjukdomsförloppet. För närvarande finns fem läkemedel i första linjens behandling och tre i andra linjens behandling inom förmånssystemet.

Tecfidera innehåller den aktiva substansen dimetylfumarat. Den exakta mekanismen är okänd, men dimetylfumarat verkar aktivera proteinet nukleärfaktor (erytroid-härledd 2)-liknande 2

(Nrf2). Nrf2 reglerar vissa antioxidanta gener som är inblandade i att skydda celler från skada. Dimetylfumarat har i studier visats kunna reducera inflammation och påverka aktiviteten på immunförsvaret.

Tecfidera är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros.

Effekten av Tecfidera har studerats i två placebokontrollerade studier, DEFINE- och CONFIRM. I CONFIRM har man inkluderat en arm för Copaxone utan att studien designats för en jämförande studie med Tecfidera.

I DEFINE var det primära effektmåttet andelen patienter som fått skov vid studiens slut efter två år (där skov definierades som nya eller återkommande neurologiska symptom som inte var kopplat till feber eller infektion). Andelen patienter som fick ett skov under denna tvåårsperiod var 27% för Tecfidera och 46% för de patienter som fick placebo. Årlig skovfrekvens var en sekundär effektparameter och var för patienter som fick Tecfidera 0,17 och 0,36 för placebo, vilket ger relativ riskreduktion på 53% på årlig skovfrekvens (ARR).

Andelen patienter som hade tre månaders progression av funktionsnedsättning var lägre hos de patienter som hade fått Tecfidera. Hasardkvoten var runt 0,62 och resultatet var signifikant. Andelen som hade sex månaders progression var också lägre hos de patienter som fick Tecfidera jämfört med placebo. Dessa resultat nådde dock inte statistisk signifikans till skillnad från tremånadersmätningarna.

I CONFIRM var det primära effektmåttet årlig skovfrekvens (ARR) efter två år. De patienter som fick placebo hade en ARR på 0,44. Patienter som fick Tecfidera hade en ARR på 0,22, vilket ger relativ riskreduktion av ARR med 44% jämfört med placebo. De patienter som fick Copaxone hade 0,29 i ARR vilket ger en relativ riskreduktion på 31%. Andelen patienter som hade tre respektive sex månaders kvarstående progression av funktionsnedsättning hade ett numeriskt bättre värde för de patienter som fick Tecfidera än de som fick placebo och Copaxone även om skillnaderna inte var statistisk signifikanta.

Biverkningsprofilen för Tecfidera har studerats hos totalt 2 468 patienter. I CONFIRM rapporterades biverkningar hos 94% av patienterna i Tecfideragruppen, 87% av patienterna i Copaxonegruppen och 92% i placebogruppen. Andelen patienter vars biverkningar ledde till ett behandlingsavbrott var 12% i Tecfideragruppen, 10% i Copaxonegruppen och 10% i placebogruppen.

De biverkningar som förekommer mer frekvent hos Tecfideragruppen än Copaxonegruppen var hudrodnad (31% mot 1,7%), diarré (13% mot 4,0%), illamående (11% mot 4,3%), övre luftvägsinfektion (10,0% mot 7,7%) och övre magtarmbesvär (10% mot 1,1%).

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 10\%$) för patienter som behandlades med Tecfidera var hudrodnad och mag-tarmbesvär (dvs. diarré, illamående, buksmärta, smärta i övre delen av buken). Hudrodnad och mag-tarmbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen hos

patienterna (främst under den första månaden), men de kan fortsätta att uppkomma då och då under hela behandlingen med Tecfidera.

Det finns inga jämförande studier mellan Tecfidera och Extavia. Företaget har i en indirekt nätverksanalys (mixed treatment comparison, MTC) jämfört effekten av Tecfidera även med andra sjukdomsmodifierande läkemedel vid behandling av skovvis förlöpande MS via placebo som jämförelse.

I nätverksanalysen visas att effekten på ARR är bättre för Tecfidera än för de läkemedel i första linjen som används för RRMS patienter. Resultatet är statistisk signifikant. Skillnaden i ARR mellan Tecfidera och Extavia var 0,78 (0.65, 0,93). Vid jämförelse mot andra linjens behandling är ARR för Tecfidera sämre än för Gilenya och Tysabri. I jämförelse mot Gilenya är resultatet på ARR inte statistiskt signifikant.

Indirekta analyser medför alltid en extra osäkerhet i utvärderingen av den kliniska effekten. I detta fall är osäkerheten särskilt stor då resultaten från olika studier från de olika läkemedlen i MTC ger en svårtolkad bild av hur Extavia och Tecfideras effektmått relateras i förhållande till de andra läkemedlen i MTC.

Med anledning av detta bad TLV att företaget skulle göra en indirekt jämförelse (ITC; indirect treatment comparison) med bara Extavia och Tecfidera. I de fall där det kliniska underlaget tillåter det är det mest lämpligt att göra en indirekt jämförelse. Förutsättningen är att det finns jämförbara studier för de båda jämförda interventionerna som har en gemensam kontrollintervention. Analys för enbart Tecfidera och Extavia inkluderade 8 av de 27 studierna i den ursprungliga systematiska översikten. Enligt företaget så är samtliga resultat i linje med den ursprungliga analysen. Vidare framför företaget att till följd av metoden ökar storleken på konfidensintervallen när analysen baseras på mindre datamängd.

Resultatet från MTC och ITC visar att Tecfidera har bättre effekt i årlig skovfrekvens gentemot Extavia och att detta resultat är statistiskt signifikant. Andel med 3 månaders kvarstående progression av funktionsnedsättning var bättre numerisk för Tecfidera än Extavia, men resultatet är inte statistisk signifikant.

Hutchinson et al¹ har publicerat en nätverksanalys för läkemedel som används vid RRMS. I jämförelse med läkemedlen i första linjen (interferoner, Copaxone och Aubagio) så reducerar Tecfidera signifikant mer den årliga skovfrekvensen.

EMA anger i ”Assessment Report”² för Tecfidera att baserat på en historisk jämförelse så är det en relativ reduktion för årlig skovfrekvens mellan 44-53% för Tecfidera i jämförelse med

¹ Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2014 Apr;30(4):613-27.

en relativ reduktion på runt 30% för interferonerna och Copaxone, vilket antyder att Tecfidera har åtminstone en jämförbar effekt på återfall i jämförelse med förstalinjens behandling.

Svenska MS-sällskapet anger i sin bedömningsrapport³ att resultaten av de kliniska studierna med Tecfidera visar att den sjukdomsmodifierande effekten under upp till två års behandling med Tecfidera ligger på en något högre nivå än den som visats med betainterferon och Copaxone. Vidare säger Svenska MS-sällskapet att risken för allvarliga biverkningar var låg och tolerabiliteten acceptabel. Monitoreringen är enkel.

I den hälsoekonomiska analysen har företaget modellerat sjukdomsförloppet genom en Markovmodell för att jämföra kostnader och effekter för Tecfidera och Extavia vid behandling av skovvis förlöpande MS (RRMS). Patienterna förflyttar sig mellan olika EDSS-stadier, där 0 är normal neurologisk funktion och 10 är MS-relaterad död. Kostnader och effekter av behandlingen beror på antalet cykler som en patient är i ett specifikt EDSS-stadie, omfattningen av skov, biverkningar samt vilken behandling patienten får.

Resultaten i företagets hälsoekonomiska modell visar att behandling med Tecfidera i jämförelse med Extavia är kostnadsbesparande ur ett samhällsperspektiv. Besparingen kommer från att behandling med Tecfidera antas reducera frekvensen av skov samt sjukdomsprogression i större utsträckning än behandling med Extavia, vilket ger lägre kostnader relaterade till EDSS-stadier och skov. Denna minskning kompenserar för den högre kostnaden för läkemedel och behandling som krävs vid behandling med Tecfidera.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat ett yttrande till TLV

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

²

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002601/W/C500162070.pdf

³ http://www.mssallskapet.se/Lakemedel_files/Tecfidera20140318.pdf

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Tecfidera är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande MS. TLV bedömer att behandling med Extavia är det mest relevanta jämförelsealternativet till Tecfidera. Tecfidera väntas komma in som första linjens behandling. Enligt TLV:s praxis brukar en jämförelse göras mot det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom förmånerna. De behandlingar som för närvarande finns för första linjens behandling är Interferon beta och Copaxone. Effekten för alla interferon betapreparat och Copaxone har i huvudsak bedömts vara likvärdig. Extavia är det billigaste läkemedlet i denna grupp.

Baserat på det medicinska underlaget anser TLV att det är rimligt att dra slutsatsen att Tecfidera har en bättre effekt än Extavia på att minska andelen skov för RRMS patienter. Effekten är statistisk signifikant bättre i de indirekta analyser som finns mellan Extavia och Tecfidera. Resultatet är dock behäftat med stor osäkerhet. Eftersom effekten hos Tecfidera framstår som bättre på att minska skov så är det även rimligt att anta att parametrar som sjukdomsprogression och behandlingsavbrott blir bättre för de patienter som behandlas med Tecfidera än de som behandlas med Extavia

Resultaten i företagens hälsoekonomiska modell visar att behandling med Tecfidera i jämförelse med Extavia är kostnadsbesparande ur ett samhällsperspektiv. Besparingen kommer från att behandling med Tecfidera antas reducera frekvensen av skov samt sjukdomsprogression i större utsträckning än behandling med Extavia, vilket ger lägre kostnader relaterade till EDSS-stadier och skov. Denna minskning kompenserar för den högre kostnaden för läkemedel och behandling som krävs vid behandling med Tecfidera.

Då resultaten i företagens modell bygger på osäkra data från studierna har resultatet från känslighetsanalysen även legat till grund för TLV:s beslut. Resultaten visar att det är 61% sannolikhet att Tecfidera dominerar Extavia, samt 73% sannolikhet att Tecfidera är kostnadseffektivt vid en betalningsvilja på 600 000 kronor.

Osäkerheten kring framför allt sjukdomsprogression vid behandling med Tecfidera bedöms emellertid vara så stor att ett beslut om bifall måste förenas med villkor om att komma in med ytterligare dokumentation som säkerställer att användningen av Tecfidera förblir kostnadseffektiv till nuvarande pris. Dokumentationen ska bestå av en uppdaterad hälsoekonomisk analys för behandling med Tecfidera. Analysen ska baseras på en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis redovisas.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och

solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Tecfidera, enterokapsel, med ovan angivna villkor ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinske utredaren Wing Cheng. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Wing Cheng