

SÖKANDE

AstraZeneca AB
Pricing & Reimbursement B674
151 85 Södertälje
Företrädare: Elisabeth Wassdahl

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 24 mars 2023 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tezspire	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	210 mg	1 st	399368	9 517,81	9 754,42

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med hög dos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

ANSÖKAN

Astra Zeneca AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av följande patientgrupper:

1. Typ 2 astma, med förhöjda nivåer av eosinofiler (EOS) i blodet och förhöjda nivåer av utandad kväveoxid (FeNO) och/eller svår allergisk astma utan underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS).
2. Svår okontrollerad astma som kräver höga doser av underhållsbehandling med OCS som leder till ökad risk för biverkningar eller där OCS anses vara olämpliga.
3. Icke-typ 2 astma, utan förhöjda biomarkörer och med fyra eller fler astmaexacerbationer föregående år.

Vidare har företaget framhållit att beslutet kan förenas med ett uppföljningsvillkor, i syfte att följa upp behandlingseffekten av Tezspire hos patienter med icke-typ 2 astma som har haft fyra eller fler exacerbationer föregående år. Företaget uppger att uppgifterna kan redovisas från Luftvägsregistret.

UTREDNING I ÄRENDET

Svår otillräckligt kontrollerad astma innebär att patienten har behandling med höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) men trots detta har kvarvarande symtom. Astman kan förvärras dramatiskt under en så kallad exacerbation som innebär försämringsperioder i lungfunktion och kan leda till behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning.

Tezspire är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos av inhalerade kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling.

Den aktiva substansen i Tezspire (tezepelumab) är en monoklonal antikropp som är riktad mot tymisk stromal lymfopoietin (TSLP) och hindrar interaktion med den heterodimera TSLP-receptorn. Både allergiska och icke-allergiska utlösande faktorer inducerar TSLP-produktion vid astma. Blockering av TSLP med tezepelumab reducerar nivån av ett brett spektrum av biomarkörer och cytokiner som förknippas med luftvägsinflammation (t.ex. blodeosinofiler, IgE, FeNO, IL-5 och IL-13).

Företaget uppger att Dupixent (dupilumab) är relevant jämförelsealternativ till Tezspire vid typ 2 astma och vid underhållsbehandling med OCS. Företaget har framhållit att Dupixent är det biologiska läkemedel vars subvention täcker de bredaste patientgrupperna för typ 2 astma. TLV konstaterar att Dupixent har en sidoöverenskommelse om återbäring som innebär att kostnaderna för användning av läkemedlet minskar. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess och det finns därmed inga offentliga uppgifter om den faktiska kostnaden för läkemedlet utöver kostnaden till fastställt AUP.

Företaget har därför uppgett att läkemedlen Nucala och Xolair utgör relevanta jämförelsealternativ. Vid svår astma med förhöjda nivåer av EOS och FeNO samt vid underhållsbehandling med OCS uppger företaget att Nucala är relevant jämförelsealternativ till Tezspire. Vid allergisk astma uppger företaget att Xolair är relevant jämförelsealternativ

2993/2022

till Tezpire. Företaget har framhållit att Nucala och Xolair utgjorde relevanta jämförelsealternativ i TLV:s utredning av läkemedlet Dupixent (dnr 1733/2019).

För patienter med icke-typ 2 astma finns ingen biologisk läkemedelsbehandling tillgänglig. Företaget menar därför att standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Standardbehandling definieras som bakgrundsbehandling med inhaleda kortikosteroider i kombination med ytterligare läkemedel för underhållsbehandling.

Företaget har redovisat en nätverksmetaanalys som visar att Tezpire har jämförbar effekt med Nucala och Xolair.

Tezpires effekt och säkerhet för behandling av svår okontrollerad astma har studerats i två pivotala kliniska studier, PATHWAY och NAVIGATOR. Resultaten från dessa randomiserade, placebokontrollerade studier visar att patienterna som fick tezepelumab som tillägg till standardbehandling hade en statistiskt signifikant minskning av årliga astmaexacerbationer och förbättringar i lungfunktion jämfört mot enbart standardbehandling. Bäst behandlingseffekt jämfört mot enbart standardbehandling sågs hos patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO. För patienter utan förhöjda biomarkörer (icke-typ 2 astma) fanns ingen statistiskt signifikant effektskillnad för Tezpire jämfört med standardbehandling.

Företaget menar att det finns en subpopulation som står på OCS-underhållsbehandling, där användning av Tezpire bidrar till en minskad användning av OCS. Behandling med OCS kan leda till en ökad risk för biverkningar. Tezpires effekt vid underhållsbehandling med OCS har studerats i den kliniska studien SOURCE. Resultat från studien visar att behandling med tezepelumab inte leder till en statistiskt signifikant reduktion i OCS-dosen jämfört med placebo för hela studiepopulationen. Företaget har även kommit in med en kompletterande analys, där de utgår från andra mätpunkter än de förutbestämda mätpunkterna i SOURCE studien. Företaget anser att analysen visar att Tezpire har en effekt på OCS-dosminskningen.

Ansökt pris för Tezpire är 9 754,42 kr kronor (AUP) för en förpackning innehållande en förfylld spruta, 210 mg. Läkemedelskostnaden per patient och år uppgår till cirka 127 000 kronor.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse mellan Tezpire och Nucala för patienter med typ 2 astma med förhöjda nivåer av EOS och FeNO samt astmapatienter med OCS-underhållsbehandling. Vidare har företaget kommit in med hälsoekonomiska analyser som jämför Tezpire med Xolair för patienter med allergisk astma och Tezpire med enbart standardbehandling för patientgruppen med icke-typ 2 astma och fyra eller fler exacerbationer föregående år.

Enligt företagets kostnadsjämförelse är Tezpire kostnadsneutral jämfört med Nucala, då företagets ansökta AUP för Tezpire är prissatt till samma pris som Nucala.

I företagets grundscenario avseende patienter med allergisk astma med Xolair som jämförelsealternativ, uppskattas Tezpire ha en bättre effekt till en lägre kostnad. Detta innebär att Tezpire bedöms vara det dominanta behandlingsalternativet. Resultatet kvarstår i företagets samtliga känslighetsanalyser.

2993/2022

I företagets grundscenario för behandling av patienter med icke-typ två astma med fyra eller fler exacerbationer per år uppskattas kostnaden per QALY till cirka 138 000 kronor, med en QALY-vinst på 1,088 vid behandling med Tezspire jämfört med standardbehandling.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och 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.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

TLV gör följande bedömning

Tezspire används vid svår okontrollerad astma. Patienter i det aktuella tillståndet kan drabbas av exacerbationer, vilket innebär försämringsperioder i lungfunktion. TLV bedömer att svårighetsgraden för sjukdomstillståndet, oavsett biomarkörsnivåer, är hög eftersom patienterna har en hög sjukdomsburda och nedsatt livskvalitet genom återkommande exacerbationer. Sjukdomen kan vara långvarig medan risken att avlida är låg.

TLV bedömer, med stöd av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner, att de två pivotala studierna PATHWAY och NAVIGATOR visar att patienter

2993/2022

som fick tezepelumab (Tezspire) som tillägg till standardbehandling hade en statistiskt signifikant minskning av årliga astmaexacerbationer och förbättringar i lungfunktion (FEV₁) jämfört mot enbart standardbehandling.

Typ-2 astma med förhöjda nivåer eosinofiler och FeNO

TLV instämmer med företaget att Dupixent är relevant jämförelsealternativ för typ 2 astma eftersom Dupixent har den bredaste användningen inom typ 2 astma med liknande faktorer som påverkar god astmarespons, det vill säga höga eosinofilnivåer och höga nivåer av utandad kväveoxid (FeNO). Det är inte möjligt att göra en jämförelse mellan Tezspire och Dupixent i aktuellt ärende på grund av den gällande sidoöverenskommelsen för Dupixent. TLV har därför i likhet med företaget valt att jämföra Tezspire med Nucala, vilket är det biologiska astmaläkemedel som Dupixent jämfördes mot i tidigare utredning (dnr 1733/2019) vid eosinofil astma med förhöjda nivåer av eosinofiler (EOS) och FeNO.

Vidare bedömer TLV, baserat på företagets nätverksmetaanalys, att Tezspire har jämförbar effekt med Nucala för den aktuella patientpopulationen. Detta då det inte finns någon tydlig evidens som talar för att något av läkemedlen skulle vara bättre än det andra.

Mot bakgrund av att Tezspire bedöms ha jämförbar effekt med Nucala gör TLV en kostnadsjämförelse mellan Tezspire och Nucala. Kostnadsjämförelsen visar att kostnaden för användning av Tezspire är kostnadsneutral i jämförelse med användningen av Nucala.

Allergisk astma

På grund av att beslutet för Dupixent är förenat med en sidoöverenskommelse har TLV i likhet med företaget valt att jämföra Tezspire med Xolair vid allergisk astma, vilket är det biologiska astmaläkemedel som Dupixent jämfördes mot i tidigare utredning (dnr 1733/2019).

TLV bedömer, baserat på företagets nätverksmetaanalys, att Tezspire har jämförbar effekt med Xolair för den aktuella patientpopulationen. Detta eftersom det inte finns någon tydlig evidens som talar för att något av läkemedlen skulle vara bättre än det andra.

Mot bakgrund av att Tezspire bedöms ha jämförbar effekt med Xolair gör TLV en kostnadsjämförelse mellan Tezspire och Xolair. Kostnadsjämförelsen visar att kostnaden för användning av Tezspire understiger kostnaden för användning av Xolair baserad på den genomsnittliga dosen per månad. Val av Xolairs dos i kostnadsjämförelsen baseras på TLV:s analys av data ifrån läkemedelsregistret.

Svår okontrollerad astma som kräver underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS)

TLV anser att företagets kompletterande analys till SOURCE studien är för osäker för att ligga till grund för en slutsats om Tezspires effekt på OCS-dosminskning. Därmed bedömer TLV att företaget inte har visat att Tezspire tillför någon nytta för denna patientgrupp avseende OCS-dosminskning.

Icke-typ 2 astma utan förhöjda biomarkörsnivåer med fyra eller fler exacerbationer föregående år

TLV instämmer med företaget att standardbehandling är relevant jämförelsealternativ för denna patientgrupp, eftersom det i dagsläget inte finns något biologiskt läkemedel som är indicerat för icke-typ 2 astma.

2993/2022

Den kliniska effekten för tezepelumab vid icke-typ 2 astma baseras på en subgruppsanalys med icke-statistiskt signifikant resultat. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har dock bedömt att data tyder på att det finns en kliniskt relevant effekt. TLV bedömer därför att tezepelumab har en effekt för denna patientgrupp, men resultaten är osäkra. Resultat från ytterligare subgruppsindelning inom icke-typ 2 astma antyder att tezepelumab har störst effekt på patienter med fyra eller fler exacerbationer. Data är förknippade med osäkerheter eftersom de grundas på väldigt få patienter.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys avseende patientpopulationen med icke-typ 2 astma med inga förhöjda biomarkörer och fyra eller fler exacerbationer föregående år innefattar stora osäkerheter. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser i vilka olika parametrar varierar.

TLV bedömer att den av företaget inkluderade exacerbationsmultiplikatorn som är tänkt att fånga den ökade risken att en patient drabbas av allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden i NAVIGATOR-studien inte kan accepteras, eftersom metoden bygger på ett osäkert antagande som leder till att Tezspires effekt överskattas över tid.

TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor. Majoriteten av analyserna leder till en kostnad per vunnet QALY som är högre än vad TLV vanligtvis accepterar för ett tillstånd med hög svårighetsgrad.

Resultaten i TLV:s scenarioanalyser är mycket känsliga för förändringar i mortalitetsrisk, och justering av den modellerade effekten av astmakontroll, borttagandet av exacerbationsmultiplikatorn samt andelen av kohorten som står på OCS- underhållsbehandling. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög.

Mot bakgrund av ovan bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaderna för användning av Tezspire avseende patientpopulationen med icke-typ 2 astma med fyra eller fler exacerbationer är rimliga. Ett uppföljningsvillkor i enlighet med företagets förslag skulle inte påverka denna bedömning.

Förmånsbegränsning

Sammanfattningsvis bedömer TLV att företaget inte visat att Tezspire tillför någon nytta för subpopulationen med svår okontrollerad astma som kräver underhållsbehandling med OCS. Vidare har företaget inte visat att kostnaderna för användning av Tezspire är rimliga avseende patientgruppen med icke-typ 2 astma med fyra eller fler exacerbationer. TLV finner därför skäl att besluta om en förmånsbegränsning som är snävare än den förmånsbegränsning företaget ansökt om.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med hög dos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk

2993/2022

astma. Företaget ska tydligt informera om ovanstående förmånsbegränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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, docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvmemark Sporrang och intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Emin Ekström. I den slutliga handläggningen har den medicinska utredaren Carmen Fourier och juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Emin Ekström

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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