

SÖKANDE

Novartis Sverige AB
Torshamnsgatan 48
164 40 Kista

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 22 oktober 2021 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)
Kesimpta	Injektionsvätska	20 mg	1	031172	11 326,00	11 598,77

Begränsningar

Subventioneras för 1) patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, 2) patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

Villkor

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

ANSÖKAN

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

UTREDNING I ÄRENDET

Kesimpta, som innehåller den aktiva substansen ofatumumab, är ett läkemedel som är avsett att behandla vuxna med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS). Vid RMS har patienten återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom, så kallade skov, följt av perioder med mildare eller inga symtom. Kesimpta ges till patienter med aktiv sjukdom, vilket innebär att patienterna har skov eller att tecken på aktiv inflammation kan ses vid bilddiagnostik.

RMS karakteriseras utifrån inflammatorisk sjukdomsaktivitet som låg till måttlig eller högaktiv sjukdom. Tecken på hög aktivitet anses vara att det antingen finns kvarstående, signifikant inflammatorisk aktivitet som ses vid bilddiagnostik, eller täta skov trots behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel, eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten.

Företaget anser att Kesimpta är ett behandlingsalternativ för såväl patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som för de med högaktiv sjukdom. Inom den första gruppen, läkemedel för behandling av patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, anser företaget att Aubagio (teriflunomid) är relevant jämförelsealternativ till Kesimpta. För patienter med hög sjukdomsaktivitet anser företaget att relevant jämförelsealternativ är Mavenclad (kladribin).

I två pivotala fas III-studier (ASCLEPIOS) har Kesimpta jämförts med Aubagio visats leda till en statistiskt signifikant minskning av antalet skov, inflammatorisk aktivitet samt en lägre risk för progression av funktionsnedsättning hos patienter med aktiv RMS. De biverkningar som rapporterades i studierna var infektioner och injektionsrelaterade reaktioner.

Det saknas direkt jämförande kliniska studier där Kesimpta jämförs mot andra sjukdomsmodifierande läkemedel för MS än Aubagio. Företaget har därför redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) där Kesimpta jämförts mot samtliga läkemedel godkända för behandling av MS. Företagets NMA visar att behandling med Kesimpta är statistiskt signifikant mer effektiv än samtliga behandlingar inom den så kallade första linjen när det gäller att minska skovfrekvensen hos patienter med RMS. I jämförelsen med Mavenclad, Tysabri (natalizumab), Ocrevus (okrelizumab) och Lemtrada (alemtuzumab) skiljer sig resultaten inte signifikant åt mellan behandlingarna. Vidare visar företagets NMA att behandling med Kesimpta har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med Gilenya (fingolimod) med avseende på att minska skovsfrekvensen. Vidare visar analysen att behandling med Kesimpta har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med Gilenya med avseende på ett av två utvärderade effektmått gällande sjukdomsprogression.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av två hälsoekonomiska analyser. En kostnadsnyttomodell där behandling med Kesimpta jämförs med Aubagio för behandling av vuxna patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och en kostnadsminimeringsanalys mot Mavenclad för behandling av patienter med hög sjukdomsaktivitet. På TLV:s begäran kom företaget även in med en jämförelse mellan Kesimpta och Gilenya. Priset för Kesimpta som används i de hälsoekonomiska analyserna är 11 598,77 kronor per injektion (20 mg ofatumumab).

711/2021

Företagets hälsoekonomiska modell mot Aubagio innehåller elva olika hälsotillstånd baserade på så kallad EDSS-nivå (Expanded Disability Status Scale) och har för avsikt att spegla hur patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd beroende på effekten av behandling med Kesimpta. Den kliniska effekten av både Kesimpta och jämförelsearmen Aubagio hämtas från ASCLEPIOS-studierna och dess resultat extrapoleras över modellens tidshorisont. Varje hälsotillstånd är associerat med kostnader och effekter.

Företaget uppskattar att behandling med Kesimpta är både kostnadsbesparande och resulterar i en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Kostnadsbesparingen i företagets grundscenariot vid jämförelse mot Aubagio uppgår till cirka 200 000 kronor och QALY-vinsten till 0,18.

Företaget antar att Kesimpta har bättre effekt än Gilenya och redovisar en kostnadsminimeringsanalys mellan dessa läkemedel. Resultatet från företagets analys mot Gilenya visar att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger kostnaden för behandling med Gilenya med cirka 40 000 kronor år 1 och 65 000 kronor efterföljande år.

Rituximab, den aktiva substansen i läkemedlet MabThera och dess biosimilarer, är den behandling inom andra linjen som i regel erbjuds först inom svensk sjukvård och är dessutom det behandlingsalternativ som har störst användning vid MS. TLV har efterfrågat en hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs mot dessa men företaget har inte kommit in med något sådant underlag.

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

711/2021

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

TLV bedömer att svårighetsgraden för RMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen. För patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet har TLV tidigare bedömt i exempelvis utredningarna av Aubagio, dnr 4048/2015, och Zeposia (ozanimod), dnr 3023/2020, att svårighetsgraden är medelhög. För patienter med högaktiv sjukdom har TLV tidigare bedömt svårighetsgraden som hög, senast i utredningen av Mavenclad, dnr 2808/2017, och i klinikläkemedelsärendet gällande Ocrevus, dnr 335/2016. TLV finner inte skäl att i detta beslut frångå tidigare bedömningar.

Utifrån Kesimptas verkningsmekanism (anti-CD20 antikropp), administrerings sätt och tillgängliga kliniska data bedömer TLV, i likhet med företaget, att Kesimpta utgör ett behandlingsalternativ för både patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet såsom för de med högaktiv sjukdom.

Patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet

Patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med den så kallad första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone (glatirameracetat), Tecfidera (dimetylfumarat) och Aubagio. TLV anser att samtliga läkemedel inom första linjen är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till den aktuella patientgruppen. TLV har tidigare bedömt att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen, se dnr 4048/2015. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen och bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Kesimpta har i två pivotala kliniska studier visats vara mer effektivt än Aubagio när det gäller att minska antalet skov, inflammatorisk aktivitet synligt på magnetröntgen samt risken för progression av funktionsnedsättning hos patienter med aktiv RMS. TLV bedömer, i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), att effekten av Kesimpta är kliniskt relevant. Vidare bedömer TLV, i likhet med EMA, att säkerhetsprofilen för Kesimpta är godtagbar och ligger i linje med den förväntade för anti-CD20 antikroppar.

I den hälsoekonomiska jämförelsen mellan Kesimpta och Aubagio har TLV justerat den kliniska effekten till att vara likvärdig mellan Kesimpta och Aubagio efter 10 år. Data över hälsorelaterad livskvalitet har hämtats från de kliniska studierna och TLV har exkluderat indirekta kostnader. TLV justerar även patientkaraktäristika som antas i den hälsoekonomiska analysen (exempelvis ålder och kön) så att dessa speglar patienter i de kliniska studierna för Kesimpta. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 180 000 kronor vid jämförelse mot Aubagio.

711/2021

TLV:s resultat bedöms vara behäftat med medelhög osäkerhet vilket främst beror på osäkerhet kring långsiktig effekt vid behandling med Kesimpta. TLV redovisar känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta i den mening att nästan alla känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med Kesimpta är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Aubagio.

Patienter med högaktiv sjukdom

Vid högaktiv RMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet, den så kallade andra linjens behandling. Rituximab är den behandling inom andra linjen som i regel erbjuds först inom svensk sjukvård. Rituximab är, liksom Kesimpta och Ocrevus, en antikropp riktad mot CD20 men har inte indikationen multipel skleros. Rituximab är dock godkänt sedan i slutet av 1990-talet för behandling av olika cancerformer och sedan 2006 för behandling av reumatologiska sjukdomar. Rituximab rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Svenska MS-Sällskapet för behandling av patienter med MS och är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen. Dessutom är rituximab det behandlingsalternativ som har lägst läkemedelskostnad. Läkemedelsverket framhåller i sina behandlingsrekommendationer att rituximab har använts för behandling av MS i Sverige under många år och att dess användning är omfattande, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel vid behandling av patienter med MS. Sammantaget anser TLV därför att MabThera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Eftersom företaget inte har redovisat någon hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs mot rituximab bedömer TLV att företaget inte visat att kostnaderna för användning av Kesimpta vid behandling av patienter med högaktiv sjukdom är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt

Det finns patienter med högaktiv sjukdom till vilka behandling med rituximab inte är lämplig med anledning av kontraindikationer, biverkningar, toleransproblematik eller otillräcklig effekt av behandlingen. För dessa patienter finns flera behandlingsalternativ, nämligen Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Ocrevus och Lemtrada. Även autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT) utgör ytterligare ett behandlingsalternativ för dessa patienter. Tillgängliga sjukdomsmodifierande läkemedel varierar bland annat i verkningsmekanism, säkerhet, administreringsätt och användarvänlighet. Trots tillgängligheten av flera sjukdomsmodifierande läkemedel för behandling av patienter med högaktiv RMS finns det ett kvarstående medicinskt behov av högeffektiva och säkra behandlingar för att minska progression av funktionsnedsättning på lång sikt, och som är praktiska att administrera och enkla att övervaka avseende potentiella säkerhetsproblem. TLV bedömer att Kesimpta kan vara ett ytterligare behandlingsalternativ till patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt.

För dessa patienter finns, som ovan nämnts, flera behandlingsalternativ varav Mavenclad är det alternativ med lägst behandlingkostnad. Trots att relativt lång tid passerat sedan Mavenclad godkändes och läkemedlet inkluderades i läkemedelsförmånerna är användningen av Mavenclad dock begränsad i förhållande till de flesta andra preparat inom andra behandlingslinjen. TLV:s anlitate expert anger att denna begränsade användning beror på Mavenclads säkerhetsprofil med bland annat ökad risk för maligniteter. Vidare

711/2021

skriver Svenska MS-Sällskapet i sina behandlingsrekommendationer att den kliniska erfarenheten och det vetenskapliga stödet för användning av Mavenclad på den godkända patientgruppen ännu är bristfälligt. Mot denna bakgrund bedömer TLV att Mavenclad inte utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Kesimpta. Bland de behandlingsalternativ som TLV bedömer vara kliniskt relevanta är Gilenya det alternativ med lägst behandlingkostnad, se dnr 1103/2011. TLV anser därför att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med högaktiv sjukdom till vilka behandling med rituximab inte är lämplig.

Bedömningen av den relativa effekten mellan Kesimpta och Gilenya baseras på resultaten från företagets NMA. Enligt företagets NMA har Kesimpta statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med Gilenya avseende två av tre utvärderade effektmått. Resultaten från NMA:n måste tolkas med försiktighet. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Med hänsyn till osäkerheterna avseende indirekta effektskattningar bedömer TLV att behandlingseffekten av Kesimpta åtminstone är jämförbar med behandlingseffekten av Gilenya.

Resultaten från företagets kostnadsminimeringsanalys visar att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger den för Gilenya. TLV bedömer att kostnaden för behandling med Kesimpta är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Gilenya.

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 för 1) patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, 2) patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning 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 (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Eva Swahn och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Kristine Lukins. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Sara Massena och juristen Minna Klintz Syrén deltagit.

Staffan Bengtsson

Kristine Lukins

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.