

Datum
2024-12-12**Diarienummer**
2718/2024**SÖKANDE**Biogen Sweden AB
tine.eriksen@biogen.com**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Skylclarys, hård kapsel ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Biogen Sweden AB (företaget) har den 15 augusti 2024 ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Skyclarys	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 90 kapslar	460674	274 450,91

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med ett kliniskt underlag i form av en medicinsk dossier och publicerade vetenskapliga artiklar som visar på effekt och säkerhet vid behandling med Skyclarys i jämförelse mot placebo. I företagets underlag ingår även en kostnadsnyttoanalys i form av en regressionsbaserad modell som jämför Skyclarys mot inget tillägg till bästa understödande vård.

Skyclarys har utvärderats inom Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB). JNHB är ett samarbete om hälsoekonomiska utvärderingar mellan de fem nordiska länderna. De samarbetande HTA-organisationerna är Medicinrådet (DMC) i Danmark, Lääkealan turvallisuus-ja kehittämiskeskus (Fimea) i Finland, Landspítali på Island, Direktoratet for medisinske produkter (NOMA) i Norge och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige. Den granskningsrapport som för närvarande tas fram inom JNHB-samarbetet har inte utgjort underlag för beslut i detta ärende eftersom de nationella kriterierna för bifall av ansökan inte är uppfyllda.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV bedömer att ansökan ska avslås av följande skäl:

- Företaget har visat att läkemedlet har en bättre effekt än det kliniskt relevanta, mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet. Kostnaderna för Skyclarys bedöms dock inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger.
- TLV har vid denna bedömning utgått från att Friedreichs ataxi är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) inte är uppfyllda till det ansökta priset.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Skyclarys

Läkemedlet Skyclarys innehåller den aktiva substansen omaveloxolon. Läkemedlet är avsett för behandling av Friedreichs ataxi hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder. Friedreichs ataxi är en sällsynt sjukdom och Skyclarys klassificerades som säräkemedel den 27 juni 2018.

Verkningsmekanismen som gör att omaveloxolon har effekt hos patienter med Friedreichs ataxi är inte helt klarlagd. Omaveloxolon har dock visat sig aktivera signalvägen NF-E2-relaterad faktor 2 (Nrf2) som hjälper cellerna att reagera på oxidativ stress (ett tillstånd som kan uppstå när det finns för många fria radikaler i kroppen och inte tillräckligt med antioxidanter för att göra sig av med dem, vilket kan leda till cell- och vävnadsskador). Nrf2-nivåerna och Nrf2-aktiviteten är undertryckta i celler från patienter med Friedreichs ataxi.

Friedreichs ataxi är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad

TLV bedömer att Friedreichs ataxi är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Av 15 § förmånslagen framgår att TLV ska beakta de principer som ska ligga till grund för prioriteringarna i vården, bl.a. behovs- och solidaritetsprincipen, vid bedömningen av om ett läkemedel ska beviljas subvention. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att angelägenhetsgraden är av central betydelse vid prioriteringar i vården (prop. 2001/02:63 s. 44). De patienter som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten ska tilldelas mer av hälso- och sjukvårdens resurser. TLV bedömer därför vilken svårighetsgrad det aktuella tillståndet har för att avgöra vilken kostnad som kan accepteras per vunnen hälsoeffekt för en behandling.

Bedömningen av svårighetsgraden ska göras för den fas av det medicinska tillståndet där behandlingen förväntas ske. Bedömningen görs vidare baserat på den genomsnittliga personen som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att denne står på standardbehandling enligt svensk klinisk praxis. Hänsyn tas också till hur stor hälsoförlusten är över tid för personer som drabbas av ett visst tillstånd. Tillståndets varaktighet och risken att drabbas eller försämrans i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

Friedreichs ataxi är en ärftlig fortskridande neurologisk sjukdom som kännetecknas av svårigheter att samordna muskelrörelser (ataxi). Sjukdomen orsakas av förändringar i en gen (FXN på kromosom 9) som medför brist på proteinet frataxin, vilket påverkar energiomvandlingen i vissa celler och organ.

Sjukdomen debuterar vanligtvis vid 10 till 15 års ålder. De flesta patienter är rullstolsburna tio år efter sin diagnos. Sjukdomen påverkar successivt allt fler grovmotoriska, finmotoriska, kognitiva, beteendemässiga och språkliga förmågor vilket försvårar möjligheten att sköta den dagliga hygien, att utföra huvudsakliga aktiviteter såsom familje- och fritidsaktiviteter och att delta i sociala sammanhang. Sjukdomen leder ofta till smärtproblematik. Oro, nedstämdhet, ångest, tvång, och annan psykiatrisk problematik är en del i sjukdomens manifestationer. Under sjukdomsförloppet tillkommer ofta fler symtom från många olika organsystem, som hjärtsvikt med risk för förmaksflimmer och stroke, liksom diabetes. Behandlingsalternativ saknas och patientens förväntade livslängd är kraftigt förkortad.

Inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Skylarys

TLV bedömer, liksom företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Skylarys.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om 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. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Det finns ingen behandling som kan bota sjukdomen eller bromsa sjukdomsförloppet. Insatserna inriktas på att behandla komorbiditeter, lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningarna.

Företaget har visat att Skyclarys har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård

TLV bedömer att behandling med omaveloxolon har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende minskning av neurologiska symtom uppmätt med effektmåttet mFARS (modified Friedreichs Ataxia Rating Scale). Bedömningen baseras på uppgifter från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie på 48 veckor (MOXIE del 2, n=103) och en öppen förlängningsstudie där patienterna följts upp i upp till 144 veckor (MOXIE-OLE, n=149). Studierna visar att behandling med omaveloxolon är mer effektiv än placebo när det gäller att minska neurologiska symtom av Friedreichs ataxi uppmätt med mFARS. mFARS-skalan mäter påverkan på funktionsförmågor som typiskt försämras vid Friedreichs ataxi, inklusive tal- och sväljförmåga, koordination av armar och ben samt förmåga att gå, stå och sitta upprätt.

MOXIE del 2

Studien MOXIE del 2 utvärderar relativ effekt mot placebo. Patienterna som inkluderas i denna studie kan i stort sett anses vara representativa för den svenska patientpopulation som kommer att vara aktuell för behandling med Skyclarys. Mot denna bakgrund bedömer TLV att patienterna som behandlats med placebo i MOXIE del 2 motsvarar de patienter som får bästa understödjande vård i klinisk praxis i Sverige.

Modifierad FARS (mFARS) bedöms utgöra ett lämpligt utfallsmått för att utvärdera den relativa effekten av omaveloxolon avseende sjukdomsprogression. Relativ effekt av omaveloxolon avseende allvarliga icke-motoriska komplikationer (framförallt hjärtsjukdomar och diabetes), livskvalitet och överlevnad utvärderades dock inte i MOXIE-studien del 2.

Behandling med Skyclarys resulterade i en minskad mFARS-progression jämfört med placebo efter 48 veckor i MOXIE del 2. Den absoluta skillnaden mellan behandlingsarmarna

sågs vara relativt blygsam (2,4 poängs skillnad på en 99-gradig skala). Skillnaden var dock statistiskt säkerställd. Eftersom sjukdomen är progressiv bedömer TLV med stöd av klinisk expert att läkemedlet har en stabiliserande effekt på mFARS som är kliniskt relevant, även om den är liten.

MOXIe-OLE

Resultaten från MOXIe-OLE har jämförts i en propensity score matching-analys med naturalförloppsdata från den långsiktiga observationsstudien Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures (FA-COMS). Studien visade en skillnad på -3,6 poäng ($p = 0,0001$) efter tre år, vilket innebär en 55-procentig minskning av sjukdomsprogressionen vid behandling med omaveloxolon jämfört med naturalförloppet. TLV anser dock att resultaten avseende långtidseffekt av omaveloxolon är osäkra av flera skäl. Analysen inkluderar ett litet antal patienter där en enarmad studie jämförs med externa naturalförloppsdata, vilket gör det svårt att dra slutsatser om hur de observerade resultaten jämför sig mot bästa understödande vård över tid.

De högre kostnaderna för Skyclarys bedöms inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder (prop. 2001/02:63 s.44).

Företagets analys visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger den nivå TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Skyclarys än för inget tillägg till bästa understödande vård, är det rimligt att den hälsoekonomiska analysen baseras på en kostnadsnyttoanalys. I en kostnadsnyttoanalys ingår både kostnader och effekter där effekten ofta mäts i kvalitetsjusterade levnadsår, vilket i sig innefattar två dimensioner av hälsa: livskvalitet och livslängd.

Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys i form av en regressionsbaserad modell utifrån en livstidshorisont. Patienterna i modellen är indelade i subgrupper beroende på ålder då de först erhöll diagnosen. Modellen använder följande patientkaraktistika: ålder vid symptomdebut och ålder vid baslinjen, kön, mFARS-poäng och gångpoäng utifrån en domän i mFARS vid baslinjen. Detta görs för att kunna uppskatta mFARS-poäng för patienter i jämförelsearmen.

I företagets modell antas patienter i jämförelsearmen ha en sjukdomsprogression som härleds och extrapoleras från extern naturalförloppsdata, FA-COMS. I behandlingsarmen antas patienter ha en långsammare sjukdomsprogression på grund av läkemedlets effekt uppskattad från propensity score matching-analyser. Företaget har i modellen använt effektdata från de kliniska studierna MOXIe del 2 och MOXIe-OLE där det primära effektmåttet är förändringen från baslinjen i mFARS. Livskvalitetsdata har inhämtats från

EFACTS-registret. Företaget uttrycker att FA-COMS och MOXIe-studierna inte fångar patienternas resursanvändning eller kostnader, vilket förhindrar uppskattningen av direkta kostnader. Företaget uppskattade med hjälp av sin kliniske expert, patienternas resursanvändning baserat på förändringar i Activities of daily living (ADL)-poäng via subgrupperna. Företaget påstår att ADL-måttet är lämpligare än mFARS eftersom det fångar förändringar i sjukdomens svårighetsgrad som kan kopplas till förändringar i resursanvändning.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 16,6 miljoner kronor och livskvalitetsvinsten till 1,7 för behandling med Skyclarys som tillägg till bästa understödjande vård jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. Eftersom kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i företagets kostnadsnyttoanalys med stor marginal överstiger den nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad tar TLV inte fram ett eget grundscenario utan utgår från företagets.

TLV har därutöver identifierat ett flertal osäkerheter i företagets analys. Justeringar av dessa parametrar medför bland annat en ökad läkemedelskostnad vilket ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ytterligare. Osäkerheterna beror främst på företagets uppskattning av Skyclarys relativa effekt och framför allt huruvida måttet för behandlingseffekt kan anses vara konstant eller om effekten är större under de första behandlingsåren med Skyclarys.

Friedreichs ataxi är ett sällsynt tillstånd. TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad, med beaktande av att det rör sig om ett sällsynt tillstånd med få patienter och att vissa ytterligare förutsättningar varit uppfyllda. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Skyclarys är cirka 16,6 miljoner kronor i företagets grundscenario. TLV har inte utfört några egna analyser men har identifierat osäkerheter som sammantaget gör att TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är högre än vad företagets grundscenario visar. Det innebär att kostnaden är väsentligt mycket högre än vad TLV tidigare accepterat för sällsynta tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Under alla förhållanden är en så pass hög kostnad för användning av Skyclarys inte rimlig. Ansökan ska därför avslås.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson, docenten Gärd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälve mark Sporrang. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Corizandy González. I den slutliga handläggningen har även juristen Patricia Isakson Rivas medverkat.

Staffan Bengtsson

Corizandy González

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.

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen))

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får 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. (8 § första stycket 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.

(15 § förmånslagen)

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30))

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315))