

Datum
2023-09-21Vår beteckning
1845/2022UCB Pharma AB
c/o UCB Nordic AS, Arne Jacobsens Alle 15
2300 Köpenhamn S, Danmark**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna och från och med den 2 oktober 2023 med förändrad förmånsbegränsning till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bimzelx	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	160 mg	2 st	142295	18 729,17	19 150,00
Bimzelx	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	160 mg	2 st	390221	18 729,17	19 150,00

Begränsningar

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkor

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

BAKGRUND

TLV har i uppdrag att följa upp och utvärdera de beslut om subvention som myndigheten fattar i syfte att säkerställa att användningen av de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är ändamålsenlig och att kostnaden för användningen är rimlig.

Idag ingår åtta interleukin 17(IL-17)- och interleukin (12/23)(IL12/23)-hämmare för behandling av bland annat plackpsoriasis och psoriasisartrit i läkemedelsförmånerna: Bimzelx, Cosentyx, Ilumetri, Kyntheum, Skyrizi, Stelara, Taltz och Tremfya. När de första produkterna i gruppen beviljades förmån hade de en lägre behandlingkostnad än TNF-hämmare. Sedan dess har kostnaderna för TNF-hämmare sjunkit, och subventionen har för de senaste produkterna begränsats till när behandling med TNF-hämmare inte ger tillräcklig effekt, eller när dessa inte är lämpliga. För samtliga produkter utom Stelara är subventionen begränsad i förhållande till andra behandlingsalternativ. Olika förutsättning vid beslutstillfällena har lett till att subventionsbegränsningarna skiljer sig åt mellan produkterna.

Användningen av IL17- och IL23-hämmare har också ökat, bland annat till följd av nya behandlingsriktlinjer och att flera läkemedel har fått marknadsgodkännande för fler indikationer.

Med anledning av detta initierade TLV våren 2022 en omprövning avseende dessa produkter i syfte att utreda om förutsättningarna i 15 § förmånslagen fortsatt är uppfyllda och för att säkerställa att förmånsbegränsningarna är ändamålsenliga.

Bimzelx är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis, psoriasisartrit och axial spondylartrit hos vuxna. Bimzelx ingår i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning sedan 17 december 2021 (dnr 2178/2021). Begränsningen innebär att Bimzelx endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

UTREDNING I ÄRENDET

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som ger utslag på huden. Sjukdomen karaktäriseras av kraftig inflammation och hyperproliferation (alltför snabb tillväxt) av hudceller, vilket leder till fjällande, kliande, smärtsamma utslag som sällan läker spontant. Trots att psoriasis går i skov har de flesta mer eller mindre kontinuerliga besvär.

Psoriasis kan ge allt från lindriga till funktionsnedsättande besvär. Sjukdomen kan vara mycket stigmatiserande och många påverkas psykosocialt. Personer som får psoriasis löper även högre risk att få andra sjukdomar med potentiellt allvarliga konsekvenser. Patienter har ofta besvär från leder och muskelfästen (psoriasisartrit) och lider oftare av övervikt och höga blodfetter, typ 2 diabetes, kronisk njursjukdom och hjärt- och kärlsjukdomar (högt blodtryck, ökad risk för hjärtinfarkt, stroke och död i hjärt- och kärlsjukdomar). Psoriasis är dessutom associerat med allvarliga psykiatriska sjukdomar såsom depression, ångest, självmordsbenägenhet och drogmissbruk.

Psoriasisartrit är en kronisk inflammatorisk ledsjukdom där det finns ett visst samband med psoriasis. Smärta från lederna är vanligt och nattlig stelhet och smärta kan ge upphov till störd nattsömn med påföljande trötthet och koncentrationssvårigheter dagtid.

Axial spondylartrit är en inflammatorisk ryggsjukdom som tillhör gruppen seronegativa spondylartriter. I denna grupp ingår: ankyloserande spondylit (tidigare Bechterews sjukdom) och icke-radiologisk axial spondylartrit. Tillståndet ger symtom i rygg och bäckenleder som beror på inflammation. Sent i förloppet sker axial bennybildning som respons på vävnadsskada. Inflammation i perifera leder kan förekomma.

Bimzelx är en av de åtta subkutana IL-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna och tillhandahålls i Sverige idag för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Bimzelx har under omprövningens gång fått två nya indikationer avseende behandling av psoriasisartrit och axial spondylartrit. Bimzelx injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

Bimzelx innehåller den aktiva substansen bimekizumab som är en så kallad interleukinhämmare (IL-hämmare). Bimekizumab är en monoklonal antikropp som binder till cytokinet IL-17 och hämmar dess interaktion med IL-17-receptorn, vilket leder till blockering av signaleringsvägen för IL-17. Detta hämmar frisättning av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner, vilket resulterar i normalisering av inflammation och lindrar sjukdomssymtomen.

Bimekizumab har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag. Behandling med bimekizumab resulterade i signifikant minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid psoriasisartrit och axial spondylartrit.

TLV har inom ramen för omprövningen tillfört följande.

En nätverksmetaanalys från Cochrane (Sbidian et al 2022). Av analysen framgår att på gruppnivå ger behandling med IL-17-hämmarna en bättre chans att uppnå PASI 90 (läkning eller nästan läkning av huden) jämfört med alla andra behandlingar förutom IL-23-hämmarna. Liknande resultat sågs för PASI 75 och PGA 0/1.

I Meta-analysen av Mahil et al 2020 konstateras att IL-hämmarna Kyntheum, Tremfya, Skyrizi, Cosentyx, Ilumetri och Stelara alla var jämförbara avseende korttidseffekt och tolerabilitet. Ingen enskild behandling kunde pekas ut som den bästa.

Nätverksmetaanalysen från Armstrong et al 2022 visade, vid en rangordning baserad på resultat i PASI 75/90/100, att IL-23-hämmaren Skyrizi och IL-17-hämmaren Bimzelx rankades högst och Skyrizi hade lägst frekvens av biverkningar. IL-23 hämmaren Tremfya hade också relativt goda resultat avseende både effekt och säkerhet, medan IL-17-hämmarna Bimzelx och Taltz hade fördelaktiga effektresultat men var bland de lägst placerade när det gäller biverkningar. IL-12/23-hämmaren Stelara och IL-17-hämmaren Cosentyx rangordnades lägst avseende effekt.

Vid indirekta jämförelser av studier (McInnes et al 2022) på såväl bionativa som bioerfarna patienter med psoriasisartrit har IL-23-hämmare, i likhet med IL-17-hämmarna, en effekt på artrit som är ungefär i nivå med TNF-hämmare, medan effekten av Stelara som hämmar IL12/23 är lägre än för TNF-hämmare.

Enligt nationella riktlinjer för vård vid psoriasis från Socialstyrelsen år 2019 och riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit från Svensk Reumatologisk Förening år 2022 rekommenderas IL-17 och IL-23-hämmare (alla tillgängliga) för patienter

som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell systemisk behandling inte är aktuell.

I riktlinjerna för psoriasisartrit från Svensk Reumatologisk Förening görs en tydlig distinktion baserat på verkningsmekanism: IL-17-hämmare prioriteras i behandlingstrappan före övriga IL-hämmare och kommer in som ett alternativ då en TNF-hämmare inte har gett effekt. Övriga läkemedel inom omprövningen rekommenderas som alternativa behandlingar för utvalda patienter. Att IL-23-hämmare inte placeras tidigare i behandlingstrappan motiveras i riktlinjerna av att direkt jämförande studier mot TNF-hämmare saknas, och att preparatgruppen är relativt ny och erfarenheten därmed begränsad. Effekt är visad för alla IL-hämmarna på daktylit och entesit, men endast IL-17-hämmarna har säkerställd effekt på axiellt engagemang vid psoriasisartrit. Alla IL-hämmarna beskrivs ha mycket god effekt på huden i riktlinjerna från Svensk Reumatologisk Förening.

TLV:s kliniska expert för psoriasis uppger att det är en medicinsk fördel att ha olika produkter inom varje grupp av IL-hämmare tillgängligt. En patient som har dålig effekt eller biverkan inom gruppen IL-17-hämmare kommer troligen att testa en IL-23-hämmare i stället. Även inom gruppen kan det vara så att ett annat preparat fungerar bättre eller inte orsaker samma biverkan (Georgakopoulos et al 2018). Det faktum att vi har biosimilarer och inte generika belyser att varje läkemedel anses som unikt, och effekten på den enskilda patienten kan inte beräknas i förväg.

TLV:s kliniska expert för psoriasisartrit uppger att IL-hämmare från olika grupper inte är utbytbara med varandra, och att det även generellt sett är olämpligt att avbryta en fungerande behandling eftersom det kan leda till ökad sjukdomsaktivitet om den nya behandlingen inte fungerar. Det är heller inte säkert att en tidigare fungerande behandling fungerar lika bra efter ett uppehåll.

Experten menar också att det inte går att avgöra vilket läkemedel som är förstahandsval i en viss aspekt, då det alltid är en avvägning av flera olika faktorer som avgör preparatvalet vid förskrivning. Det är därför av stor vikt att det finns olika behandlingsalternativ med olika verkningsmekanismer eftersom det ökar möjligheten att kunna ge effektiv behandling till alla patienter utifrån principen om individuellt anpassad behandling.

Företaget anger att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen för Bimzelx är övriga IL-hämmare med samma indikation. Företaget anser att en begränsning som innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt, är rimlig med anledning av de skillnader i behandlingkostnader som föreligger gentemot TNF-hämmare.

Företaget hävdar, med anledning av den samlade kliniska evidens som finns tillgänglig för Bimzelx, att produktens behandlingseffekt kan anses vara minst lika bra, eller bättre, jämfört med de övriga IL-hämmarna.

Enligt företaget visar data från Svenskt Reumatologiskt Kvalitetsregister att drygt en tredjedel av de svenska patienterna som behandlas med Cosentyx för axial spondylartrit erhåller den högre dosen 300 mg. Baserat på detta hävdar företaget att behandlingskosten per patient med 300mg-dosen av Cosentyx är högre än behandlingskosten för Bimzelx vid axial spondylartrit. För dessa patienter är den genomsnittliga årskostnaden per patient för Cosentyx 148 000 kronor. Företaget menar därför att kostnadsskillnaden mellan Cosentyx och Bimzelx, borde kunna rymmas inom

1845/2022

ramen för ett acceptabelt prisspann. Företaget har dessutom kommit in med en ”kostnad per responder-analys” som de menar visar att kostnaderna per patient som får behandlingssvar mätt i effektmått ASAS 20 och ASAS 40 är lägre för Bimzelx jämfört med Cosentyx oavsett vilken styrka av Cosentyx patienterna får.

Företaget föreslår i andra hand en begränsad subvention för indikationen axial spondylartrit för patienter som inte får tillräcklig effekt av Cosentyx 150 mg eller där detta inte är lämpligt.

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.

Enligt 10 § förmånslagen får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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. Lag (2018:1237).

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.).

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

TLV gör följande bedömning

Plackpsoriasis

Med stöd av Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer, TLV:s kliniska expert och i likhet med TLV:s tidigare slutsatser (dnr 619/2019, 2178/2021, 2586/2022), bedömer TLV att samtliga IL-17- och IL-23-hämmare inom förmånerna på gruppnivå utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra vid indikationen plackpsoriasis.

TLV noterar att det mellan produkterna finns vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier (Sbidian et al 2022, Mahil et al 2020, Armstrong et al 2022). TLV bedömer mot bakgrund av dessa studier och med stöd av Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer att ingen enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Sammantaget bedömer TLV därför att inom ramen för aktuell omprövning ses läkemedlen på gruppnivå som jämförbara behandlingsalternativ till varandra vid plackpsoriasis.

Psoriasisartrit

Behandlingsriktlinjerna från Svensk Reumatologisk Förening särskiljer mellan IL-17-, IL-23-, och IL-12/23-hämmare baserat på produkternas verkningsmekanism. IL-17-hämmare prioriteras i behandlingstrappan före övriga IL-hämmare och kommer in som ett alternativ då en TNF-hämmare inte har gett effekt. TLV bedömer därför att IL-17-hämmarna Bimzelx och Taltz utgör relevanta jämförelsealternativ och behandlingsalternativ till varandra eftersom läkemedlen tillhör samma läkemedelsklass, har samma indikation och sannolikt kommer placeras på samma steg i behandlingstrappan.

Axial spondylartrit

För indikationen axial spondylartrit är Cosentyx den enda IL-hämmaren som finns inom läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att IL-17-hämmarna Bimzelx och Cosentyx utgör relevanta jämförelsealternativ och behandlingsalternativ till varandra vid axial spondylartrit. Skälen till bedömningen är att Cosentyx tillhör samma läkemedelsklass och har samma indikation som Bimzelx samt att läkemedlen är på samma steg i behandlingstrappan.

TLV:s hälsoekonomiska analys och begränsningar

Mot bakgrund av att samtliga IL-17- och IL-23-hämmare på gruppnivå bedöms som jämförbara behandlingsalternativ till varandra vid plackpsoriasis utgår TLV från en kostnadsjämförelse där behandlingskosten jämförs mellan produkter. Vid psoriasisartrit utgår TLV från en kostnadsjämförelse där behandlingskosten jämförs mellan Bimzelx och Taltz eftersom läkemedlen bedöms som jämförbara behandlingsalternativ. För indikationen axial spondylartrit har TLV gjort en kostnadsjämförelse mot Cosentyx då läkemedlen bedöms som jämförbara behandlingsalternativ.

TLV:s kostnadsjämförelser visar att det finns skillnader i behandlingskosten mellan produkterna. Av utredningen framgår att det finns behov av en viss sortimentsbredd eftersom val av preparat behöver individanpassas utifrån patientens behov. TLV bedömer därför att det inom förmånerna ska finnas tillgång till både IL-17- och IL-23-hämmare. TLV konstaterar att vid en prisnivå som motsvarar en genomsnittlig årlig behandlingskosten per patient om 134 000 kronor säkerställs detta vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. Mot denna bakgrund har TLV bedömt att produkter vars årliga behandlingskosten per patient är i nivå med eller lägre än 134 000 kronor, har en rimlig kostnad.

1845/2022

Kostnaderna för behandling med Bimzelx har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

I TLV:s analys uppgår behandlingstkostnaden för Bimzelx vid plackpsoriasis under en treårsperiod till cirka 134 000 kronor per patient och år, och vid psoriasisartrit samt axial spondylartrit till cirka 121 000 kr.

Kostnaden för Cosentyx, som är relevant jämförelsealternativ till Bimzelx vid axial spondylartrit, baserad på rekommenderad dosering i produktresumén uppgår till cirka 74 000 kronor per år räknat som ett genomsnitt över tre år. För patienter som inte får tillräcklig effekt av styrkan 150 mg kan dosen höjas till 300 mg och kostnaden kan därför bli högre för vissa patienter. Den genomsnittliga kostnaden per år för underhållsbehandling efter induktionsbehandling är då 140 000 kronor för styrkan 300 mg.

Skillnaden i kostnader mellan Bimzelx och Cosentyx vid behandling av axial spondylartrit är betydande och för stor för att TLV ska kunna bedöma den som rimlig, även om andelen patienter som behandlas med den högre dosen av Cosentyx vägs in. Vid en sådan sammanvägning bör även skillnaden i nytta för såväl Bimzelx som båda styrkorna av Cosentyx vägas in. Den ”kostnad per responder-analys” som företaget har kommit in med är förknippad med stora osäkerheter. Framför allt visar den inte vilken ytterligare nytta behandling med Bimzelx ger patienter jämfört med Cosentyx på ett sätt som är tillräckligt kvantifierbart för att kunna motivera en högre kostnad. Analyserna är vidare baserade på indirekta jämförelser vilket också innebär osäkerheter, särskilt eftersom skillnaden i flera responsmått inte är statistiskt signifikanta. TLV bedömer därför att företaget inte har gjort sannolikt att kostnaden för behandling med Bimzelx är rimlig vid behandling av axial spondylartrit.

Avseende den förmånsbegränsning företaget föreslår för patienter som inte får tillräcklig effekt av Cosentyx 150 mg, bedömer TLV att företaget inte har gjort sannolikt att just denna patientpopulation får effekt av Bimzelx, och att det därför skulle vara mer ändamålsenligt att byta till Bimzelx istället för att öka doseringen av Cosentyx. Kostnadsjämförelsen bör också göras med underhållsbehandling med Cosentyx, eftersom induktionsbehandling sannolikt sker i dosen 150 mg.

TLV konstaterar att kostnaden för Bimzelx vid behandling av plackpsoriasis är cirka 134 000 kronor och för psoriasisartrit lägre än 134 000 kronor.

Kostnaden för behandling med Bimzelx för axial spondylartrit är betydligt högre jämfört med kostnaden för Cosentyx, en kostnadsskillnad som TLV bedömer inte är rimlig. Bimzelx ska därför subventioneras endast för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit.

TLV konstaterar att kostnaden för Bimzelx är högre än för TNF-hämmare och bedömer att subventionen för Bimzelx även fortsatt ska vara begränsad på så sätt att Bimzelx endast subventioneras när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen fortsatt är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Subventionen ska därför gälla med följande begränsningar och villkor.

1845/2022

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller 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, avdelningschefen Magnus Thyberg, docenten Gerd Lärvars och professorn Sofia Källemark Sporrang. Ärendet har föredragits av samordnaren Daniel Högberg. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Karin Rafstedt, medicinska utredaren Anh Thu Nguyen Hoang, analytikern Emma Hernlund och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Staffan Bengtsson

Daniel Högberg

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.