

Datum
2023-09-21Vår beteckning
1848/2022LEO Pharma AB
Box 404
201 24 Malmö**SAKEN**

Omprovning 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)
Kyntheum	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	210 mg	2 st	568224	10 150,74	10 400,00

Begränsningar

Subventioneras endast vid plackpsoriasis 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(IL-12/23)-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 behandlingskostnad 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 IL-17- och IL-23-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.

Kyntheum, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning sedan 27 oktober 2017 (dnr 1476/2017). Begränsningen innebär att läkemedlet 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.

Kyntheum är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling. Kyntheum injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

Kyntheum innehåller den aktiva substansen brodalumab som är en så kallad IL-hämmare (en interleukinhämmare). Brodalumab är en monoklonal antikropp som blockerar signaleringsvägen för cytokinet IL-17 genom att binda till IL-17-receptorn. Detta hämmar frisättning av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner, vilket resulterar i normalisering av inflammation i huden.

Brodalumab har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag.

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.

Enligt nationella riktlinjer för vård vid psoriasis från Socialstyrelsen år 2019 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.

TLV:s kliniska expert 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 orsakar samma biverkan (Georgakopoulos et al 2018). Det faktum att vi har biosimilarer och inte generika belyser att varje läkemedel anses som ytterst unikt, och effekten på den enskilda patienten kan inte beräknas i förväg.

Företaget menar att Kyntheum har bättre effekt än Stelara och stödjer detta på en direkt jämförande studie (Lebwohl et al 2015) i vilken Kyntheum visat effektfördel gentemot Stelara. Studierna visar också att effekt har uppnåtts snabbare än vid behandling med Stelara. Motsvarande resultat visas även i den subgrupp av patienter som fått otillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Företaget argumenterar för att Kyntheum visar lika goda resultat som de senast godkända biologiska läkemedlen vad gäller att uppnå helt utläkt hud och hänvisar till indirekta effektjämförelser (Sawyer et al 2019, Armstrong et al 2021, Fahrback et al 2021, Sbidian et al 2021, Mahil et al 2020). Företaget hävdar med stöd av en internationell studie (Torres et al

1848/2022

2021) att majoriteten av patienterna (86 procent) fortfarande står kvar på Kyntheum efter 18 månaders behandling.

Företaget anför att användningen i klinisk vardag kan skilja sig åt från rekommenderad dosering enligt produktresumén och stödjer detta på registerdata och studiedata som visar på skillnader i kostnader i induktionsfas, dosökningar och hur länge patienter behandlas. Företaget menar att kostnaderna för induktionsbehandling är lägre för Kyntheum än för andra produkter vilket gör att kostnaden blir lägre för patienter som inte går vidare från induktionsbehandling till underhållsbehandling. Företaget hänvisar till studien Torres et al 2021 som visar att patienter som behandlas med Stelara och Cosentyx i större utsträckning avbryter behandling och justerar upp doseringen.

Företaget har vidare kommit in med en kostnad per responder-analys som de menar visar att kostnaden per PASI 90-respons för Kyntheum är bland de lägsta i gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen.

Enligt företaget är Kyntheum bland de mest kostnadseffektiva biologiska behandlingarna för plackpsoriasis och de menar därför att läkemedlets subventionsstatus bör förbli oförändrad i omprövningen.

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.

1848/2022

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

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 icke medicinska 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.

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 behandlingskostnaden jämförs mellan produkterna.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att det finns skillnader i behandlingskostnad 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 behandlingskostnad per patient om 134 000 kronor säkerställs detta. Mot denna bakgrund har TLV bedömt att produkter vars årliga behandlingskostnad per patient är i nivå med eller lägre än 134 000 kronor, har en rimlig kostnad.

TLV konstaterar att 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 Kyntheum ger patienter jämfört med de andra behandlingarna. Det finns också andra mått på respons än PASI 90 som kan vara relevanta.

TLV anser att det är osäkert att basera kostnaderna på användningen i klinisk vardag som företaget har anfört eftersom det kan finnas olika faktorer bakom sådana skillnader, exempelvis för vilken indikation en patient behandlas, samsjuklighet eller hur lång erfarenhet som finns av behandlingen. TLV beräknar därför kostnaderna för samtliga produkter med utgångspunkt i rekommenderad dosering i respektive produktresumé.

1848/2022

För att ta hänsyn till kostnader både för induktions- och underhållsfas av behandling beräknar TLV kostnader över tre år. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Kostnaderna för behandling med Kyntheum har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall i produktresumén. Företaget har under omprövningen kommit in med en prisändringsansökan. TLV har i enlighet med företagets ansökan fastställt priset för Kyntheum, se dnr. 2904/2023, vilket innebär att priset för Kyntheum sänks. Prissänkningen innebär att behandlingskosten för Kyntheum vid plackpsoriasis uppgår under en treårsperiod till cirka 133 000 kronor per patient och år. TLV konstaterar att kostnaden för Kyntheum är lägre än 134 000 kr.

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

Förmånsbegränsningarna för läkemedlen i omprövningen har tidigare skiljt sig åt bland annat med anledning av att vissa produkter med tiden har fått marknadsgodkännande för nya indikationer. Även om TLV i dagsläget inte har kännedom om nya indikationer för Kyntheum, begränsar TLV subventionen till den indikation för vilken TLV har bedömt att kostnaden är rimlig, det vill säga plackpsoriasis. Detta i syfte att öka tydligheten och tillse enhetliga förmånsbegränsningar inom gruppen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är fortsatt 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.

Subventioneras endast vid plackpsoriasis 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 Lärfars och professorn Sofia Kälveborn 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.