

Janssen-Cilag AB
Box 4042
16904 Solna**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)
Stelara	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	90 mg	1 st (1 ml)	093838	32 843,00	33 546,11
Stelara	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	45 mg	1 st (0,5 ml)	093827	32 843,00	33 546,11
Stelara	Injektionsvätska, lösning i injektionsflaska	45 mg	1 st (0,5 ml)	033918	32 843,00	33 546,11

Begränsningar

Subventioneras:

- vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med Stelara.
- vid behandling av övriga indikationer endast 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.

Stelara ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention sedan den 17 juni 2009 (dnr 252/2009). Läkemedlet har fyra godkända indikationer: plackpsoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

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.

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.

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom som kan uppträda i hela mag-tarmkanalen. Vanliga symtom är diarré, magknip efter måltid och viktnedgång. Sjukdomen är kronisk, men med behandling kan patienten leva i stort sett som vanligt. Insjuknande sker ofta mellan 15 och 35 års ålder, men även barn och äldre kan drabbas.

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom som drabbar kolon och rektum i tarmen, sjukdomen har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet. Typiska symtom är diarré med blod och slem, ibland med buksmärta vid tarmtömning. Vid ett svårt skov får patienten förutom frekventa, blodiga diarréer även tecken på systempåverkan med till exempel feber, takykardi och lågt blodtryck.

1850/2022

Stelara är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Stelara injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

Stelara innehåller den aktiva substansen ustekinumab som är en så kallad IL-hämmare (en interleukinhämmare). Ustekinumab är en monoklonal antikropp som binder till cytokinerna IL-12 och IL-23 och hämmar dess interaktion med IL-12R β 1-receptorn, vilket leder till hämning av Th1- och Th17-cytokinreaktionsvägarna. Detta motverkar inflammation och lindrar sjukdomssymtomen.

Ustekinumab har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag. Behandling med ustekinumab resulterade i signifikant minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid psoriasisartrit, Crohns och ulcerös kolit.

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 bionäva som bioerfarna patienter med psoriasisartrit har IL23-hämmare, i likhet med IL17-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

1850/2022

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.

Enligt behandlingsrekommendation -Läkemedel vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) från Läkemedelsverket år 2021, rekommenderas Stelara 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 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 ytterst unik, 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 anser att de övriga IL-hämmarna som ingår i omprövningen är de mest relevanta jämförelsealternativen till Stelara inom psoriasis och psoriasisartrit. De menar att även om produkterna inom denna läkemedelsklass har olika verkningsmekanismer, samt är differentierade till viss del vad gäller effekt och säkerhet, används de primärt i samma patientpopulation, patienter som fått otillräcklig effekt av TNF-hämmare. Dessutom delar de andra attribut, såsom att de administreras subkutant.

Företaget hävdar, med stöd av en studie från Sverige och Finland (Tskhvarashvili et al 2022), att Stelara har en god läkemedelsöverlevnad. Läkemedelsöverlevnad syftar på hur länge en läkemedelsbehandling fortgår innan läkemedlet sätts ut. Företaget framhåller att bibehållen effekt över tid är en viktig aspekt vid kronisk sjukdom och av extra hög vikt då studier (Yiu et al 2022) tyder på att behandlingar generellt blir mindre framgångsrika vid varje behandlingsbyte.

Företaget menar vidare att Stelara vid psoriasisartrit har visat god bibehållen effekt på symptom över tid. Därutöver menar företaget, med stöd av en nätverksmetaanalys (Mease et al 2021), att Stelara har likvärdig effekt på ledsjukdomsaktivitet jämfört med övriga behandlingsalternativ, däribland IL17-hämmare.

Företaget anser att sortimentsbredd med flera verkningsmekanismer är av högsta vikt för behandling av de i omprövningen aktuella inflammatoriska sjukdomarna. Patienternas

1850/2022

behandlingsbehov är olika utifrån bland annat symtombild, samsjuklighet, ålder och livsstilsfaktorer. Det i kombination med att läkemedlen skiljer sig åt vad det gäller effekt, säkerhet och handhavande gör att företaget anser individanpassad behandling är att föredra snarare än en statisk behandlingstrappa baserad på pris.

Vad gäller kostnadsberäkningarna har företaget hänvisat till att patentet för Stelara löper ut i juli 2024, och att priset då sannolikt kommer att sjunka. Dels genom en sänkning på 7,5 procent enligt 15-årsregeln, och dels genom förväntad konkurrens av biosimilarer.

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 TNF-hämmare inte har gett effekt. Vid indirekta jämförelser av studier på såväl bionäva 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 IL-12/23 är lägre än för TNF-hämmare. Mot denna bakgrund bedömer TLV att Stelara utgör ett behandlingsalternativ då annan behandling med IL-hämmare inte kan ges.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit

TLV bedömer, med stöd av behandlingsrekommendationer från Läkemiddelsverket, att TNF-hämmare utgör relevanta jämförelsealternativ till Stelara avseende indikationerna Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

TLV:s hälsoekonomiska analys och begränsningar

Mot bakgrund av att samtliga IL17- och IL23-hämmare på gruppnivå bedöms som jämförbara behandlingsalternativ till varandra vid plackpsoriasis, utgår TLV från en kostnadsjämförelse där behandlingskosten jämförs mellan produkterna.

Vid psoriasisartrit utgår TLV från en kostnadsjämförelse där behandlingskosten jämförs mellan Stelara och övriga IL23-hämmare som har marknadsgodkännande för samma indikation.

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.

1850/2022

Kostnaderna för behandling med Stelara vid plackpsoriasis och psoriasisartrit 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 behandlingens kostnad för Stelara vid plackpsoriasis och psoriasisartrit under en treårsperiod till cirka 149 000 kronor per patient och år.

Företaget har hänvisat till kommande prisförändringar för Stelara i framtiden i samband med prissänkning genom 15-årsregeln och att patentskyddet löper ut för Stelara. TLV baserar beslutet endast på vid beslutstillfället gällande AUP.

TLV konstaterar att behandlingens kostnad för Stelara är högre än 134 000 kronor, en kostnadsskillnad som TLV bedömer inte är rimlig vid behandling av indikationerna plackpsoriasis och psoriasisartrit. För att patienter inte ska behöva avbryta en fungerande behandling bedömer TLV att behandling av patienter som redan behandlas med Stelara fortsatt ska subventioneras.

För indikationerna Crohns och ulcerös kolit är kostnaderna högre än för TNF-hämmare. För dessa indikationer bedömer TLV därför att Stelara endast ska subventioneras när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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:

1. vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med Stelara.
 - a. vid behandling av övriga indikationer endast 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 Kälvemark 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.