

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tyenne (tocilizumab)

Utvärderade indikationer

Reumatoid artrit
Systemisk juvenil idiopatisk artrit
Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
Jättecellsartrit
Kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS, cytokine release syndrome)
Covid-19 hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Tyenne (tocilizumab), lösning, L04AC07
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) som inte har behandlats med metotrexat tidigare. Vuxna patienter med måttlig till svår aktiv RA som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor- (TNF)-hämmare. Vuxna patienter med covid-19 som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation. Vuxna patienter med jättecellsartrit. Patienter som är 2 år eller äldre med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAID och systemiska kortikosteroider. Patienter som är 2 år eller äldre med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA), som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat. Vuxna och barn från 2 års ålder med kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS, cytokine release syndrome).
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar fullskalig försäljning till cirka [-----] kronor år 2025
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	22 februari 2024

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tyenne	80 mg	Vial 1 x 4 ml	1 210,40 kr	1 280,86 kr
Tyenne	200 mg	Vial 1 x 10 ml	3 024,80 kr	3 131,55 kr
Tyenne	400 mg	Vial 1 x 20 ml	6 050,40 kr	6 217,66 kr
Tyenne	162 mg	Förfylld spruta 4 x 0,9 ml	8 424,31 kr	8 639,05 kr
Tyenne	162 mg	Förfylld injektionspenna 4 x 0,9 ml	8 424,31 kr	8 639,05 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Corizandy Gonzalez (hälsoekonom) och Per Claesson (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	Företaget har visat att Tylene är likvärdigt med referensläkemedlet RoActemra avseende såväl biologisk aktivitet som effekt och säkerhet. TLV anser det rimligt att anta att läkemedlet kommer vara aktuellt för förskrivning till motsvarande patientpopulation som i nuläget behandlas med RoActemra. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Tylene utgörs av RoActemra.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att Tylene har jämförbar behandlingseffekt och säkerhet med det relevanta jämförelsealternativet RoActemra. Studier har visat att Tylene har en struktur, renhet och biologisk aktivitet som är mycket likartad RoActemras och uppfyller de krav som gäller inom EU för biosimilarer. I tillägg till detta har en studie visat jämförbara resultat avseende effekt och säkerhet som för RoActemra vid behandling av reumatoid artrit. Osäkerheten i den kliniska evidensen gällande relativ effekt bedöms som låg.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har redovisat en kostnadsjämförelse mellan Tylene och jämförelsealternativet RoActemra baserat på jämförbar effekt mellan behandlingarna. I företagets kostnadsjämförelse inkluderas endast läkemedelskostnader förknippade med respektive indikations doseringsregim.
Viktigaste kostnaderna	I företagets kostnadsjämförelse, som TLV utgår från, inkluderas endast läkemedelskostnader för Tylene och jämförelsealternativet RoActemra.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Tylene till ansökt AUP är lägre än kostnaden för behandling med RoActemra för samtliga indikationer.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer, baserat på befintligt underlag, att effekten av Tylene är jämförbar med den av RoActemra för samtliga indikationer. TLV bedömer även att kostnaderna för behandling med Tylene är lägre än kostnaderna för behandling med RoActemra för samtliga indikationer. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Sjukdomarna.....	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
7	Hälsoekonomi	7
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	7
7.2	Kostnader	7
7.2.1	Dosering	7
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	8
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	9
8.1	TLV:s grundscenario	9
8.1.1	Resultatet i företagets och TLV:s kostnadsjämförelse	9
8.1.2	Osäkerhet i resultaten	11
8.2	Samlad bedömning av resultaten	12
9	Regler och praxis.....	12
9.1	Den etiska plattformen	12
9.2	Författningstext m.m.	12
10	Referenser.....	13
	Bilagor.....	14
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	14

1 Företagets ansökan

Tyenne är en biosimilar till referensläkemedlet RoActemra. Företaget ansöker om generell subvention.

2 Sjukdomarna

- Reumatoid artrit (RA), eller ledgångsreumatism, är en kronisk inflammatorisk ledsjukdom som ger svullnad i leder, smärta, stelhet och allmänna inflammationssymtom med uttalad trötthet och generell sjukdomskänsla. Utan behandling bildas efter hand en inflammationsvävnad som bryter ner ledbrosk och ben och kan ge tilltagande leddeformiteter med funktionsnedsättning som följd. Mellan 0,5 och 1,0 procent av Sveriges befolkning har reumatoid artrit [1].
- Juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom, JIA) står för en grupp sjukdomar som ger inflammation i en eller flera leder. Gemensamt för alla former är svullna, varma och ibland vätskefyllda leder, vilket innebär ledsmärta och generell stelhetskänsla särskilt på morgonen. Inflammationen och dess konsekvenser kan leda till rörelseinskränkning och till att barnen växer mindre än väntat. Incidensen i de nordiska länderna är ca 15/100 000 barn/år och JIA är därmed den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen hos barn [2].

Oligoartrit är den vanligaste formen av JIA och innebär att högst fyra leder varit inflammerade under det första halvåret efter debut. Oftast är det enstaka stora leder som drabbas, knäleden är vanligast. Polyartikulär artrit karakteriseras av att fem eller fler leder påverkas under det första halvåret efter sjukdomsdebut, oftast både stora och små leder [2]. Den systemiska formen av JIA skiljer sig från de övriga och drabbar högst 10 procent av alla barn med JIA. Dessa patienter har artrit i en eller flera leder tillsammans med (eller föregånget av) feber som varat i minst 2 veckor och minst en av följande:

 - Hudutslag
 - Förstorade lymfkörtlar
 - Förstorad lever och/eller mjälte
 - Inflammation i lungsäcken eller andra hinnor som omger organ [3]
- Vaskulitsjukdomen jättecelsarterit (giant cell arteritis, GCA) drabbar stora och medelstora artärer. Arteria temporalis är den vanligast engagerade artären, därav det tidigare namnet temporalisarterit. De flesta som insjuknar är mellan 71-80 år och kvinnor drabbas oftare än män. Vanliga symtom är nytillkommen huvudvärk, tuggclaudicatio¹, synpåverkan, ömhet över pulsådern vid tinningen, feber och sjukdomskänsla [4].
- Covid-19 är benämningen på sjukdomen som orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2 (SARS-coronavirus-2) som upptäcktes 2019. Covid-19 är en mycket smittsam sjukdom som är lindrig för de allra flesta men som kan leda till allvarlig sjukdom och död hos en del. Äldre personer har större risk att drabbas av svår sjukdom, men även yngre personer kan bli allvarligt sjuka. De flesta får en infektion i luftvägarna, men flera olika symtom kan förekomma. De vanligaste är snuva, feber, halsont, huvudvärk, förändrad smak och lukt, hosta, svårt att andas samt värk i muskler och leder. Hos de som blir allvarligt sjuka förekommer till exempel lunginflammation, svårigheter att andas och tecken på organsvikt [5].
- CAR-T cellsbehandling är en immunterapi som riktar sig mot maligniteter. Behandlingen med CAR-T är förknippat med risker för ett antal specifika biverkningar, varav en av de

¹ Smärta vid tuggning som orsakas av ischemi i käkmuskulaturen.

vanligaste och potentiellt allvarligaste biverkningarna är Cytokinfrisättningsyndrom, förkortat CRS. Detta är en systemisk inflammation som beror på en kraftig cytokinfrisättning när CAR-T-cellerna angriper cancercellerna. Vanligtvis startar symtomen inom 1-10 dagar efter behandling. CRS kan ge olika grader av symtom, allt från feber, muskel- och ledsmärta, kräkningar och diarré, till andningssvårigheter, talrubbingar, förändrat medvetande och multiorgansvikt som är livshotande om obehandlad [6].

3 Läkemedlet

Tyenne fick centralt godkännande från Europeiska kommissionen den 15 september 2023 som biosimilar med RoActemra som referensläkemedel. Tyenne innehåller den aktiva substansen tocilizumab och är den första biosimilaren på den svenska marknaden för denna substans.

3.1 Indikation

Reumatoid artrit

Tyenne, i kombination med metotrexat, är indicerat för

- behandling av svår, aktiv och progressiv RA hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

Hos dessa patienter kan Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Juvenil idiopatisk artrit

Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 12 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

Tyenne, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktor-positiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 12 år eller äldre, vilka har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat. Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Jättecellsarterit

Tyenne är indicerat för behandling av jättecellsarterit (Giant Cell Arteritis, GCA) hos vuxna patienter.

Covid-19

Tyenne är indicerat för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation.

Cytokinfrisättningsyndrom

Tyenne är indicerat för behandling av kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS, cytokine release syndrome) hos vuxna och barn från 2 års ålder [7].

3.2 Verkningsmekanism

Interleukin-6 (IL-6) är en cytokin (ett protein) som är involverat i inflammatoriska processer. Tocilizumab binder till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer och hämmar signalering via dessa, vilket leder till minskad inflammation i kroppen. Tocilizumab hjälper därigenom till att lindra smärta och svullnad i leder såväl som andra inflammatoriska symtom [7].

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen beror på indikation och patientpopulation, se vidare under avsnitt 7.2.1.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Reumatoid artrit

Alla patienter rekommenderas behandling med konventionella DMARDs (sjukdomsmodifierande/långverkande anti-reumatiska läkemedel), även de med lågaktiv sjukdom. Metotrexat är en väl dokumenterad och beprövad behandling av RA. Vid medelhög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat blir nästa steg att lägga till TNF-hämmare. Tillägg av abatacept, tocilizumab eller sarilumab till metotrexatbehandling är alternativ som rekommenderas för patienter med kontraindikationer för TNF-hämmare.

Tocilizumab kan enligt produktresumén ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig, och rekommenderas i denna situation som ett alternativ för patienter som debuterar med hög sjukdomsaktivitet eller medelhög sjukdomsaktivitet med ogynnsamma prognostiska faktorer [8].

Juvenil idiopatisk artrit

För alla med polyartikulär JIA bör behandling med metotrexat övervägas tidigt, i kombination med kortisoninjektion i aktiva leder. COX-hämmare kan lindra stelhet och smärta samt dämpa en del av inflammationen. Ett biologiskt läkemedel är aktuellt när metotrexat inte har effekt eller där biverkningar av metotrexat inte är acceptabla (gäller inte för systemisk JIA) [9]. De biologiska läkemedlen har alla en ungefärlig motsvarande effekt [10]. Grovt sett har en tredjedel god effekt, en tredjedel måttlig och en tredjedel otillräcklig effekt [9].

Sammanfattningsvis gäller för alla undergrupper av JIA utom den systemiska att TNF-hämmare rekommenderas som första biologiska behandling. Om endast partiell effekt uppnås kan en andra TNF-hämmare provas, men om effekten av denna fortfarande är otillräcklig rekommenderas (utan inbördes ordning) abatacept, tocilizumab eller en tredje TNF-hämmare.

För systemisk JIA rekommenderas istället tidigt insättande av anakinra, eller eventuellt tocilizumab om anakinra inte har gett effekt inom loppet av dagar trots optimerad dos. Beroende på hur sjukdomen utvecklas kan metotrexat eller TNF-hämmare bli aktuellt i ett senare skede om den systemiska fasen övergår i en polyartikulär sjukdomsbild [9].

Jättecellsarterit

Kortison är förstahandsbehandling vid GCA. Rationalen för behandling med tocilizumab vid GCA är framför allt dess steroidsparande effekt över tid. Tocilizumab rekommenderas som tillägg till prednisolon till patienter med återfall eller aktiv sjukdom under pågående kortisonbehandling. Vid nydiagnostiserad GCA kan tocilizumab övervägas vid stor risk för framtida biverkningar av kortison och uttalade tecken på kärlinflammation. Behandlingen med tocilizumab bör om möjligt avslutas efter 1 år vid klinisk remission. Vid återfall efter utsättning bör återinsättning övervägas [4].

Covid-19

Utveckling av svår och kritisk covid-19 är relaterad till bristande förmåga att bromsa den initiala virusinfektionen samt en kraftig sekundär inflammationsreaktion i lungvävnaden. Flera läkemedel som dämpar inflammationsreaktionen har visats ha gynnsam effekt vid svår covid-19, men endast om de ges under den inflammatoriska sjukdomsfasen, dvs efter ca 7 dagar från symtomdebut. [11] Enligt det nationella vårdprogrammet för covid-19 bör JAK-hämmaren baricitinib (behandling under 10-14 dagar) eller i andra hand IL-6-hämmaren tocilizumab (som engångsdos) övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring. [12]

Cytokinfrisättningsyndrom

Tidig diagnos och start av behandling kan vara avgörande för att förhindra allvarliga komplikationer och fullgod övervakning på sjukhus är nödvändigt. Initial behandling består av understödande vård med febernedsättande läkemedel och tillförsel av adekvata vätskeinfusioner, samt uteslutande av andra orsaker till symtomen. Om symtomen inte snabbt viker ska behandling ges med tocilizumab. Tocilizumab kan ges ensamt eller i kombination med kortikosteroider, beroende på svårighetsgraden av symtom [6, 13, 14].

5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att RoActemra, som ingår i läkemedelsförmånerna, bör utgöra relevant jämförelsealternativ eftersom Tyenne är en biosimilar till RoActemra och båda innehåller samma aktiva substans.

TLV:s bedömning: Företaget har visat att Tyenne är likvärdigt med referensläkemedlet RoActemra avseende såväl biologisk aktivitet som effekt och säkerhet. TLV anser det rimligt att anta att läkemedlet kommer vara aktuellt för förskrivning till motsvarande patientpopulation som i nuläget behandlas med RoActemra. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Tyenne utgörs av RoActemra.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Syftet med det kliniska studieprogrammet var att visa att Tyenne och RoActemra är likvärdiga med avseende på klinisk farmakokinetik, effekt, immunogenicitet och säkerhet. Programmet bygger på två fas I studier och en randomiserad kontrollerad fas III studie (APTURA I).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
NCT03282851 Schwabe et al, 2022 [15]	Randomiserad, dubbelblind fas I studie Tocilizumab 162 mg (Tyenne), en injektion	Tocilizumab 162 mg (RoActemra), en in- jektion	685 friska fri- villiga	Farmakokinetisk och farmako- dynamisk analys visade jäm- förbarhet mellan Tyenne och referensläkemedlet. Biverkningsfrekvensen var lik- nande och ingen skillnad note- rades i immunogenicitet.
APTURA II	Randomiserad, dubbelblind fas I studie Tocilizumab (Ty- enne), en timmes infusion	Tocilizumab 162 mg (RoActemra), en tim- mes infusion	128 friska fri- villiga	Farmakokinetisk och farmako- dynamisk analys visade jäm- förbarhet mellan Tyenne och referensläkemedlet. Biverkningsfrekvensen var lik- nanden och ingen skillnad no- terades i immunogenicitet.

APTURA I	Randomiserad, dubbelblind fas III multicenter studie Tocilizumab 162 mg (Tyenne), en dos per vecka under 24 veckor, samtidig behandling med metotrexat	Tocilizumab 162 mg (RoActemra), en dos per vecka under 24 veckor, samtidig behandling med metotrexat	Patienter med måttlig till svår RA Tyenne n=302 RoActemra n=302	Primärt effektmått var förändring i DAS28-ESR ^{a)} vid vecka 24. Båda behandlingsgrupperna uppnådde likvärdigt resultat.
----------	---	--	---	--

a). Mått på sjukdomsaktiviteten vid RA som väger in antalet svullna och ömma leder, det kliniska laboratorieprovet sänka (SR), samt patientens värdering av hälsotillståndet. Skalan går från 0 till 10, där ett värde mindre än 2,6 bedöms som remission, 2,6-3,2 låg sjukdomsaktivitet, 3,2-5,1 måttlig sjukdom, och mer än 5,1 anger svår sjukdom.

I APTURA I jämfördes effekt, säkerhet och immunogenicitet mellan Tyenne och RoActemra hos patienter med måttlig till svår RA. Studien beskrivs närmare nedan.

Metod

Studien är designad som en randomiserad, dubbelblindad, parallellgrupps- och multicenterstudie.

Syftet med studien var att visa att effekten av Tyenne är likvärdig med RoActemra efter 24 veckors behandling. Det gjordes genom att mäta svar på behandling med måttet DAS28-ESR hos patienter med måttlig till svår reumatoid artrit. Sekundära effektmått var ACR 20² vid vecka 24 och förändring från baslinjen i DAS28-ESR upp till vecka 52. Även förekomsten av biverkningar och bildning av antikroppar mot läkemedlet mättes och utvärderades som sekundära effektmått.

604 patienter fördelades i två grupper i förhållande 1:1. Patienterna fick antingen en subkutan injektion Tyenne 162 mg eller en subkutan injektion RoActemra 162 mg varje vecka upp till vecka 24, parallellt med behandling med metotrexat. Detta följdes av en 28 veckors dubbelblind förlängningsperiod, (vecka 24 till 52), och slutligen en 12 veckors utvärdering av säkerhet (vecka 51 till 63). Patienter som initialt randomiserats till RoActemra randomiserades igen i förhållandet 1:1 efter vecka 24 till antingen Tyenne eller RoActemra.

Resultat

Resultatet för det primära effektmåttet, DAS28-ESR efter 24 veckors behandling, visade att Tyenne och RoActemra är likvärdiga. Förändringen från baslinjen, beskrivet i form av minstakvadrat-medelvärden, (LSM), var -3,53 för Tyenne och -3,54 för RoActemra. Skillnaden mellan gruppernas uppmätta resultat var inom den förutbestämda marginal som EMA fastställt, och likaså känslighets- och subgruppsanalyser visade jämförbara resultat.

Sammantaget bedömdes studieresultaten vara tillräckliga för att visa att Tyennes effekt är jämförbar med effekten för referensläkemedlet, RoActemra.

Biverkningar

Både frekvensen och typen av biverkningar var likartad mellan Tyenne och RoActemra.

Sett över behandlingstiden fram till 55 veckor var andelen patienter som fick minst en behandlingsrelaterad biverkan 77,5 procent för Tyenne, 75,5 procent för RoActemra och 71,9 procent för de deltagare som bytte behandling från RoActemra till Tyenne.

Incidensen av allvarliga biverkningar var 1,3 procent för Tyenne jämfört med 1,8 procent för RoActemra och 0,7 procent för gruppen som bytt behandling.

² ACR20 innebär 20 procent förbättring från baslinjen av ömma och svullna leder samt tre av följande: patientens värdering av smärta, sjukdomsaktivitet och fysisk funktion, läkarens utvärdering av sjukdomsaktivitet samt det kliniska laboratorievärdet C-reaktivt protein.

Gällande immunogenicitet kunde ingen skillnad urskiljas mellan behandlingsgrupperna i förekomsten av antikroppar gentemot läkemedlet.

Evidenskrav vid marknadsgodkännande av biosimilarer

Biosimilarer är läkemedel som i hög grad liknar ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet) men som inte är identisk med denna produkt. För att EMA ska ge ett marknadsgodkännande av en biosimilar krävs att tillverkaren har visat likvärdighet med referensläkemedlet, det vill säga en hög grad av likhet i fråga om proteinstruktur, föreningsmönster, biologisk aktivitet, samt effekt, säkerhet och immunogenicitet.

Om en biosimilar är likvärdig med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper och biologisk aktivitet och har likvärdig effekt och säkerhet för en indikation kan effekt- och säkerhetsdata ofta extrapoleras till andra indikationer som är godkända för referensläkemedlet. Det betyder att färre kliniska studier eller inga studier alls behöver utföras med biosimilaren för vissa indikationer [16].

TLV:s bedömning:

EMA har bedömt att i enlighet med de krav som gäller inom EU för biosimilarer uppvisar Tyenne en struktur, renhet och biologisk aktivitet som är mycket likartad RoActemras. I tillägg till detta har en studie visat jämförbar effekt och säkerhet mellan Tyenne och RoActemra vid behandling av reumatoid artrit. TLV bedömer därför att Tyenne har en jämförbar behandlingseffekt och säkerhetsprofil med det relevanta jämförelsealternativet RoActemra.

Det kliniska studieprogrammet är utformat med syfte att säkerställa jämförbarhet mellan dessa produkter enligt de krav som EMA fastställt, och osäkerheten i den kliniska evidensen avseende relativ effekt bedöms därför som låg.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Tyenne jämförs mot läkemedelskostnaden för referensläkemedlet RoActemra. Läkemedlen innehåller samma farmakologiskt aktiva substans och har samma indikation varför företaget antar jämförbar effekt. Företagets analys innefattar genomsnittliga kostnader per patient och år eller per infusion för Tyenne jämfört med RoActemra.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Tyenne och RoActemra, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Den rekommenderade doseringen för Tyenne och RoActemra är samma för de båda läkemedlen, men skiljer sig mellan indikationer. De redovisade doseringarna har hämtats från Tyennes, respektive RoActemras produktresumé. Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnosticering och behandling av RA, covid-19, sJIA, pJIA, GCA eller CRS. Både Tyenne och RoActemra kommer i samma styrkor och förpackningsstorlekar. Kostnad per förpackning redovisas i avsnitt 7.2.2 och behandlingkostnader per patient redovisas i avsnitt 8.1.1.

Reumatoid artrit (RA)

Den rekommenderade doseringen är 8 mg/kg kroppsvikt, givet en gång var fjärde vecka intravenöst (IV), eller en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka.

Jättecellsartrit (GCA)

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider. Tyenne kan ges ensamt efter avslutad behandling med glukokortikoider. Tyenne i monoterapi bör inte användas vid behandling av akuta skov.

Coronavirussjukdom 2019 (covid-19)

Den rekommenderade doseringen för behandling av covid-19 är en 60-minuters intravenös engångsinfusion på 8 mg/kg hos patienter som får systemiska kortikosteroider och som kräver understödande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation. Om kliniska tecken och symtom försämras eller inte förbättras efter den första dosen kan en ytterligare infusion av Tyenne 8 mg/kg administreras. Intervallet mellan de två infusionerna ska vara minst åtta timmar.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS) (vuxna och barn)

Den rekommenderade doseringen vid behandling av CRS, givet som en 60-minuters intravenös infusion, är 8 mg/kg för patienter som väger 30 kg eller mer, och 12 mg/kg för patienter som väger mindre än 30 kg. Tyenne kan ges ensamt eller i kombination med kortikosteroider. Om ingen klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS sker efter den första dosen kan ytterligare upp till tre doser av Tyenne administreras. Intervallet mellan på varandra följande doser ska vara minst åtta timmar. Doser som överstiger 800 mg per infusion är inte rekommenderat till patienter med CRS.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än två år är 8 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger 30 kg eller mer och 12 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg. Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än två år är 8 mg/kg en gång var fjärde vecka till patienter som väger 30 kg eller mer och 10 mg/kg en gång var fjärde vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg. Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

Det ansökta priset per förpackning för Tylene redovisas i Tabell 2. TLV:s fastställda priser per förpackning för RoActemra redovisas i Tabell 3.

Tabell 2. Ansökt pris per förpackning Tylene, SEK (AUP).

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (AUP)
Tylene	80 mg 200 mg 400 mg	Vial 1 x 4 ml	1 280,86 kr
		Vial 1 x 10 ml	3 131,55 kr
		Vial 1 x 20 ml	6 217,66 kr
	162 mg	Förfylld spruta 4 x 1	8 639,05 kr
	162 mg	Förfylld penna 4 x 1	8 639,05 kr

Tabell 3. Fastställt pris per förpackning för RoActemra, SEK (AUP).

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (AUP)
RoActemra	80 mg 200 mg 400 mg	Vial 1 x 4 ml	1 589,51 kr
		Vial 1 x 10 ml	3 902,87 kr
		Vial 1 x 20 ml	7 760,51 kr
	162 mg	Förfylld spruta 4 x 1	10 787,25 kr
	162 mg	Förfylld penna 4 x 1	10 787,25 kr

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets hälsoekonomiska analys är kostnaden för behandling med Tyenne lägre än kostnaden för jämförelsealternativet RoActemra. TLV anser att företagets kostnadsjämförelse är rimlig och instämmer i företagets val av analys och parametrar. TLV:s grundscenariobaserar därför på företagets kostnadsjämförelse i sin helhet.

8.1 TLV:s grundscenari

8.1.1 Resultatet i företagets och TLV:s kostnadsjämförelse

I företagets grundscenari inkluderas läkemedelskostnader för både Tyenne och jämförelsealternativet RoActemra. Företaget redovisar en kostnadsjämförelse per indikation (se Tabell 4-8 nedan). Resultatet visar att kostnaden för behandling per patient och år är lägre för Tyenne jämfört med RoActemra, för samtliga indikationer.

Reumatoid artrit (RA)

För indikationen RA jämförs behandlingens kostnad med den intravenösa (IV) dosen för Tyenne med IV-dosen för RoActemra, för samtliga tre styrkor; 80 mg, 200 mg och 400 mg. Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingens kostnad för RoActemra med cirka 30 500 kronor per patient och år för varje styrka.

Den subkutana (SC) dosen för Tyenne jämförs med SC-dosen för RoActemra. Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingens kostnad för RoActemra med cirka 25 000 kronor per patient och år.

Tabell 4 Företagets kostnadsjämförelse för indikationen RA mellan Tyenne och RoActemra.

Läkemedelsnamn	Styrka	Rekommenderad dos	Pris (AUP) per förp./penna/spruta (SEK)	Kostnad per år (AUP)
RoActemra IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt* var fjärde vecka	1 590 kr	157 044 kr
	200 mg		3 903 kr	154 241 kr
	400 mg		7 761 kr	153 348 kr
RoActemra SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 633 kr	136 895 kr
Tyenne IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt* var fjärde vecka	1 281 kr	126 549 kr
	200 mg		3 132 kr	123 759 kr
	400 mg		6 218 kr	122 861 kr
Tyenne SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 160 kr	112 308 kr

*Kostnader för en patient som väger 76 kg.

Jättecelsarterit (GCA)

För indikationen GCA jämförs behandlingens kostnad med den subkutana (SC) dosen för Tyenne med SC-dosen för RoActemra. Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingens kostnad för RoActemra med cirka 25 000 kronor per patient och år.

Tabell 5 Företagets kostnadsjämförelse för indikationen jättecelsarterit mellan Tyenne och RoActemra.

Läkemedelsnamn	Styrka	Rekommenderad dos	Pris (AUP) per förp./penna/spruta (SEK)	Kostnad per år (AUP)
RoActemra SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 633 kr	136 895 kr
Tyenne SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 160 kr	112 308 kr

Coronavirussjukdom 2019 (covid-19) och Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

För indikationerna covid-19 och CRS jämförs behandlingskosten med den intravenösa (IV) dosen för Tyenne med IV-dosen för RoActemra, för samtliga 3 styrkor; 80 mg, 200 mg och 400 mg.

Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingskosten för RoActemra med cirka 3 000 kronor per infusion.

Tabell 6. Företagets kostnadsjämförelse för indikationerna covid-19 och CRS.

Läkemedelsnamn	Styrka	Rekommenderad dos	Pris (AUP) per förp./penna/spruta (SEK)	Kostnad per infusion (AUP)
RoActemra IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt*	1 590 kr	12 080 kr
	200 mg		3 903 kr	11 865 kr
	400 mg		7 761 kr	11 796 kr
Tyenne IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt*	1 281 kr	9 735 kr
	200 mg		3 132 kr	9 520 kr
	400 mg		6 218 kr	9 451 kr

*Kostnader för en patient som väger 76 kg.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

För indikationen sJIA jämförs behandlingskosten med den intravenösa (IV) dosen för Tyenne med IV-dosen för RoActemra, för samtliga tre styrkor; 80 mg, 200 mg och 400 mg. Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingskosten för RoActemra med cirka 24 000 kronor per patient och år per varje styrka.

Den subkutana (SC) dosen för Tyenne jämförs med SC-dosen för RoActemra.

Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingskosten för RoActemra med cirka 25 000 kronor per patient och år.

Tabell 7. Företagets kostnadsjämförelse för indikationen systemisk juvenil idiopatisk artrit mellan Tyenne och RoActemra.

Läkemedelsnamn	Styrka	Rekommenderad dos	Pris (AUP) per förp./penna/spruta (SEK)	Kostnad per år (AUP)
RoActemra IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt**	1 590 kr	123 982 kr
	200 mg		3 903 kr	121 770 kr
	400 mg		7 761 kr	121 064 kr
RoActemra SC	162mg	162 mg en gång i veckan	2 633 kr	136 895 kr
Tyenne IV	80 mg	8 mg/kg kroppsvikt**	1 281 kr	99 907 kr
	200 mg		3 132 kr	97 704 kr
	400 mg		6 218 kr	96 995 kr
Tyenne SC	162mg	162 mg en gång i veckan	2 160 kr	112 308 kr

**Kostnader för en patient som väger 30 kg

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

För indikationen pJIA jämförs behandlingskosten med den intravenösa (IV) dosen för Tyenne med IV-dosen för RoActemra, för samtliga tre styrkor; 80 mg, 200 mg och 400 mg. Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingskosten för RoActemra med cirka 12 000 kronor per patient och år.

Den subkutana (SC) dosen för Tyenne jämförs med SC-dosen för RoActemra.

Behandlingskostnaden för Tyenne understiger behandlingskosten för RoActemra med cirka 25 000 kronor per patient och år.

Tabell 8. Företagets kostnadsjämförelse för indikationen polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.

Läkemedelsnamn	Styrka	Rekommenderad dos	Pris (AUP) per förp./penna/spruta (SEK)	Kostnad per år (AUP)
RoActemra IV	80 mg 200 mg 400 mg	8 mg/kg kroppsvikt**	1 590 kr 3 903 kr 7 761 kr	61 991 kr 60 885 kr 60 532 kr
RoActemra SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 633 kr	136 895 kr
Tyenne IV	80 mg 200 mg 400 mg	8 mg/kg kroppsvikt**	1 281 kr 3 132 kr 6 218 kr	49 954 kr 48 852 kr 48 498 kr
Tyenne SC	162 mg	162 mg en gång i veckan	2 160 kr	112 308 kr

**Kostnader för en patient som väger 30 kg

8.1.2 Osäkerhet i resultaten

Eventuella osäkerheter i resultaten är listade nedan i Tabell 9.

Tabell 9. Osäkerheter i resultaten.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Företaget utgår från produktresumén för båda läkemedel och gör inga andra antaganden. Osäkerheten i analysen anses därför vara låg.
i) Läkemedelskostnad	Låg	Dosering för Tyenne och RoActemra utgår från produktresumén. Pris för läkemedel stämmer överens med TLV:s pris- och beslutsdatabas. Detta medför att osäkerheten i läkemedelskostnaden är låg.
ii) Antaganden om vikt	Låg	TLV justerar inte företagets antagande om dosering baserat på kroppsvikt eftersom doseringen är densamma för båda preparat.
iii) Antaganden om antal veckor per år	Låg	TLV justerar inte företagets antagande om antal veckor per år eftersom behandlingsfrekvens inte skiljer sig mellan preparaten.

8.2 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Tyenne och jämförelsealternativet RoActemra, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Tyenne är lägre än läkemedelskostnaden för RoActemra.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar," Stockholm, 2021."
- [2] "Internetmedicin. (2023, 2023-11-19). Barnreumatism. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/pediatrik/barnreumatism/>."
- [3] "Internetmedicin. (2023, 2023-11-19). Systemisk juvenil idiopatisk artrit. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/reumatologi/systemisk-juvenil-idiopatisk-artrit/>."
- [4] "Svenska Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning av jättecellsartrit (GCA)", 2023. Available: https://riktlinjer.svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2022/03/jattecellsartrit_gca_riktlinjer_2023.pdf."
- [5] "Folkhälsomyndigheten, "Covid-19", 2023. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/om-sjukdomen-och-smittspridning/om-viruset-och-sjukdomen/>."
- [6] "Västra götalandregionen, "CAR-T - Akuta komplikationer", 2022. Available: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/SU9774-1570060579-88/SURROGATE/CAR-T%20-%20Akuta%20komplikationer.pdf>."
- [7] "EMA, Produktresumé Tyenne, 2023."
- [8] "Svensk Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit," 2023."
- [9] "Svensk Barnreumatologisk Förening, "Farmakologisk behandling av juvenil idiopatisk artrit", 2023. Available: <https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2022/01/Farm-beh-2022-01-25.pdf>."
- [10] "G. Amarilyo, S. Tarp, I. Foeldvari, N. Cohen, T. D. Pope, J. M. P. Woo, *et al.*, "Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials," *Semin Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 312-318, 2016."
- [11] "Internetmedicin, "Covid-19, immunmodulerande behandling", 2022. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/infektion/covid-19-immunmodulerande-behandling/>."
- [12] "Svenska infektionsläkarföreningen, "Nationellt vårdprogram Covid-19", 2023. Available: https://infektion.net/wp-content/uploads/2023/06/nationellt_vardprogram_covid-19_ver5_revision-5_1.pdf."
- [13] "EMA, produktresumé Breyanzi, 2023."
- [14] "EMA, produktresumé Yescarta, 2023."
- [15] "Schwabe C, Illes A, Ullmann M, Ghori V, Vincent E, Petit-Frere C, *et al.* "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a proposed tocilizumab biosimilar MSB11456 versus both the US-licensed and EU-approved products: a randomized, double-blind trial". *Expert Review of Clinical Immunology*, Vol.18(5), pp. 533-43, May 4 2022."
- [16] "Läkemedelsverket. (2022, 2024-01-04). *Biosimilarer*. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/tillverkningsstillstand/biologiska-lakemedel/biosimilarer#hmainbody4>."

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

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

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § 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.