

Datum
2017-02-23**Vår beteckning**
3669/2016**SÖKANDE**Biogen Sweden AB
Kanalvägen 10A
194 61 Upplands Väsby**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Tecfidera (dnr 2879/2013).

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Tecfidera beviljades generell subvention i maj 2014 med villkor (dnr 2879/2013). Uppföljningsvillkoret innebar att Biogen Sweden AB (företaget) senast 1 december 2016 ska inkomma med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Därtill ska företaget inkomma med en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis redovisas.

Företagets material

Företaget har inkommit med en uppföljningsrapport som består av två delar. Den första delen är en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Den andra delen är en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis.

Uppdaterad hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Modellen liknar den modell som inkom till TLV vid subventionstillfället för Tecfidera (dnr 2879/2013). Företaget har sedan uppdaterat modellen med nya effektdata från en ny systematisk litteratursökning och nätverksmetaanalys (NMA, också kallad MTC "Mixed Treatment Comparison"). Utifrån NMA:n utförde företaget även en direkt metaanalys.

Företaget genomförde en systematisk litteratursökning och en NMA för att möjliggöra uppdaterade hälsoekonomiska analyser av läkemedel i första behandlingslinjen vid skovvis förflöende multipel skleros. De läkemedel i första behandlingslinjen som omfattades av den systematiska litteratursökningen var dimetylfumarat (Tecfidera), Interferon beta-1a (30 µg, Avonex), Interferon beta-1a (22 µg eller 44 µg, Rebif), PEG Interferon beta-1a (Plegridy), Interferon beta-1b (Betaseron, Betaferon, Extavia), glatirameracetat (Copaxone) och teriflunomid (Aubagio).

Effektmåtten som identifierades från den systematiska litteratursökningen och som analyserades i NMA:n och den direkta metaanalysen var årlig skovfrekvens och sjukdomsprogression. Data på årlig skovfrekvens och sjukdomsprogression användes sedan i den uppdaterade hälsoekonomiska analysen. Enligt företaget är kostnaderna för Tecfidera rimliga i förhållande till dess nytta jämfört med Aubagio, både för hela patientpopulationen och i den behandlingsnaiva patientgruppen. Jämfört med Extavia bedömer företaget att Tecfidera har en lägre kostnad till en bättre effekt.

Jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis

Företaget har redovisat data på effekt från den svenska IMSE V studien, en studie som utgår från information på Tecfidera registrerad i det svenska kvalitetsregistret för neurologiska sjukdomar. Utfallsmått såsom sjukdomsprogression (grad av funktionsnedsättning mätt med EDSS) och livskvalitetsmättet EQ-5D hade i studien förbättrats över tid för patienterna vid 12 månader.

Företaget har även inkommit med uppföljningsdata på Tecfidera från uppföljningsstudien ENDORSE. Studien följer upp patienter från Tecfideras fas III-studier DEFINE och CONFIRM. En interimanalys av den pågående uppföljningsstudien ENDORSE visade på att patienter som behandlades med Tecfidera hade en fortsatt låg kumulativ årlig skovfrekvens efter 5 års behandling. Under samma period var merparten av patienterna fria från EDSS-progression, bekräftad efter 24 veckor. En annan analys från samma uppföljningsstudie, men som studerade behandlingsnaiva patienter i fas III-studierna DEFINE och CONFIRM, visade en lägre kumulativ årlig skovfrekvens efter 7 års behandling. Under samma period var även merparten av de behandlingsnaiva patienterna fria från EDSS-progression, bekräftad efter 24 veckor.

Företaget har även beräknat täckningsgraden av IMSE V genom att granska antalet patienter som behandlas med Tecfidera i läkemedelsregistret. Täckningsgraden anses hög.

Företaget har också inkommit med en jämförande analys av den svenska patientpopulationen som behandlas med Tecfidera, med data från IMSE V studien, och den patientkohort som används i den hälsoekonomiska analysen, med data från Tecfideras registreringsstudier DEFINE och CONFIRM. Enligt företaget liknar studiepopulationerna varandra. Den största skillnaden visades i EDSS medelvärde vid baslinjen som var lägre i den svenska populationen jämfört med populationen i modellen.

Dessutom har företaget inkommit med en jämförande analys av läkemedelsanvändning för Tecfidera och andra jämförelsealternativ. Under ECTRIMS i London i september 2016 presenterades data från läkemedelsregistret för tid till avslutad behandling för patienter som påbörjat behandling med Tecfidera, interferonbehandlingar och Copaxone. Tolv månader efter behandlingsstart var det färre patienter som stod på Tecfidera i jämförelse med interferonbehandlingar som hade avslutat sin behandling. Liknande skillnad visades i den behandlingsnaiva patientgruppen och i gruppen som stått på minst en behandling tidigare. Företaget gjorde sedan liknande analyser i jämförelse mot Aubagio och Gilenya. Liknande resultat visades för Gilenya och Aubagio som för Tecfidera efter 12 månader.

Baserad på IMSE rapporterna tog företaget även fram orsakerna till avhopp för Tecfidera, Aubagio och Gilenya. Avhopp på grund av biverkningar var högst för Aubagio, följt av Tecfidera och lägst för Gilenya. Avhopp på grund av avsaknad av effekt var högst för Gilenya, följt av Aubagio och lägst för Tecfidera.

TLV:s utredning

Tecfidera, kapslar, innehåller den aktiva substansen dimetylfumarat. Tecfidera är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. Priset på Tecfidera är cirka 140 000 kronor per patient och år.

Sammantaget visar materialet en god bild av användningen av Tecfidera, den kliniska effekten idag och över tid för Tecfidera samt relationen mellan kostnad och effekt för Tecfidera i förhållande till övriga jämförelsealternativ.

Den främsta orsaken till att Tecfideras beslut förenades med ett uppföljningsvillkor var på grund av stora osäkerheter i effektparametern sjukdomsprogression. TLV anser att företagets uppdaterade NMA och direkta metaanalys är förenade med stora osäkerheter. Företaget har inte visat att det föreligger statistiskt säkerställda effektskillnader mellan Tecfidera och övriga jämförelsealternativ. Effekten avseende bland annat sjukdomsprogression mellan Tecfidera och övriga jämförelsealternativ som används i den uppdaterade hälsoekonomiska analysen visar endast på numeriska skillnader till Tecfideras fördel.

Företagets uppdaterade hälsoekonomiska modell är känslig för förändringar i effektparametern sjukdomsprogression. Företaget har även gjort ett flertal antaganden i modellen som TLV ifrågasätter. Med TLV:s mer konservativa antaganden kan kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) bli högre än vad som angivits av företaget. Huruvida relationen mellan kostnad och effekt för Tecfidera kan anses fortsatt rimlig får därmed anses osäkert och en närmare utredning av underlaget behövs för att avgöra detta.

Flertalet av analyserna som gjorts avseende användning, effekt idag och över tid samt de jämförande analyserna över läkemedelsanvändning mellan olika jämförelsepreparat visar att Tecfidera är ett effektivt läkemedel, som har en stor användning samt uppvisar goda resultat i klinisk praxis.

Priset för Tecfidera ligger dock högt bland första linjens preparat vid behandling av skovvis förlöpande multipel skleros och försäljningen är fortsatt hög. Den relativa effekten för Tecfidera i förhållande till övriga jämförelsepreparat får dessutom anses osäker, vilket resulterar i ytterligare osäkerheter kring huruvida Tecfidera kan anses fortsätta ha en rimlig relation mellan kostnad och effekt till dess nuvarande pris.

Frågan om Tecfidera i fortsättningen ska ingå i läkemedelsförmånerna kan därför komma att tas upp till omprövning.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning

Företaget har inkommit med det underlag som efterfrågades i uppföljningsvillkoret i rätt tid. TLV bedömer därmed att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes för produkten vid subventionstillfället.

TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention av Tecfidera enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Katarina Ericson. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Gunilla Eriksson och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Katarina Ericson