

Datum  
2017-02-23Vår beteckning  
2163/2016**SÖKANDE**Biogen Sweden AB  
Kanalvägen 10A  
194 61 Upplands Väsby**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-02-24 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zinbryta	Injektionsvätska, förfylld penna	150 mg	1 st	502022	13 597
Zinbryta	Injektionsvätska, förfylld spruta	150 mg	1 st	472276	13 597

**Begränsning**

Subventioneras endast vid behandling av patienter som inte uppnått behandlingsmålen vid behandling med interferon  $\beta$ -preparat, glatirameracetat, teriflunomid eller dimetylfumarat, eller vid behandling av patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

Biogen Sweden AB har ansökt om att läkemedlet Zinbryta, *injektionsvätska, förfylld spruta*, och Zinbryta, *injektionsvätska, förfylld penna*, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Multipel skleros (MS) är en neurologisk, kronisk, sjukdom som innebär att det centrala nervsystemet drabbas av återkommande inflammationer. Ungefär 17 500 personer har sjukdomen MS i Sverige. Skovvis förlöpande MS innebär att symtomen kommer i skov. Skovvis förlöpande MS är den vanligaste formen av MS och drabbar 80 till 90 procent av de patienter som lider av sjukdomen.

Zinbryta är indicerat för behandling av vuxna patienter för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros. Läkemedlet administreras genom en subkutan injektion en gång i månaden.

Zinbryta innehåller den verksamma substansen daclizumab. Daclizumab är en human monoklonal antikropp som påverkar IL2-signalering, vilket tros minska förekomsten av skov och progression av funktionsnedsättningen.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Zinbryta är Gilenya. Gilenya är indicerat för vuxna patienter med högaktiv sjukdom trots tidigare behandling, samt patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. Företaget motiverar valet med att Zinbryta troligtvis kommer att användas i andra linjen dels eftersom läkemedlet är mer effektivt än första linjens preparat, och dels på grund av risken för allvarliga biverkningar av Zinbryta jämfört med första linjens preparat. Detta gör att Zinbryta troligen kommer att användas av samma patientpopulation som Gilenya.

Landstinget Sörmland samt Stockholms läns landsting har fått ta del av ansökan om subvention för Zinbryta och har därefter fått svara på frågor kring klinisk nytta som TLV har ställt. TLV har också anlitat en expert för att tydliggöra vissa kliniska aspekter. Enligt landstingens och expertens utlåtande kommer Zinbryta trots indikation vid första linjen att användas vid högaktiv MS trots tidigare behandling eller snabbt progredierande MS.

Företaget anför att Zinbryta och Gilenya har en jämförbar effekt och grundar detta på en indirekt jämförelse, en så kallad nätverksmetaanalys (NMA). I företagets NMA har samtliga läkemedel med indikation MS jämförts. Resultaten från NMA:n visar inte några statistiska skillnader mellan Zinbryta och Gilenya avseende de kliniska effektmåtten skovfrekvens, sjukdomsprogression och behandlingsavbrott. Resultaten visar endast en numerisk fördel för Zinbryta.

Företagets NMA är utförd på hela patientpopulationen och inte enbart den aktuella patientpopulationen (patienter med högaktiv MS trots tidigare behandling eller vid snabbt progredierande MS). Därför är företagets NMA också associerad med osäkerhet.

Mot bakgrund av företagets anförande om jämförbar effekt mellan Zinbryta och Gilenya, har företaget inkommit med en kostnadsminimeringsanalys. Kostnadsminimeringsanalysen jämför relevanta kostnader för Zinbryta och Gilenya med varandra och visar att Zinbryta är kostnadsbesparande jämfört med Gilenya.

2163/2016

Företaget har ansökt om ett 20 procent lägre pris jämfört med Gilenya. Läkemedelspriset för Zinbryta är omkring 167 000 kronor per patient och år medan läkemedelspriset för Gilenya är omkring 207 000 kronor per patient och år.

Företaget har även inkommit med en kostnadsnyttoanalys för att visa hur osäkerheterna i underlaget förhåller sig till det 20 procent lägre priset för Zinbryta jämfört med Gilenya. Modellen inkluderar enbart effektdata från företagets NMA (baserad på hela patientpopulationen) och samma kostnader som användes vid jämförelsen mot Gilenya i kostnadsminimeringsanalysen på Zinbryta och Gilenya. Med kostnadsnyttoanalysen illustrerar företaget hur stor avvikelsen i effekt som Zinbryta kan ha och ändå ha en rimlig kostnad i förhållande till dess nytta. Enligt företagets skattningar innebär behandling med Zinbryta en lägre kostnad till en bättre effekt jämfört med behandling med Gilenya.

TLV har haft överläggningar med företaget.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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 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.).

8 § 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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att Zinbryta kommer att användas i andra linjens behandling av skovvis förlöpande MS, det vill säga för patienter med högaktiv MS trots tidigare behandling eller vid snabbt progredierande MS. TLV:s bedömning stöds av utlåtande från de landsting som tillfrågats samt av TLV:s anlitate expert.

Bland behandlingspreparaten i andra linjen har TLV tidigare bedömt Gilenya's kostnader som rimliga i relation till dess nytta (dnr 1103/2011). Mot denna bakgrund bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Zinbryta i nuläget är Gilenya.

TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter som är aktuella för behandling med Zinbryta är hög.

Resultaten från företagens NMA visar att inga statistiskt säkerställda skillnader finns mellan Zinbryta och Gilenya avseende de kliniska effektmåtten skovfrekvens, sjukdomsprogression samt behandlingsavbrott. Däremot föreligger numeriska skillnader till fördel för Zinbryta. De ingående studierna i företagens NMA innehåller patienter med låg- och högaktiv sjukdom samt patienter med eller utan tidigare behandling. Aktuell patientpopulation för Zinbryta är patienter med högaktiv skovvis förlöpande MS där tidigare behandling inte har haft effekt samt patienter med snabbt progredierande skovvis förlöpande MS. Resultaten i företagens NMA är således associerade med osäkerhet gällande den relativa effekten mellan Zinbryta och Gilenya.

Företaget inkom även efter förfrågan från TLV med en justerad indirekt jämförelse, en så kallad Bucheranalys, där endast Zinbryta och Gilenya jämfördes i den delvis aktuella patientpopulationen för Zinbryta. Patientpopulationen i Bucheranalysen består av patienter med högaktiv skovvis förlöpande MS där tidigare behandling inte har haft effekt. Patienter med snabbt progredierande skovvis förlöpande MS är inte inkluderade i analysen. Resultaten från analysen visar inte på några signifikanta skillnader i effekt mellan Zinbryta och Gilenya. Även resultaten från Bucheranalysen är förknippade med stora osäkerheter. Utöver en ofullständig analys av aktuell patientpopulation, grundar sig osäkerheterna även på ett mycket litet patientantal, olika studielängder i de ingående studierna samt avsaknad av fullständiga effektdata. Bristerna i och variationen mellan de ingående studierna medför att de grundläggande antagandena för en indirekt jämförelse (Bucheranalys) inte kan anses vara uppfyllda.

Både företagens NMA och Bucheranalys är således förknippade med stora osäkerheter, och det kan inte uteslutas att effektskillnader föreligger. Givet Zinbrytas 20 procent lägre pris i förhållande till Gilenya bedömer TLV att osäkerheterna i de indirekta jämförelserna kan accepteras.

Det finns ett behov av ytterligare behandlingsalternativ vid MS vilket bland annat bekräftas av TLV:s anlitate expert. Zinbrytas biverkningsprofil är även annorlunda jämfört med biverkningsprofilen för Gilenya, vilket är en fördel för vissa patientgrupper .

2163/2016

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

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 Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Katarina Ericson och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Konstantin Macheridis

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.