

Datum
2021-08-26

Vår beteckning
3859/2020

SÖKANDE

Pfizer AB
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 september 2021 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vyndaqel	Kapsel, mjuk	61 mg	Bliester, 30 x 1 kapslar	144490	106 350,00	107 396,25

Begränsningar

Subventioneras endast vid behandling av vuxna med kardiomyopati samt: 1) ATTRwt (förvärvad sjukdom) eller 2) ATTRv (ärfvlig sjukdom) utan betydande amyloidosymtom från andra organ än hjärtat. Dessa patienter med ATTRwt eller ATTRv ska ha symtomgivande hjärtsvikt, ventrikulär septumtjocklek >12 mm på ekokardiografi eller tecken på ökad volymsbelastning i hjärtat som lett till behov av diuretika. Ovan nämnda användning subventioneras endast vid förskrivning av specialist inom kardiologi med särskild kunskap inom området.

Villkor

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

ANSÖKAN

Pfizer AB (företaget) har i första hand ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Företaget har i andra hand ansökt om en begränsad subvention till behandling av patienter med transtyretinamyloidos av vildtypsform samt patienter med hereditär transtyretinamyloidos och dominerande kardiomyopati.

UTREDNING I ÄRENDET

Transtyretinamyloidos (ATTR) är en sjukdom orsakas av inlagring av fibriller av proteinet transtyretin i kroppens vävnader. Inlagringen kan orsaka skador på hjärtat som minskar dess pumpförmåga, även kallat kardiomyopati, vilket gradvis utvecklas till hjärtarytmi och hjärtsvikt. Sjukdomen finns i en sällsynt ärftlig form ("ATTRv", där *v* står för variant) och en vanligare förvärvad form ("ATTRwt", där *wt* står för engelskans *wild type*). ATTRwt har en något långsammare sjukdomsutveckling med hjärtsvikt som det huvudsakliga symtomet medan ATTRv ofta har en snabbare progressionstakt och en mer varierande symtombild som vanligtvis även omfattar polyneuropati, ett tillstånd med gradvis ökande nervskador, eller gastrointestinala symtom. Patienter med sjukdomen svarar dåligt på många konventionella hjärtsviktsbehandlingar och tillståndet är kroniskt och progredierande med gradvis försämrad fysisk förmåga, minskad livskvalitet och för tidig död.

Vyndaqel 61 mg är avsett för behandling av ATTR med *kardiomyopati* hos vuxna. Läkemedlets verksamma ämne är tafamidis som hindrar inlagring av de transtyretinfibriller som bildas hos patienter med ATTR. Rekommenderad dos är en kapsel Vyndaqel 61 mg en gång dagligen.

Tafamidis har i en klinisk studie med patienter med ATTR-kardiomyopati och hjärtsvikts-historik visats ha bättre effekt än placebo avseende mortalitet och sjukhusinläggningar till följd av hjärt-kärlhändelser. Vidare har tafamidis visats ha bättre effekt än placebo avseende bromsande av sjukdomsprogression i form av förändring i sex minuters gångtest och patientskattad hälsostatus och livskvalitet. Studieresultaten indikerar att bäst effekt av tafamidis erhålls vid behandling i sjukdomsförloppets tidiga skede innan hjärtsvikten blivit för svår. Svårighetsgraden hos hjärtsvikt mäts med en 4-gradig funktionskala framtagen av New York Heart Association, så kallade NYHA-klasser. NYHA-klass I innebär nedsatt hjärtfunktion utan symtom medan NYHA-klass IV är den svåraste graden av hjärtsvikt där patienten ofta är sängliggande. Effekten vid behandling av patienter med NYHA-klass III är mer osäker och det saknas evidens för behandling av patienter med NYHA-klass IV.

Företaget menar att inget tillägg till bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ eftersom det saknas godkända läkemedelsbehandlingar för ATTR med kardiomyopati utöver symtomatisk behandling.

NT-rådets rekommendationer för läkemedlen Tegsedi och Onpattro, vilka är godkända för behandling av patienter med ATTR och *polyneuropati*, förordar behandling med licenspreparatet diflunisal till patienter med ATTR och både kardiomyopati och polyneuropati.

Till ansökt pris (AUP) kostar behandling med Vyndaqel cirka 109 000 kronor per månad, enligt rekommenderad dos. I den hälsoekonomiska analysen justeras dosen för att korrespondera med uppmätt dosintensitet i studien ATTR-ACT. Justeringen resulterar i en månadskostnad om cirka 106 000 kronor.

3859/2020

Företagets hälsoekonomiska analys består av en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell och grundscenariot består av ett flertal analyser. I företagets analyser delas patienter upp efter vilken NYHA-klass de tillhör, vissa analyserar omfattar dock samtliga patienter, men inte efter huruvida de har ATTRwt eller ATTRv. I analyserna som omfattar samtliga patienter tillhör cirka 10 procent NYHA-klass I, 60 procent NYHA-klass II, 30 procent NYHA-klass III medan ingen tillhör NYHA-klass IV. Samtliga av företagets analyser visar att behandling med Vyndaqel resulterar i längre överlevnad och försenad sjukdomsprogression jämfört med behandling med bästa tillgängliga understödjande vård (BSC), vilket är i linje med studieresultaten från ATTR-ACT. Patienterna med ATTRv som omfattas av den hälsoekonomiska analysen är de med dominerande kardiomyopati.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Vyndaqel 61 mg inom läkemedelsförmånerna från den 1 september 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Vyndaqel 61 mg till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

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.

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.).

3859/2020

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att ATTR med kardiomyopati på gruppnivå har mycket hög svårighetsgrad eftersom det rör sig om en kronisk och progredierande sjukdom som leder till kraftigt förkortad förväntad återstående livslängd samt livskvalitetsförluster.

Läkemedlet diflunisal har tidigare förskrivits på licens till patienter med ATTR med kardiomyopati och/eller polyneuropati. Läkemedelsverket kan bevilja licens om behovet av läkemedel inte kan tillgodoses genom ett läkemedel som är godkänt för försäljning i Sverige. Eftersom Vyndaqel 61 mg numera är godkänt kommer Läkemedelsverket som huvudregel inte att bevilja några licenser för diflunisal avseende motsvarande sjukdomstillstånd och diflunisal kommer således inte att vara tillgängligt för majoriteten av patienterna. TLV bedömer därför att diflunisal inte kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ till Vyndaqel 61 mg. Eftersom det inte finns andra sjukdomsmodifierande läkemedel att tillgå bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Vyndaqel 61 mg vid behandling av ATTR med kardiomyopati.

TLV bedömer med stöd av resultaten i den prospektiva, randomiserade och placebo-kontrollerade kliniska studien ATTR-ACT att Vyndaqel 61 mg har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande behandling av patienter med ATTR och kardiomyopati avseende mortalitet och sjukhusinläggningar till följd av hjärtkärlihändelser, samt bromsande av sjukdomsutveckling i form av förändring i sex minuters gångtest och patientskattad hälsostatus och livskvalitet.

TLV konstaterar att ATTR-ACT-studiens patienter med ATTRv i huvudsak har andra mutationer än de som är vanliga i Sverige och att detta medför att studiepatienterna i mindre utsträckning än svenska patienter har betydande amyloidosymtom från andra organ än hjärtat. Varken ATTR-ACT-studien eller företagets hälsoekonomiska modell bedöms återspegla hur överlevnad, livskvalitet och vårdkostnader hos patienter med ATTRv och både kardiomyopati samt betydande amyloidosymtom från andra organ än hjärtat påverkas av behandling med Vyndaqel 61 mg. TLV bedömer därför att det saknas tillräckligt säkert underlag för dessa patienter och att företaget därmed inte har visat att kriterierna för generell subvention är uppfyllda.

Utifrån det underlag företaget har kommit in med, vilket omfattar vuxna med kardiomyopati och ATTRwt (förvärvad sjukdom) eller ATTRv (ärfdig sjukdom) utan betydande amyloidosymtom från andra organ än hjärtat, har TLV utvärderat förutsättningarna för en begränsad subvention till dessa patientgrupper.

3859/2020

TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på den kostnadsnyttoanalys som företaget bifogat ärendet. I likhet med företaget analyserar TLV patienter med ATTRwt och ATTRv (utan betydande amyloidos-symtom från andra organ än hjärtat) tillsammans eftersom dessa patientgrupper bedöms ha en liknande sjukdomsbild. I TLV:s grundscenario används studiedata från patienter med ATTRwt för hela patientgruppen eftersom en analys baserad på studiedata för den totala populationen genererar fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår än om respektive patientgrupp analyseras för sig. TLV genomför inga analyser där patienterna har separerats från varandra utifrån NYHA-klass vid behandlingsstart. Två betydande skillnader mellan TLV:s och företagens analyser är att TLV i sitt grundscenario har minskat överlevnadsvinsten och nyttovikterna jämfört med företagens motsvarande analys eftersom företaget bedöms ha överskattat dessa parametrar.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen till cirka 968 000 kronor och antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår till 1,66. Antal vunna levnadsår uppgår i Vyndaqel-armen till 6,36 om diskontering inte tillämpas och till 5,57 om en årlig treprocentig diskonteringsränta tillämpas. I kontrollarmen uppgår antal odiskonterade levnadsår till 3,61. Diskonteras antal levnadsår med tre procent årligen uppgår antal vunna levnadsår i kontrollarmen till 3,37. Dessa resultat baseras på fördelningen av patienter mellan NYHA-klasser vid behandlingsstart i ATTR-ACT-studien: NYHA-klass I cirka 10 procent, NYHA-klass II cirka 60 procent, NYHA-klass III cirka 30 procent och inga patienter i NYHA-klass IV.

TLV:s resultat bedöms vara behäftade med medelhög till hög osäkerhet vilket beror på ett flertal faktorer; en av de främsta är att behandlingseffekten av Vyndaqel är beroende av hur tidigt i sjukdomsförloppet behandling sätts in vilket bidrar till osäkerhet eftersom TLV inte kan utvärdera vilka patienter som kommer att behandlas i svensk klinisk praxis.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Vyndaqel 61 mg bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för delar av läkemedlets användningsområde inte överstiger den kostnad som TLV bedömer rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast vid behandling av vuxna med kardiomyopati samt: 1) ATTRwt (förvärvad sjukdom) eller 2) ATTRv (ärfvlig sjukdom) utan betydande amyloidos-symtom från andra organ än hjärtat. Dessa patienter med ATTRwt eller ATTRv ska ha symptomgivande hjärtsvikt, ventrikulär septumtjocklek >12 mm på ekokardiografi eller tecken på ökad volymsbelastning i hjärtat som lett till behov av diuretika. Ovan nämnda användning subventioneras endast vid förskrivning av specialist inom kardiologi med särskild kunskap inom området.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 september 2021, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 september 2021.

Se nedan hur man överklagar.

3859/2020

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, docenten Gerd Lärfars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av seniore medicinske utredaren Martin Moberg. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomen Nathalie Eckard seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Martin Moberg

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.