

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Jyseleca (filgotinib)

Utvärderad indikation

Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjuk-domsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Jyseleca kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

| Produkten | |
|--|--|
| Varumärke | Jyseleca |
| Aktiv substans | Filgotinib, JAK-hämmare |
| ATC-kod | Lo4AA45 |
| Beredningsform | Tablett |
| Företag | Gilead Sciences Sweden AB |
| Typ av ansökan | Ansökan om subvention för nytt läkemedel |
| Sista beslutsdag | 31 mars 2021 |
| Beskrivning av sjukdomen | |
| Sjukdom och användningsområde | Reumatoid artrit |
| Sjukdomens svårighetsgrad | Medelhög |
| Relevant jämförelsealternativ | Olumiant (baricitinib) |
| Antal patienter i Sverige | Cirka 60 000 vuxna |
| Beskrivning av marknaden | |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) | [----- -----] |
| Terapiområdets omsättning per år | Cirka 200 miljoner kronor |

Ansökta förpackningar

| Produkt | Styrka | Förp.strl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-----------------|--------|------------|-----------|-----------|
| Jyseleca 100 mg | 100 mg | 30 st | 8856,84 | 9080,23 |
| Jyseleca 200 mg | 200 mg | 30 st | 8856,84 | 9080,23 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johanna Lind (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Åsa Levin (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 2946/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

| | |
|---|--|
| Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1 | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte. |
| Kostnaden för läkemedlet efter återbäring | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet. |
| Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel. |
| Behandlingskostnad | Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden. |

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

| | |
|-----------------------------------|--|
| Apotekens försäljningspris | Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |
|-----------------------------------|--|

Klinikläkemedel och medicinteknik

| | |
|------------------------|---|
| Avtalat pris | Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte. |
| Företagets pris | Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkorstext

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

- Reumatoid artrit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som främst drabbar lederna. Svårighetsgraden bedöms som medelhög.
- Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).
- Filgotinib, en oral JAK1-hämmare, utgör den aktiva substansen i Jyseleca.
- Företaget ansöker om att Jyseleca ska ingå i läkemedelsförmånerna med samma begränsning som övriga JAK-hämmare i förmånerna, det vill säga endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.
- TLV delar företagets uppfattning att en annan JAK-hämmare utgör ett relevant jämförelsealternativ till Jyseleca då produkterna har snarlik verkningsmekanism, samma beredningsform och är avsedda för samma patientpopulation.
- Företaget antar jämförbar klinisk effekt för Jyseleca och de JAK-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna: Xeljanz (tofacitinib), Olumiant (baricitinib) och Rinvoq (upadacitinib). Bedömningen är baserad på en matchad indirekt jämförelse samt en nätverksmetaanalys. TLV bedömer att antagandet om jämförbar effekt är rimligt.
- TLV bedömer att Olumiant utgör det mest relevanta jämförelsealternativet då det är den JAK-hämmare som idag har lägst fastställt AUP.
- Ansökt pris (AUP) för Jyseleca uppgår till 9080,23 kronor oavsett styrka, vilket resulterar i en årlig läkemedelskostnad om 110 476,1 kronor.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Eftersom effekten bedöms vara jämförbar mellan JAK-hämmarna använder TLV en kostnadsjämförelse för att bedöma huruvida kostnaderna för behandling med Jyseleca är rimliga i förhållande till nyttan.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att till ansökt pris kostar behandling med Jyseleca mer än Olumiant men med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är läkemedelskostnaden för Jyseleca lägre jämfört med läkemedelskostnaden för Olumiant, till fastställt AUP.
- Olumiant omfattas av, liksom Rinvoq, och Xeljanz, en sidoöverenskommelse vilket innebär att faktiska läkemedelskostnader, kostnad efter återbäring, för dessa läkemedel är belagda med sekretess och TLV kan därför endast jämföra med fastställda AUP.

- För att utreda om Jyseleca bör ha samma begränsningstext som övriga JAK-hämmare har TLV jämfört läkemedelskostnaden, inklusive återbäring, för Jyseleca och den TNF-hämmaren som idag har lägst fastställt AUP, vilken är Hyrimoz. Den årliga läkemedelskostnaden för Hyrimoz är cirka 18 000 kronor, till fastställt pris (AUP), vilket är lägre än läkemedelskostnaden för Jyseleca inklusive återbäring.
- 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 begränsningar och villkor i enlighet med vad som anges ovan.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Bakgrund..... | 1 |
| 2 | Medicinskt underlag..... | 1 |
| 2.1 | Reumatoid artrit | 1 |
| 2.2 | Läkemedlet..... | 1 |
| 2.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 2 |
| 2.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 4 |
| 3 | Hälsoekonomi | 16 |
| 3.1 | Kostnader | 16 |
| 4 | Resultat | 18 |
| 4.1 | Budgetpåverkan..... | 19 |
| 5 | Subvention och prisnivåer i andra länder..... | 19 |
| 5.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 19 |
| 5.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder | 19 |
| 6 | Regler och praxis..... | 20 |
| 6.1 | Den etiska plattformen | 20 |
| 6.2 | Författningstext m.m. | 20 |
| 7 | Sammanvägning..... | 21 |
| 8 | Referenser..... | 23 |
| | Bilagor | 25 |
| 8.1 | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m..... | 25 |

1 Bakgrund

Det finns idag tre JAK-hämmare i förmånerna med indikation reumatoid artrit: Xeljanz (tofacitinib), Olumiant (baricitinib) och Rinvoq (upadacitinib). Samtliga har idag en samstämmig begränsning så att de subventioneras endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig (dnr 2867/2019, dnr 3590/2019, dnr 3591/2019).

Efter inträdet i förmånerna har företagen som marknadsför dessa läkemedel tecknat sidoöverenskommelser med regionerna om återbäring, vilket innebär att kostnaden för behandling är lägre än produkternas fastställda AUP. Dessa uppgifter är dock belagda med sekretess och kan därför inte beaktas i det aktuella ärendet.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget.

2 Medicinskt underlag

2.1 Reumatoid artrit

Nedanstående medicinska sammanfattning bygger huvudsakligen på uppgifter från Socialstyrelsen [1].

Reumatoid artrit börjar ofta med värk och svullna leder i händerna eller fötterna. Därefter kan allt fler leder påverkas och riskera att skadas permanent. Många får nedsatt arbetsförmåga redan efter en kortare tid. Sjukdomen påverkar hela livssituationen, är oftast livslång och kan även drabba andra organ i kroppen som hjärtat, lungorna och perifera nerver. Personer med reumatoid artrit löper också ökad risk att dö i förtid, ofta på grund av hjärt-kärlsjukdomar.

Mellan 0,5 och 1,0 procent av Sveriges befolkning har reumatoid artrit. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män och debuterar oftast mellan 45 och 65 års ålder, även om den förekommer i alla åldersgrupper.

Orsaken till reumatoid artrit är oklar. Forskning om riskfaktorer har dock visat att rökning kan förklara cirka 20 procent av fallen.

Det är viktigt att så tidigt som möjligt ställa diagnos och inleda effektiv läkemedelsbehandling för att minska uppkomsten av leddskador. Diagnosen ställs med hjälp av en kombination av uppgifter från patientens sjukdomshistoria, kliniska undersökningsfynd och laboratoriefynd.

Läkemedelsbehandlingen är långsiktig och kräver noggrann uppföljning. Exempel på kompletterande åtgärder är fysisk träning och rehabilitering.

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Jyseleca är filgotinib. Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i september 2020 [2].

2.2.1 Indikation

Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Jyseleca kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX). [3]

2.2.2 Verkningsmekanism

Januskinaser (JAKs) är intracellulära enzymer som förmedlar signaler från cytokiner och tillväxtfaktorsignaler som är involverade i ett brett utbud av cellulära processer inklusive inflammation, hematopoes och immunfunktion. JAK-familjen består av fyra medlemmar, JAK1, JAK2, JAK3 och tyrosinkinasa 2 (TYK2) vilka arbetar parvis för att fosforilera och aktivera signalproteiner och transkriptionsaktivatörer. Aktiveringen påverkar i sin tur genuttryck och cellulär funktion. JAK1 är nödvändig för inflammatorisk cytokinsignalering medan JAK2 är viktig för utvecklingen av röda blodkroppar och JAK3-signaleringen deltar i immunövervakning och lymfocytfunktion.

Filgotinib är en selektiv och reversibel JAK-hämmare. I analyser på celler från människa inhiberade filgotinib företrädesvis signalering via JAK1/JAK3 med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2 eller via JAK2/TYK2. [3]

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av filgotinib för vuxna patienter med reumatoid artrit är 200 mg en gång dagligen. En initialdos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter som är 75 år och äldre då klinisk erfarenhet är begränsad. En dos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. [3]

Jyseleca ska tas oralt, med eller utan mat, och det rekommenderas att tablettorna ska sväljas hela. [3]

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns både nationella [1] [4] och internationella [5] [6] riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit. Samtliga förordar snabb insättning av läkemedel efter diagnos, med målsättningen att patienten ska uppnå remission eller åtminstone låg sjukdomsaktivitet. Val av behandlingsstrategi beror på nivå av sjukdomsaktivitet. Vidare förespråkas tät och regelbunden uppföljning med byte av behandlingsstrategi vid utebliven eller otillräcklig effekt. Parallellt med läkemedelsbehandling rekommenderas fysioterapi eller rehabilitering.

I riktlinjerna omnämns JAK-hämmare i olika utsträckning, beroende på om dessa läkemedel var godkända för försäljning vid publiceringstillfället.

Socialstyrelsens senaste riktlinjer på området publicerades i april 2020 [1] och återges nedan.

Reumatoid artrit behandlas oftast med olika läkemedel, parallellt med den fysiska träningen. Det är vanligast att börja med syntetiska antireumatiska läkemedel (syntetiska DMARDs), till exempel metotrexat. Vid svårare former av reumatoid artrit används även biologiska antireumatiska läkemedel (biologiska DMARDs), till exempel olika former av TNF-hämmare. Patienten kan också behandlas med en kombination av biologiska och syntetiska läkemedel.

Se tabell 1, nedan, för en översikt av aktuella behandlingsrekommendationer samt prioriteringsordning enligt Socialstyrelsens riktlinjer [1].

Tabell 1. Rekommendationer till hälso- och sjukvården – läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit

| Erbjud personer med... | åtgärden... | Prioritet |
|--|--|-----------|
| tidig reumatoid artrit som • inte tidigare behandlats med metotrexat • har medelhög till hög sjukdomsaktivitet | metotrexat | 1 |
| | metotrexat i kombination med biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab | 2 |
| reumatoid artrit som • inte fått tillräcklig effekt av metotrexat • har medelhög till hög sjukdomsaktivitet | metotrexat i kombination med biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab eller tocilizumab | 2 |
| | metotrexat i kombination med JAK-hämmare | 3 |
| | metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-läkemedel | 4 |
| tidig reumatoid artrit som • inte tidigare behandlats med metotrexat • har medelhög till hög sjukdomsaktivitet | biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare eller tocilizumab, som enskild behandling | 4 |
| tidig reumatoid artrit | behandling styrd av sjukdomsaktivitet enligt behandlingsprotokoll | 5 |
| tidig reumatoid artrit som • inte tidigare behandlats med metotrexat • har medelhög till hög sjukdomsaktivitet | metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-läkemedel | 7 |
| reumatoid artrit som • inte fått tillräcklig effekt av metotrexat • har medelhög till hög sjukdomsaktivitet | JAK-hämmare, som enskild behandling | 7 |

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om att Jyseleca ska ingå i läkemedelsförmånerna med samma begränsning som övriga JAK-hämmare i förmånerna, det vill säga endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Baserat på verkningsmekanism, indikation, och behandlingsriktlinjer förväntas Jyseleca användas på samma sätt som de sedan tidigare godkända JAK-hämmarna Xeljanz (tofacitinib), Olumiant (baricitinib) och Rinvoq (upadacitinib). Vid tidpunkten då företaget skickade in sin ansökan hade Rinvoq lägst fastställt AUP. Mot denna bakgrund anger företaget Rinvoq 15 mg utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Jyseleca.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att JAK-hämmarna Xeljanz, Olumiant och Rinvoq utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Jyseleca för den begränsade patientpopulationen. Detta eftersom dessa läkemedel sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna och har snarlik verkningsmekanism, samma beredningsform och bedöms vara avsedda för samma patientpopulation som Jyseleca.

Sedan företaget skickade in sin ansökan har det fastställda priset (AUP) för Olumiant sänkts, vilket innebär att Olumiant är den JAK-hämmare med lägst fastställt AUP. TLV bedömer därför att Olumiant utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Jyseleca.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Reumatoid artrit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som drabbar lederna. Dess konsekvenser påverkar den enskildes livssituation och förknippas med ökad dödlighet, bland annat till följd av ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. TLV bedömer att svårighetsgraden är medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Studieprogrammet för filgotinib vid behandling av reumatoid artrit inkluderar fyra fas 3-studier (FINCH 1-4 [7, 8, 9, 10, 11, 12]) samt tre fas 2-studier (DARWIN 1-3 [13, 14, 15]). Inom programmet jämförs behandling med filgotinib med placebo, metotrexat och TNF-hämmaren adalimumab i kombination med metotrexat, hos följande patientpopulationer: (1) patienter som inte svarat på eller var intoleranta mot behandling med metotrexat (MTX-IR), (2) patienter som inte svarat på eller var intoleranta mot behandling med åtminstone en bDMARD (bDMARD-IR) eller (3) patienter som inte tidigare behandlats med metotrexat (MTX-naiva).

De tre första FINCH-studierna ligger till grund för filgotinibs marknads godkännande [2]. Dessa studier beskrivs närmare nedan samt summeras i tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning över pivotala fas III-studier

| Studie | Studiepopulation | Studiedesign | Behandlingsarmar | Utfall |
|---------------------------|---|--|---|---|
| Fas III FINCH 1 | Patienter som svarat otillräckligt på MTX. (MTX-IR) N = 1759 | Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie, placebokontrollerad, med aktiv komparator. 52 veckor, med förlängning upp till fem år (2022). Vid vecka 24 omrandomiserades patienterna som fick PBO till FIL 100 mg eller FIL 200 mg. Primärt effektmått: • ACR20, vecka 12 Sekundära effektmått: • ACR20, ACR50, ACR70 • DAS28-CRP \leq 3.2 • DAS28-CRP <2.6 • mTSS • HAQ-DI • CDAI • SDAI • SF-36 • FACIT-Fatigue scores • EQ-5D • WPAI-RA scores | <ul style="list-style-type: none">• FIL 200 mg (n=475)• FIL 100 mg (n=480)• ADA 40 mg (n=325)• PBO (n=475) Bakgrundsbehandling med MTX | FIL 100/200 mg vs placebo: superioritet avseende primärt effektmått med stöd av flertalet sekundära effektmått FIL 200 mg vs ADA: icke-inferioritet avseende DAS28-CRP \leq 3.2 vid vecka 12 |
| Fas III FINCH 2 | Patienter som svarat otillräckligt på bDMARDs (bDMARDs-IR) N=448 | Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie, placebokontrollerad, med aktiv komparator. 24 veckor. | <ul style="list-style-type: none">• FIL 200 mg (n=147)• FIL 100 mg (n=153)• PBO (n=148) | FIL 100/200 mg vs placebo: superioritet avseende primärt effektmått med stöd av flertalet sekundära effektmått |

| | | | | |
|---------------------------|---|--|---|--|
| | | <p>Primärt effektmått:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20, vecka 12 <p>Sekundära effektmått:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50, ACR70 • DAS28-CRP \leq3.2 • HAQ-DI • CDAI • SDAI • SF-36 • FACIT-Fatigue scores • EQ-5D • WPAI-RA scores | Bakgrundsbehandling med csD-MARDs | |
| Fas III FINCH 3 | <p>Patienter som inte tidigare behandlats med MTX</p> <p>N=1249</p> | <p>Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie, placebokontrollerad, med aktiv komparator.</p> <p>52 veckor, med förlängning upp till fem år (2022).</p> <p>Primärt effektmått:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20, vecka 24 <p>Sekundära effektmått:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50, ACR70 • EULAR • DAS28-CRP $<$2.6 • mTSS • HAQ-DI • CDAI • SDAI • SF-36 • FACIT-Fatigue scores • EQ-5D • WPAI-RA scores | <ul style="list-style-type: none"> • FIL 200 mg + MTX (n=416) • FIL 100 mg + MTX (n=207) • FIL 200 mg monoterapi (n=210) • MTX monoterapi (n=416) | FIL 100/200 mg + MTX vs MTX monoterapi: superioritet avseende primärt effektmått med stöd av två sekundära effektmått (HAQ-DI, DAS28-CRP $<$ 2,6 vid v 24) |

Metod

Samtliga tre pivotala studier var randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier på patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit diagnostiserade enligt 2010-års kriterier från American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR).

FINCH 1 var en 52 veckor lång studie av 1 755 patienter med reumatoid artrit som hade svarat otillräckligt på MTX. Studien omfattade fyra behandlingsarmar: filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, adalimumab samt placebo – alla som tillägg till en stabil bakgrundsmedicinering med metotrexat. Vid vecka 24 omrandomiserades patienterna som fick placebo till filgotinib 100 mg eller 200 mg.

FINCH 2 var en 24 veckor lång studie av 448 patienter med reumatoid artrit som hade svarat otillräckligt på bDMARDs. Studien omfattade tre behandlingsarmar: filgotinib 200 mg, filgo-

tinib 100 mg samt placebo – alla med en fortsatt stabil bakgrundsmedicinering med konventionella syntetiska DMARDs (csDMARD[s]: metotrexat, hydroxiklorokin, sulfasalazin eller leflunomid).

FINCH 3 var en 52 veckor lång studie av 1 249 patienter med reumatoid artrit som inte fått MTX-behandling. Studien omfattade fyra behandlingsarmar: filgotinib 200 mg i kombination med metotrexat, filgotinib 100 mg i kombination med metotrexat, filgotinib 200 mg (monoterapi) samt metotrexat (monoterapi).

I samtliga tre studier var det primära effektmåttet andelen patienter som uppnådde ett ACR20-svar vid vecka 12 (FINCH 1 och FINCH 2) respektive vecka 24 (FINCH 3). Sekundära effektmått inkluderade bland annat mått på fysisk funktion (HAQ-DI), sjukdomsaktivitet (CDAI) och radiologiska resultat (mTSS).

Definition av effektmått som används i studierna

ACR20/50/70

American College of Rheumatology (ACR) är ett responsmått. ACR20 definieras som 20 procent färre värkande eller svullna leder, samt ≥ 20 procent förbättring av minst tre av följande fem faktorer: (1) patientens egen bedömning av smärtnivån; (2) patientens egen bedömning av sin totala situation; (3) läkarens bedömning av patientens totala situation; (4) patientens egen bedömning av sitt rörelsehinder; och (5) akut fasreaktant (sänka eller CRP¹). Patienten får inte heller ha försämrats mer än 20 procent i en av ovanstående parametrar. ACR50 och ACR70 definieras som ACR20 fast istället för att uppnå 20 procent förbättring ska 50 respektive 70 procent förbättring uppnåtts.

DAS28 hsCRP

Modifikation av DAS (Disease Activity Score) 28 baserat på 28-ledsindex för ömma och svullna leder, CRP-värde och patientens globala skattning av sjukdomsaktiviteten på VAS-skala (visuell analog skala). Mäter sjukdomsaktivitet.

DAS28-ESR

Samma definition som ovan fast istället för CRP-värde används ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate).

SDAI

Simplified Disease Activity Index (SDAI) mäter sjukdomsaktivitet och utgörs av summan av antalet ömma och svullna leder (28-leders index), patientens och den behandlande läkarens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten (VAS, 0–10 cm) och CRP (mg/dl).

CDAI

Clinical Disease Activity Index (CDAI) har samma definition som SDAI fast utan CRP, det går således att räkna ut utan blodprov.

HAQ-DI

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) mäter fysisk funktion. Frågorna gäller både finmotorik och vardagliga aktiviteter som klä på sig, äta, hygien etc.

mTSS

Modified Total Sharp Score (mTSS) mäter benerosion och minskning av ledspringan i vissa leder i händer/vrist och fötter med hjälp av röntgen. Används för att utvärdera leddestruktion. Ett högt mTSS representerar större skada.

¹ CRP (C-reaktivt protein) är ett mått på proteinhalten i blodet. Höga CRP-värden tyder på att kroppen har någon form av inflammation eller infektion.

SF-36 PCS

Short Form (36) Health Survey Physical Component Score (SF-36 PCS) mäter upplevd hälsa.

FACIT-F

Functional Assessment och Chronic Illness Therapy Fatigue score (FACIT-F) mäter upplevd trötthet.

WPAI-RA scores

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire för reumatoid artrit (WPAI-RA) mäter försämring av arbetsförmåga.

Resultat

Sammantaget visar de kliniska studierna att filgotinib, i den rekommenderade doseringen 200 mg en gång dagligen, har en kliniskt relevant och snabbt insättande effekt både i kombination med metotrexat och som monoterapi, i relevanta patientgrupper. Doseringen 200 mg visade genomgående på bättre resultat än doseringen 100 mg, dock ej statistiskt signifikant.

Filgotinib uppnådde det primära effektmåttet i samtliga studier. Studierna inkluderar även en direkt jämförelse med TNF-hämmaren adalimumab som visar på jämförbar effekt (avseende effektmått DAS28-CRP $\leq 3,2$ vid vecka 12). Nedan presenteras resultaten närmare. Redovisade uppgifter är hämtade från produktresumén för Jyseleca [3].

Kliniskt svar, sjukdomsaktivitet och remission

Jämfört med placebo eller metotrexat resulterade behandling med filgotinib 200 mg i förbättringar i alla individuella ACR-komponenter, inklusive antalet ömma och svullna leder, patientens och läkares globala bedömningar, HAQ-DI, smärtbedömning och CRP med hög känslighet.

I alla fas 3-studierna uppnådde en signifikant högre andel patienter som behandlades med filgotinib 200 mg i kombination med metotrexat eller annan csDMARD låg sjukdomsaktivitet och/eller remission (DAS28-CRP $\leq 3,2$ och DAS28-CRP $< 2,6$) vid vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebo eller metotrexat. Filgotinib 200 mg var inte sämre (non-inferior) än adalimumab vid vecka 12 för DAS28-CRP $\leq 3,2$ i FINCH 1 (se tabell 3).

Tabell 3. Kliniskt svar vid vecka 12, 24 och 52 i FINCH 1, 2 och 3

| FINCH 1 MTX-IR | | | | FINCH 2 bDMARD-IR | | | | FINCH 3 MTX-naiv | | | |
|---|---------------|---------------|-------|----------------------|---------------|---------------|------|------------------------|------------------------|-----------------------|------|
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg | FIL 100 mg | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| + MTX | | | | + csDMARD | | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 147 | 153 | 148 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Vecka | | | | | | | | | | | |
| ACR20 (procentandel av patienter) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 77***¶ | 70*** | 71 | 50 | 66*** | 58*** | 31 | 77+++ | 72++ | 71++ | 59 |
| 24 | 78+++ | 78+++ | 74 | 59 | 69+++ | 55+++ | 34 | 81*** | 80* | 78 | 71 |
| 52 | 78 | 76 | 74 | - | - | - | - | 75+++ | 73++ | 75+++ | 62 |
| ACR50 (procentandel av patienter) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 47+++¶¶¶¶ | 36+++ | 35 | 20 | 43+++ | 32+++ | 15 | 53+++ | 44+++ | 46+++ | 28 |
| 24 | 58+++ | 53+++ | 52 | 33 | 46+++ | 35++ | 19 | 62+++ | 57++ | 58++ | 46 |
| 52 | 62 | 59 | 59 | - | - | - | - | 62+++ | 59++ | 61+++ | 48 |
| ACR70 (procentandel av patienter) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 26+++¶¶¶¶ | 19+++ | 14 | 7 | 22+++ | 14† | 7 | 33+++ | 27+++ | 29+++ | 13 |
| 24 | 36+++¶ | 30+++ | 30 | 15 | 32+++ | 20++ | 8 | 44+++ | 40+++ | 40+++ | 26 |
| 52 | 44 | 38 | 39 | - | - | - | - | 48+++ | 40++ | 45+++ | 30 |
| DAS28-CRP ≤ 3,2 (procentandel av patienter) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 50***### | 39*** | 43 | 23 | 41*** | 37*** | 16 | 56+++ | 50+++ | 48+++ | 29 |
| 24 | 61+++§§§¶¶¶ | 53+++§§§ | 50 | 34 | 48+++ | 38+++ | 21 | 69+++ | 63+++ | 60+++ | 46 |
| 52 | 66¶ | 59 | 59 | - | - | - | - | 69+++ | 60++ | 66+++ | 48 |
| DAS28-CRP < 2,6 (procentandel av patienter) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 34+++§§§¶¶¶ | 24+++§§ | 24 | 9 | 22+++ | 25+++ | 8 | 40+++ | 32+++ | 30+++ | 17 |
| 24 | 48***§§§¶¶¶ | 35***§§§ | 36 | 16 | 31+++ | 26++ | 12 | 54*** | 43*** | 42+++ | 29 |
| 52 | 54¶ | 43 | 46 | - | - | - | - | 53+++ | 43++ | 46+++ | 31 |
| CDAI, ändring från baslinjen (medelvärde) | | | | | | | | | | | |
| 12 | -26,0+++ | -23,3+++ | -23,5 | -20,3 | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | 26,2+++ | 23,8+++ | 17,3 | 27,8+++ | 26,1+++ | 27,5+++ | 22,7 |
| 24 | -30,6+++ | -28,6+++ | -28,4 | -26,3 | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | 30,9+++ | -27,8++ | 25,4 | 31,3+++ | 30,0+++ | 31,3+++ | 28,2 |
| 52 | -32,9 | -30,9 | -31,6 | - | - | - | - | - | -31,9† | - | - |
| | | | | | | | | 33,8+++ | 33,6+++ | 31,2 | |

ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.
 * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering).
 † p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde).
 # p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 versus adalimumab för FINCH 1 (non-inferiority-test, statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering) (analyserat för DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 endast parvisa jämförelser).
 § p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 versus adalimumab för FINCH 1 (non-inferiority-test, nominellt p-värde) (analyserat för DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 med endast parvisa jämförelser).
 ¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 versus adalimumab för FINCH 1 (superiority-test, nominellt p-värde) (analyserat för ACR20/50/70 och DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 med endast parvisa jämförelser).
 Obs! Jämförelserna utfördes ovanpå en stabil bakgrundsmedicinering med MTX (FINCH 1) eller csDMARD (FINCH 2).

Radiografisk respons

Hämningen av progressionen av strukturella skador i lederna utvärderades med användning av den modifierade Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter, antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalt (joint space narrowing score) vid vecka 24 och 52 i FINCH 1 och FINCH 3.

Hos patienter som svarade otillräckligt på metotrexat resulterade behandling med filgotinib i kombination med metotrexat i en statistiskt signifikant hämning av progression av strukturell leddkada jämfört med placebo i kombination med metotrexat under vecka 24 (se tabell 4). Analyserna av antal erosioner och minskning av ledspalt överensstämde med de övergripande poängen.

Tabell 4. Radiografisk respons vid vecka 24 och 52 i FINCH 1 och 3

| FINCH 1 MTX-IR | | | | | FINCH 3 MTX-naiva | | | |
|--|----------------|-------------------|----------------|----------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| + MTX | | | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Vecka | | | | | | | | |
| Modifierad Total Sharp Score (mTSS-skala), genomsnittlig förändring (SD) från baslinjen | | | | | | | | |
| 24 | 0,13 (0,94)*** | 0,17 (0,91)*** | 0,16 (0,95) | 0,37 (1,42) | 0,21 (1,68) | 0,22 (1,53) | -0,04 (1,71)†† | 0,51 (2,89) |
| 52 | 0,21 (1,43) | 0,50 (2,10) | 0,58 (3,62) | – | 0,31 (1,81)††† | 0,23 (1,11)†† | 0,33 (1,90)†† | 0,81 (3,09) |
| Andel patienter utan radiografisk progression a | | | | | | | | |
| 24 | 88 %** | 86 % | 86 % | 81 % | 81 %† | 77 % | 83 %† | 72 % |
| 52 | 88 % | 81 % | 82 % | – | 81 %†† | 76 % | 77 % | 71 % |
| ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo. a Ingen progression definierad som mTSS förändring ≤ 0. * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering). † p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde). | | | | | | | | |

Fysisk funktion och hälsorelaterad

Behandling med 200 mg filgotinib resulterade i en signifikant förbättring av fysisk funktion, uppmätt genom förändring från baslinjen i HAQ-DI (se tabell 5).

Tabell 5. Genomsnittlig förändring från baslinjen i HAQ- DI vid vecka 12, 24 och 52 i FINCH 1, 2 och 3

| Genomsnittlig förändring från baslinjen | | | | | | | | | | | |
|--|---------------|---------------|-------|----------------------|---------------|---------------|-------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| FINCH 1 MTX-IR | | | | FINCH 2 bDMARD-IR | | | | FINCH 3 MTX-naiva | | | |
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg | FIL 100 mg | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| + MTX | | | | + csDMARD | | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 147 | 153 | 148 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Vecka | | | | | | | | | | | |
| Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ- DI) | | | | | | | | | | | |
| Bas- linje- poäng | 1,59 | 1,55 | 1,59 | 1,63 | 1,70 | 1,64 | 1,65 | 1,52 | 1,56 | 1,56 | 1,60 |
| 12 | - 0,69*** | - 0,56*** | -0,61 | -0,42 | - 0,55*** | - 0,48*** | -0,23 | - 0,85††† | - 0,77††† | - 0,76††† | -0,61 |
| 24 | - 0,82††† | - 0,75††† | -0,78 | -0,62 | - 0,75††† | -0,60†† | -0,42 | - 0,94*** | -0,90** | -0,89† | -0,79 |
| 52 | -0,93 | -0,85 | -0,85 | – | – | – | – | - 1,00††† | -0,97 | -0,95† | -0,88 |
| ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo. * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering). † p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde). | | | | | | | | | | | |

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes genom den korta hälsoenkäten Short Form health survey (SF-36). Patienter som behandlades med filgotinib 200 mg plus MTX eller annan csDMARD uppvisade en större numerisk förbättring från baslinjen med avseende på den totala summan för fysiska komponenten enligt SF-36, såväl som i den funktionella bedömningen enligt Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) vid vecka 12 och 24 jämfört med placebo plus MTX/csDMARD eller MTX.

Långsiktig effekt

I en långsiktig öppen fas 2 förlängningsstudie (DARWIN 3), observerades kontinuerliga och bestående svar, med ACR20/50/70-svar som bibehölls i upp till 3 år hos patienter som fick filgotinib 200 mg som monoterapi eller med MTX [15]

Biverkningar

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) är kända risker med JAK-hämmare venös tromboembolism (blodpropp), neutropeni (brist på infektionsskyddande vita blodkroppar), infektioner (särskilt herpes zoster), lipidstörningar, hepatotoxicitet (läkemedelsorsakad leverskada), gastrointestinala symtom och perforering och förhöjt kreatinkinase (CK). Det har funnits en oro över en ökad risk för malignitet och kardiovaskulära händelser, och långtidsstudier pågår. [2]

Redovisade uppgifter nedan är hämtade från produktresumén för Jyseleca [3]. Biverkningar för filgotinib som rapporterats från de kliniska prövningarna listas i tabell 6, enligt organsystemklass, rapporterad biverkning och frekvensgrupp². De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (3,5 %), övre luftvägsinfektion (ÖLI) (3,3 %), urinvägsinfektion (UVI) (1,7 %) och yrsel (1,2 %).

Tabell 6. Biverkningar

| Organsystemklass | Vanliga | Mindre vanliga |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Infektioner och infestationer | Urinvägsinfektion (UVI) Övre luftvägsinfektion (ÖLI*) | Herpes Zoster Lunginflammation |
| Blodet och lymfsystemet | | Neutropeni |
| Metabolism och nutrition | | Hyperkolesterolemi |
| Centrala och perifera nervsystemet | Yrsel | |
| Mag-tarmkanalen | Illamående | |
| Undersökningar | | Förhöjt kreatinfosfokinase i blodet |

Jyseleca ska inte användas av patienter med aktiv tuberkulos eller annan allvarlig infektion. Jyseleca ska heller inte användas under graviditet. I djurstudier har minskad fertilitet, nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan observerats. Påverkan på spermieproduktionen och manlig fertilitet, liksom reversibiliteten av eventuella effekter, är inte känd.

En säkerhetsanalys med data från samtliga studier i studieprogrammet för filgotinib visade på en godtagbar säkerhetsprofil hos patienter med reumatoid artrit där inga dosrelaterade säkerhetseffekter observerades [2].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att filgotinib har en kliniskt relevant effekt både i kombination med metotrexat och som monoterapi. TLV bedömer också att säkerhetsprofilen är i linje med den för andra immunomodulerande behandlingar som används för indikationen, inklusive andra JAK-hämmare. Risken för påverkan på manlig fertilitet bör dock noteras.

² Frekvensgrupper enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$).

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan JAK-hämmare. För att stödja antagandet om jämförbar effekt med övriga JAK-hämmare redovisar företaget en matchad, justerad indirekt jämförelse (matched-adjusted indirect comparison; MAIC) samt en nätverksanalys.

Justerad indirekt jämförelse

I företagets MAIC jämförs filgotinib mot JAK-hämmaren tofacitinib (se tabell 7) [16].

Tabell 7. MAIC för jämförelse av filgotinib och tofacitinib

| | MAIC |
|------------------------|--|
| Jämförelsearm med IPD | Filgotinib 200 mg + MTX <i>FINCH 1</i> |
| Jämförelsearm utan IPD | Tofacitinib 5 mg + MTX <i>ORAL STRATEGY</i> |
| Uppföljningstid | 12, 24, 52 veckor |
| Effekt relativt mot | Adalimumab 40 mg + MTX |

Metod

Justerade indirekta jämförelser (MAIC) innebär att individuell patientdata (IPD) för det ena behandlingsalternativet och aggregerade data för det andra behandlingsalternativet används för att utjämna skillnader i patientkaraktäristika mellan de olika kliniska studierna som jämförs. Patienterna i gruppen med IPD viktas om så att den genomsnittliga patientkaraktäristikan vid behandlingsstart motsvarar den som rapporterats i den aggregerade datan för det andra behandlingsalternativet.

I den redovisade jämförelsen används IPD från studien FINCH 1 [7] där filgotinib 200 mg i kombination med metotrexat jämfördes med adalimumab i kombination med metotrexat, och publicerade data från studien ORAL STRATEGY [17], där tofacitinib 5 mg i kombination med metotrexat jämfördes med adalimumab i kombination med metotrexat.

Patienterna i FINCH 1 viktades om baserat på ålder, kön, etnicitet, antal svullna leder 28 (SJC28), CRP och patientens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten (PtGA) för att matcha jämförelsestudien ORAL STRATEGY. Efter matchningen gjordes en Bucher-analys för att jämföra andelen patienter som uppnådde ACR20/50/70 och remission (SDAI \leq 3,3, CDAI \leq 2,8, DAS28/CRP $<$ 2,6, Boolean remission).

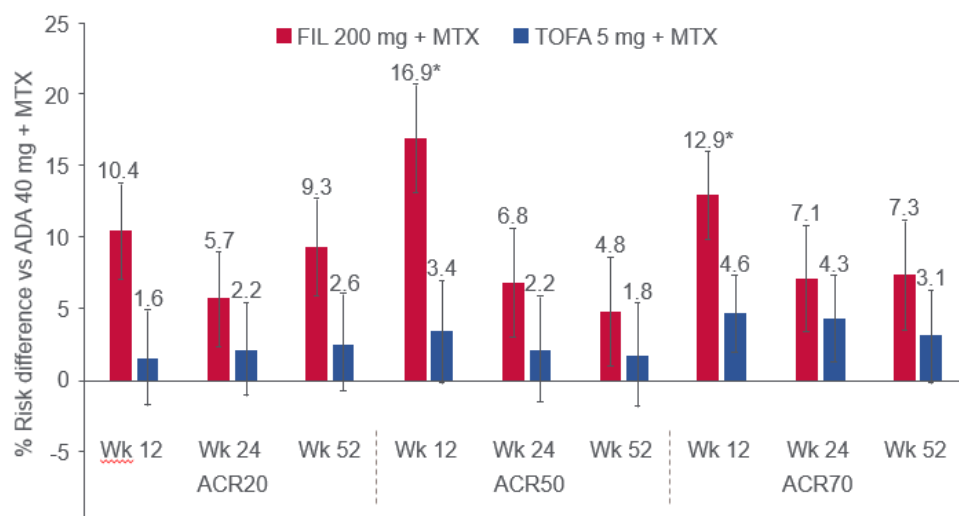
Resultat

Vid 12 veckor uppnådde signifikant fler patienter som behandlats med filgotinib i kombination med metotrexat ACR50 och ACR 70 jämfört med tofacitinib i kombination med metotrexat ($p < 0,05$) relativt adalimumab i kombination med metotrexat. Det primära effektmåttet ACR20 visade på en numerär fördel för filgotinib, dock ej signifikant. Detsamma gäller övriga ACR-mått vid vecka 12, 24 och 52. (Se figur 1)

Vid vecka 24 uppvisade signifikant fler patienter som behandlats med filgotinib i kombination med metotrexat remission (DAS28-CRP $<$ 2,6) jämfört med patienter som behandlats med tofacitinib i kombination med metotrexat ($p < 0,05$). Denna skillnad kvarstod även vid vecka 52. För övriga remissionsmått såg en numerär fördel för filgotinib, vid vecka 24 och vid vecka 52. (Se figur 2)

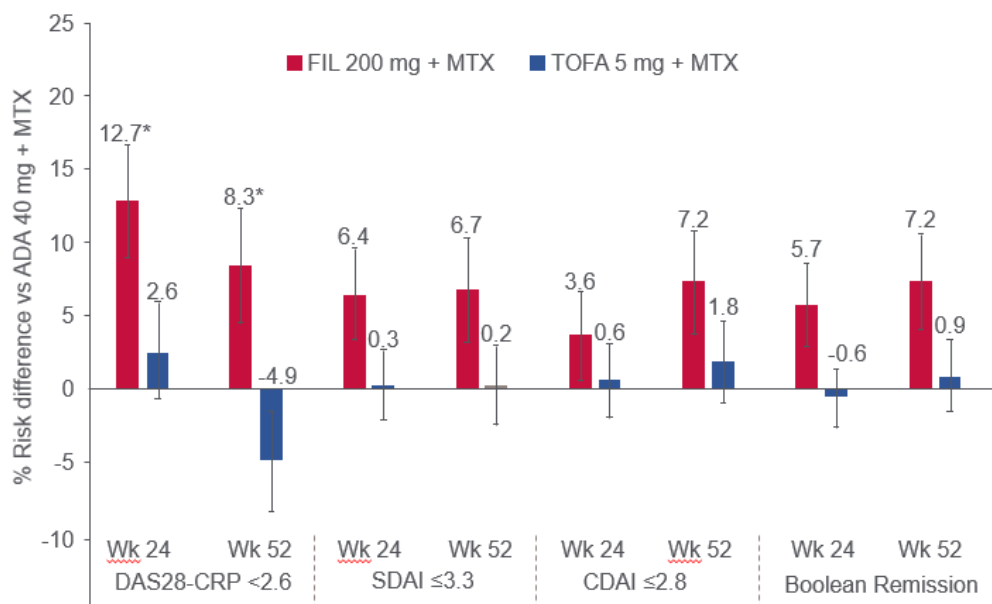
Av dessa resultat drar företaget slutsatsen att behandling med filgotinib i kombination med metotrexat ger relativt bättre behandlingseffekt vid vecka 12, 24 och 52 jämfört med tofacitinib 5 mg i kombination med metotrexat.

Figur 1. ACR20/50/70 för filgotinib 200 mg + MTX vs. tofacitinib 5 mg + MTX, relativt adalimumab



*P<0.05.

Figur 2. Remission för filgotinib 200 mg + MTX vs. tofacitinib 5 mg + MTX, relativt adalimumab



*P<0.05.

3 Hälsoekonomi

Den hälsoekonomiska analysen består av en kostnadsjämförelse inom vilken Jyseleca jämförs med Rinvoq då Rinvoq var den JAK-hämmare som hade lägst fastställt AUP när företaget skickade in sin ansökan för Jyseleca. Företaget har emellertid även inkommit med kostnadsjämförelser mot Olumiant och Xeljanz.

I analysen jämförs läkemedelskostnaderna per år (365 dagar). Eftersom samtliga JAK-hämmare omfattas av sidoöverenskommelser, där de faktiska kostnaderna (kostnad efter återbäring) är belagda med sekretess, baseras företagens jämförelser på fastställda AUP.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse för Jyseleca. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnt bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet till Jyseleca utgörs av den JAK-hämmare som har lägst fastställt pris (AUP), vilket idag är Olumiant.

3.1 Kostnader

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Jyseleca

Kostnaden för en förpackning Jylesca uppgår enligt ansökt pris (AUP) till 9080,23 kronor, oavsett styrka (100 eller 200 mg). En förpackning innehåller 30 tabletter. Enligt rekommenderad daglig dos ska patienter inta 200 mg vilket betyder att kostnaden per dag uppgår till 302,67 kronor³.

Olumiant

Olumiant tillhandahålls i två styrkor (två och fyra mg) och två förpackningsstorlekar (28 respektive 98 tabletter). Varje styrka finns i två förpackningsstorlekar vilket innebär totalt fyra förpackningar. Företagets analys baseras på förpackningen som innehåller som innehåller 98 stycken tabletter om fyra mg vardera vilken enligt företaget kostar 29 887,63 kronor till fastställt pris (AUP). Enligt rekommenderad daglig dos ska patienter inta fyra mg vilket betyder att kostnaden per dag uppgår till 304,98 kronor⁴.

Rinvoq

Rinvoq tillhandahålls i en styrka (15 mg) men två förpackningsstorlekar, 28 respektive 98 tabletter. Företagets analys baseras på förpackningen som innehåller 98 tabletter vilken kostar 29 662,08 kronor med motiveringen att kostnaden per tablett är lägre för denna förpackning. Enligt rekommenderad daglig dos ska patienter inta 15 mg vilket betyder att kostnaden per dag uppgår till 302,67 kronor.

³ Rekommenderad daglig dos för patienter äldre än 74 år uppgår till 100 mg.

⁴ Rekommenderad daglig dos för patienter äldre än 74 år uppgår till 2 mg.

Xeljanz

Xeljanz tillhandahålls i tre styrkor fem, tio, och elva mg. Samtliga tre styrkor finns i två förpackningsstorlekar:

- 5 mg, 56 tabletter
- 5 mg, 180 tabletter
- 10 mg, 56 tabletter
- 10 mg, 112 tabletter
- 11 mg, 28 tabletter
- 11 mg, 90 tabletter

Företagets analys baseras på förpackningarna som innehåller 180 respektive 90 tabletter av styrkorna fem respektive elva mg. Dessa två förpackningar har samma fastställda pris (AUP), 27 346,92 kronor. Enligt rekommenderad daglig dos ska patienter antingen inta två tabletter om fem mg vardera eller en tablett om 11 mg vilket betyder att kostnaden per dag uppgår till 303,85 kronor

TLV:s bedömning: Eftersom priset för Olumiant har sänkts sedan företaget inkom med sin ansökan kommer TLV att justera för detta. Fastställt pris (AUP) för 98 tabletter om fyra mg vardera uppgår i dagsläget till 27 795,5 kronor. Detta betyder i sin tur att kostnaden per dag i enlighet med rekommenderad dos om fyra mg uppgår till 283,63 kronor för Olumiant.

4 Resultat

Företagets analys visar att årlig kostnad för behandling med Jyseleca till ansökt pris (AUP) uppgår till 110 476,1 kronor. Detta korresponderar med årlig behandlingkostnad för Rinvoq till fastställt pris (AUP) och är även i nivå med årlig behandlingkostnad för Xeljanz, se tabell 8. Det fastställda priset (AUP) för Olumiant har sänkts sedan företaget skickade in sin ansökan för Jyseleca; företagets siffror för Olumiant stämmer därför inte.

TLV:s resultat visar att till ansökt AUP är behandlingkostnaden för Jyseleca i nivå med Xeljanz och Rinvoq men högre än för Olumiant. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Jyseleca är behandlingkostnaden lägre jämfört med samtliga JAK-hämmare till deras fastställda priser (AUP), se tabell 9.

Företaget och TLV har beräknat kostnaderna per år genom att multiplicera kostnaden per dag med antal behandlingstillfällen under ett år vilket motsvarar antalet dagar på ett år (365).

Tabell 8. Företagets resultat, baserat på ansökt respektive fastställda AUP

| | Jyseleca | Olumiant | Rinvoq | Xeljanz |
|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Styrka | 100/200 mg | 2/4 mg | 15 mg | 5x2/11 mg |
| Antal i förpackning | 30 | 98 | 98 | 180/90 |
| Kostnad per förpackning (AUP) | 9 080,23 kr | 29 887,63 kr | 29 662,08 kr | 27 346,92 kr |
| Kostnad per dag (AUP) | 302,67 kr | 304,98 kr | 302,67 kr | 303,85 kr |
| Kostnad per år (AUP) | 110 476 kr | 111 316 kr | 110 476 kr | 110 907 kr |

Tabell 9. TLV:s resultat

| | Jyseleca | Olumiant | Rinvoq | Xeljanz |
|--|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Styrka | 100/200 mg | 2/4 mg | 15 mg | 5x2/11 mg |
| Antal i förpackning | 30 | 98 | 98 | 180/90 |
| Kostnad per förpackning (AUP) | 9 080,23 kr | 27 795,50 kr | 29 662,08 kr | 27 346,92 kr |
| Kostnad per förpackning (efter återbäring) | [-----] | Okänt | Okänt | Okänt |
| Kostnad per dag (AUP) | 302,67 kr | 283,63 kr | 302,67 kr | 303,85 kr |
| Kostnad per dag (efter återbäring) | [-----] | Okänt | Okänt | Okänt |
| Kostnad per år (AUP) | 110 476 kr | 103 524 kr | 110 476 kr | 110 907 kr |
| Kostnad per år (efter återbäring) | [-----] | Okänt | Okänt | Okänt |

De JAK-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna har en subventionsbegränsning som innebär att de endast subventioneras när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. För att utreda om Jyseleca bör ha samma begränsningstext som övriga JAK-hämmare har TLV jämfört läkemedelskostnaden, inklusive återbäring, för Jyseleca och den TNF-hämmaren som idag har lägst fastställt AUP, vilken är Hyrimoz⁵. Den årliga läkemedelskostnaden för Hyrimoz är cirka 18 000 kronor, till fastställt pris (AUP), vilket är lägre än läkemedelskostnaden för Jyseleca inklusive återbäring.

⁵ En förpackning innehållandes sex stycken injektionspennor om 40 mg vardera kostar till fastställt pris 4075,25 kronor.

4.1 Budgetpåverkan

[-----
-----]
-----]

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE, den engelska HTA myndigheten, rekommenderar att Jyseleca subventioneras för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som haft otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).

Jyseleca har ej utvärderats av NCPE eller SMC. Hos CADTH har Gilead haft en ansökan men den har dragits tillbaka.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan, i tabell 10, följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 10. Priser och subventionsstatus i andra länder

| Land | Valuta | Styrka | Ex-factory-pris | AIP | Subventioneras |
|--------------------|--------|--------|-----------------|-----|----------------|
| [Redacted content] | | | | | |

6 Regler och praxis

6.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 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

7 Sammanvägning

Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Jyseleca kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Jyseleca innehåller den aktiva substansen filgotinib som är en oral JAK1-hämmare. Vid hämning av JAK1 blockeras cytokiner involverade i inflammationsprocessen.

Baserat på verkningsmekanism, indikation och behandlingsriktlinjer, förväntas Jyseleca användas på samma sätt som de sedan tidigare godkända JAK-hämmarna Rinvoq (upadacitinib), Xeljanz (tofacitinib), och Olumiant (baricitinib) som ingår i läkemedelsförmånerna. Vid tidpunkten då företaget skickade in sin ansökan till TLV hade Rinvoq lägst fastställt AUP. Mot denna bakgrund anger företaget att Rinvoq 15 mg är relevant jämförelsealternativ till Jyseleca.

Det saknas direkt jämförande studier mellan JAK-hämmare. Företaget redovisar en matchad indirekt jämförelse (MAIC) mellan Jyseleca och Xeljanz samt en nätverksmetaanalys där samtliga godkända JAK-hämmare ingår. Med hänvisning till dessa analyser hävdar företaget att Jyseleca har jämförbar effekt med övriga JAK-hämmare inom förmånen.

Företagets hälsoekonomiska analys består av en kostnadsjämförelse på årsbasis där det ansökta priset för Jyseleca jämförs med fastställt pris (AUP) för Rinvoq. Företaget uppskattar en årlig läkemedelskostnad genom att först beräkna kostnaden per tablett för respektive läkemedel och därefter multiplicera detta värde med antal behandlingstillfällen under ett år. Rinvoq säljs i olika förpackningsstorlekar med olika pris och företaget har valt de förpackningarna med lägst pris per tablett. Läkemedelskostnaden för Jyseleca uppgår till cirka 110 476 kronor per patient per år vilket är i nivå med den årliga läkemedelskostnaden för Rinvoq.

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 Jyseleca inom läkemedelsförmånerna från den 1 april 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Jyseleca till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

TLV bedömer i likhet med företaget att en annan JAK-hämmare är kliniskt relevant jämförelsealternativ till Jyseleca. Rinvoq, Xeljanz och Olumiant har snarlik verkningsmekanism, samma beredningsform och bedöms vara avsedda för samma patientpopulation som Jyseleca. Olumiant är idag den JAK-hämmare som har lägst fastställt pris (AUP) och TLV bedömer därför att Olumiant är relevant jämförelsealternativ till Jyseleca. När Olumiant trädde in i förmånerna bedömdes kostnaden för användning av Olumiant som rimlig, utifrån ansökt pris. Därefter ingick företaget som marknadsför Olumiant en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring som innebär att de faktiska läkemedelskostnaderna för Olumiant minskar. Priset (fastställt AUP) ändrades dock inte till följd av sidoöverenskommelsen.

TLV bedömer att företagets indirekta jämförelser sammantaget visar att Jyseleca har jämförbar effekt med övriga JAK-hämmare. Eftersom effekten bedöms som jämförbar består TLV:s hälsoekonomiska analys av en kostnadsjämförelse. Denna analys visar att läkemedelskostnaderna för Jyseleca är högre än läkemedelskostnaderna för Olumiant, utifrån fastställt AUP för respektive läkemedel. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Jyseleca blir dock läkemedelskostnaderna för Jyseleca lägre än läkemedelskostnaderna baserat på fastställt AUP för Olumiant. TLV bedömer att kostnaden för användning av Jyseleca är rimlig.

TLV bedömer också att Jyseleca, liksom övriga JAK-hämmare i förmånerna, endast ska subventioneras när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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. Jyseleca subventioneras 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.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar," Stockholm, 2020.
- [2] European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, "Assessment report - Jyseleca (EMA/424374/2020)," 2020.
- [3] "Produktresumé Jyseleca," 2020.
- [4] Svensk Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit," 2020. [Online]. Available: <https://svenskreumatologi.se/srfs-riktlinjer/#>.
- [5] Singh J A, Kenneth S G, Bridges S L, et al., "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis," *Arthritis Care & Research*, 2016.
- [6] Smolen J, Landewé R, Bijlsma J et al., "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update," *Ann Rheum Dis*, 2020;79:685-699.
- [7] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al., "Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: FINCH 1 52-week results", [Abstract THU0198] *Ann Rheum Dis*, 2020;79:320-321.
- [8] ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02889796, "Filgotinib in combination with methotrexate in adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate (FINCH 1)", 2019; accessed September, 2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889796>.
- [9] ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02873936, "Filgotinib versus placebo in adults with active rheumatoid arthritis (RA) who have an inadequate response to biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug(s) (DMARDs) treatment (FINCH 2)", 2019, accessed September, 2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873936>.
- [10] ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02886728, "Filgotinib alone and in combination with methotrexate (MTX) in adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are naive to MTX therapy (FINCH 3)", 2019, accessed September, 2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886728>.
- [11] Westhovens R, Rigby W, Van der Heijde D, et al., "Efficacy and safety of filgotinib in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: FINCH 3 52-week results", [Abstract SAT0158] *Ann Rheum Dis*, 2020;79(Suppl 1):1019.
- [12] ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03025308, "Long term extension study to assess the safety and efficacy of filgotinib in adults with rheumatoid arthritis (FINCH 4)", 2020. Accessed September, 2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025308>.
- [13] Westhovens R, Taylor PC, Alten R, et al., "Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), An oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1)", *Ann Rheum Dis*, 2017;76(6):998-1008.
- [14] Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al., "Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2)", *Ann Rheum Dis*, 2017;76(6):1009-1019.
- [15] Kavanaugh A WR, Winthrop K, Lee S, et al., "Rheumatoid arthritis treatment with filgotinib: week 156 safety and efficacy data from a phase 2b open-label extension study", [Abstract 550 presented at acr/arp annual meeting; November, 2019; Atlanta, GA] *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
- [16] Gharaibeh M, Smith N, Jeyakumar S, et al., "Matching adjusted indirect comparison of filgotinib vs. tofacitinib in moderate-to-severe active rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate", [Abstract SAT0142] *Ann Rheum Dis*, 2020;79(Suppl 1):1009.

[17] Fleischmann R, Mysler E, Hall A, et al., "Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy)," Lancet, vol. 390, nr 10093, pp. 457-468, 2017.

[18] [-----

-----]

[19] [-----

-----]

[20] [-----

-----]

[21] [-----

-----]

Bilagor

8.1 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.