

Datum
2021-06-17**Vår beteckning**
3023/2020**SÖKANDE**Celgene AB
Torshamnsgatan 44
164 40 Kista**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Zeposia, hårda kapslar, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Celgene AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zeposia	Kapsel, hård	0,92 mg	Blistert, 28 kapslar	149175	11 831,00
Zeposia	Kapsel, hård	0,23 mg + 0,46 mg	Blistert, 4 kaps 0,23 mg + 3 kaps 0,46 mg	578804	2 958,00

UTREDNING I ÄRENDET

Zeposia, som innehåller substansen ozanimod, är ett läkemedel som används för att behandla vuxna med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Vid RRMS har patienten återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom, så kallade skov, följt av perioder med mildare eller inga symtom. Zeposia ges till patienter med aktiv sjukdom, vilket innebär att patienterna har skov eller att tecken på aktiv inflammation kan ses vid bilddiagnostik.

I två fas III-studier visades ozanimod vara effektiv när det gäller att minska antalet skov och inflammatorisk aktivitet hos patienter med RRMS. Biverkningarna för ozanimod som sågs i studierna liknar dem som ses med andra läkemedel mot MS som verkar på ett likartat sätt. Behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv sjukdom ingick i de kliniska studierna för Zeposia. Subgruppsanalyser av studieresultaten visade att effekten av Zeposia på dessa subgrupper stämde överens med effekten på den totala studiepopulationen.

RRMS karakteriseras utifrån inflammatorisk sjukdomsaktivitet som låg-måttlig eller högaktiv sjukdom. Tecken på hög aktivitet anses vara att det antingen finns kvarstående, signifikant inflammatorisk aktivitet som ses vid bilddiagnostik, eller täta skov trots behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel, eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten.

Patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med så kallad första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner (Rebif, Avonex, Plegridy, Betaferon och Extavia), Copaxone (glatiramer acetat), Tecfidera (dimetylfumarat) och Aubagio (teriflunomid).

Vid högaktiv RRMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet, så kallad andra linjens behandling. Andra linjens behandling utgörs av Tysabri (natalizumab), Gilenya (fingolimod), Mavenclad (kladribin), Lemtrada (alemtuzumab) och anti-CD20 monoklonala antikropparna Ocrevus (okrelizumab) och Mabthera och dess biosimilärer (rituximab). Användningen av Lemtrada bör dock endast övervägas om sjukdomen är högaktiv trots behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling eller om sjukdomen förvärras snabbt, med tanke på de ökade riskerna som föreligger vid denna behandling (allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall).

Företaget anger att Zeposia är ett behandlingsalternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Företaget anser att Tecfidera är relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation. Tecfidera är liksom Zeposia en tablettbehandling.

3023/2020

Företaget anger att Tecfidera, enligt svenska MS-registret, är det läkemedel som används mest i den patientpopulation där företaget menar att Zeposia bör användas.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Tecfidera. Företaget uppskattar att läkemedelskostnaden för Zeposia uppgår till cirka 160 000 kronor per patient och år till ansökt pris, medan läkemedelskostnaden för Tecfidera uppgår till cirka 140 000 kronor per patient och år (fastställt AUP).

Företaget har även föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet där Tecfidera eller Aubagio inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt. Företaget har avseende den begränsade patientgruppen kompletterat ansökan med tre hälsoekonomiska analyser jämförande Zeposia med Tysabri, Gilenya och Ocrevus. Enligt företagets resultat är Zeposia kostnadsbesparande jämfört med dessa tre behandlingsalternativ.

TLV har efterfrågat hälsoekonomiska analyser där Zeposia jämförs mot Aubagio, Extavia och Mabthera och dess biosimilarer men företaget har inte kommit in med någon av dessa analyser.

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.).

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

3023/2020

TLV gör följande bedömning

Zeposia (ozanimod) har i studier visats vara effektiv när det gäller att minska antalet skov och inflammatorisk aktivitet hos patienter med RRMS. TLV bedömer, i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), att behandlingseffekten av ozanimod är kliniskt relevant samt att dess säkerhetsprofil är godtagbar och överensstämmer med vad som förväntas av läkemedelsklassen.

Zeposia är ett behandlingsalternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Svårighetsgraden för RRMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen. TLV bedömer i likhet med tidigare utredningar, exempelvis Aubagio med dnr 4048/2015, att svårighetsgraden för RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.

Prövning av läkemedlets hela användningsområde

Patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. Tablettbehandling med Aubagio eller Tecfidera är det som i regel erbjuds först i svensk klinisk praxis.

Företagets val av jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation är Tecfidera. I omprövningen av subventionsbeslutet för Aubagio, dnr 4048/2015, bedömde TLV att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen för patienter med RRMS. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen, och anser därför, till skillnad från företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation.

Eftersom företaget inte kommit in med någon hälsoekonomisk analys jämförande Zeposia med Aubagio bedömer TLV att företaget inte har visat om kostnaderna för användning av Zeposia för hela läkemedlets användningsområde är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Prövning av en del av läkemedels användningsområde

Mot bakgrund av företagets föreslagna subventionsbegränsning har TLV även utrett om en del av läkemedlets användningsområde ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

Val av behandling vid RRMS baseras framför allt på sjukdomsaktivitet, effektivitet av behandlingen samt biverkningsprofil. Byte av behandling är aktuell vid terapivikt, det vill säga om patienten får skov trots pågående behandling, eller vid biverkningsproblematik. Subgruppsanalyser av resultat från kliniska studier visade att Zeposia har effekt på både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv RRMS. TLV bedömer att det är medicinskt rimligt att behandla med Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera, eller när dessa två alternativ inte är lämpliga och har därför utrett förutsättningar för en subventionsbegränsning till dessa patientgrupper.

Till patienter för vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, samt till patienter med terapivikt på någon av dessa två alternativ finns det endast, enligt företaget, behandlingsalternativ inom andra linjen. Företaget anser att flera behandlingsalternativ inom andra linjen kan bedömas som relevanta jämförelsealternativ till dessa patientgrupper. Till dessa räknas Tysabri, Gilenya och Ocrevus.

3023/2020

Vid tillfredsställande effekt med Aubagio eller Tecfidera men vid biverkningsproblematik eller vid kontraindikation övervägs dock, i svensk klinisk praxis, injektionsbehandling med ett interferonpreparat alternativt med Copaxone. Vid omprövningen av subventionsbeslut för samtliga betainterferoner och Copaxone, dnr 621/2014 och 623/2014, bedömde TLV att preparatens effekt på skovreduktion och sjukdomsprogression i huvudsak är likvärdiga. Extavia bedömdes då utgöra det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet av betainterferoner och Copaxone. TLV finner inte skäl att frånga den tidigare bedömningen och anser därför att Extavia utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia för de patienter där Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, det vill säga de patienter som inte tål Aubagio eller Tecfidera eller till vilka dessa är kontraindicerade.

Vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera, det vill säga att patienten får ett skov trots pågående behandling, är andra linjens behandling aktuell även vid RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Rituximab är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen och är den behandling som i svensk klinisk praxis i regel erbjuds först vid terapivikt på första linjens behandling. Rituximab är dessutom det behandlingsalternativ som har lägst läkemedelskostnad. TLV bedömer att MabThera och dess biosimilarer utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera.

Eftersom företaget har valt att inte redovisa någon hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Extavia eller Mabthera och dess biosimilarer bedömer TLV att företaget inte visat om kostnaderna för användning av Zeposia för delar av läkemedlets användningsområde är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Eftersom företaget inte kommit in med någon hälsoekonomisk analys jämförande Zeposia med relevanta jämförelsealternativ bedömer TLV sammantaget att företaget inte har visat om kostnaderna för användning av Zeposia för hela eller delar av läkemedlets användningsområde är rimliga och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man **överklagar**.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Staffan Bengtsson, Margareta Berglund Rödén, Elisabeth Wallenius, Inge Eriksson, Martin Henriksson, Gerd Lärufars, Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sara Massena. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Kristine Lukins och juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Sara Massena

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.