

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Xeljanz (tofacitinib)

Utvärderad indikation

Xeljanz är avsett för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit inklusive undergrupperna reumatoid faktorpositiv [RF+], reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlings svar vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD).

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller om fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Xeljanz
Aktiv substans	tofacitinib
ATC-kod	Lo4AA29
Beredningsform	Oral lösning
Företag	Pfizer AB
Typ av ansökan	Ansökan om ny beredningsform
Sista beslutsdag	2022-04-03
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit
Relevant jämförelsealternativ	RoActemra (tocilizumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka 2 000 patienter ¹
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----] kronor (AUP) år 2024

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xeljanz	1 mg/ml	240 ml	7 137,43	7 326,43

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Annika Bergman (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Robin Kahn, överläkare, Skånes universitetssjukhus. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2934/2021

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

¹ Baserat på en svensk populationsbaserad kohortstudie, Berthold *et al.* *Arthritis Research & Therapy*, vol. 21, pp 218, 2019.

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	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.

- Juvenil idiopatisk artrit (JIA) är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen hos barn. Juvenil psoriasisartrit är både en ledsjukdom och en hudsjukdom med symtom som liknar de som kännetecknar psoriasis. Symtomen kan visa sig med fläckar av fjällande hud som ofta sitter över armbågar, knän och hårbotten. Hudsjukdomen kan börja före eller efter att lederna drabbats.
- Den aktiva substansen i Xeljanz, tofacitimab, är en potent, selektiv hämmare av januskinas-familjen (JAK 1/2/3) som påverkar det immunologiska och inflammatoriska svaret vid JIA och juvenil psoriasisartrit.
- Xeljanz tabletter och depottabletter ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för flera olika indikationer. Denna begränsning innebär att läkemedlet endast subventioneras när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget ansöker om samma begränsning för Xeljanz oral lösning.
- Xeljanz oral lösning utgör en ny beredningsform och ges två gånger dagligen. Xeljanz oral lösning doseras med avseende på patientens vikt.
- Xeljanz, i kombination med metotrexat eller som monoterapi, är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit samt juvenil psoriasisartrit hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlingssvar vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD).
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Xeljanz oral lösning är RoActemra, eftersom läkemedlet används i störst utsträckning för den aktuella patientgruppen och ingår i läkemedelsförmånerna.
- En indirekt jämförelse visar att tofacitinib (Xeljanz) har jämförbar effekt som tocilizumab (RoActemra) för patienter med JIA och juvenil psoriasisartrit.
- TLV bedömer mot bakgrund av den indirekta jämförelsen att det är rimligt att utgå ifrån att effekten av behandling med Xeljanz är jämförbar med RoActemra för den utvärderade indikationen.
- Mot bakgrund av att Xeljanz bedöms ha jämförbar effekt med RoActemra har TLV utgått från en kostnadsjämförelse mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra intravenös infusion som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
- Xeljanz oral lösning har en behandlingkostnad som uppgår till mellan [----] och [----] kronor per patient och år. Motsvarande behandlingkostnad för RoActemra intravenös infusion är mellan 117 000 och 122 000 kronor per år.
- Kostnadsjämförelsen visar att behandlingkostnaden för Xeljanz oral lösning är lägre jämfört med behandlingkostnaden för RoActemra intravenös infusion.

- Utifrån behandlingsrekommendationer är Xeljanz en läkemedelsbehandling för patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget har inte ansökt om generell subvention och kommit in med underlag för hela patientpopulationen. TLV har därför inte utvärderat kostnaden för behandling med Xeljanz i förhållande till TNF-hämmare med indikation JIA eller juvenil idiopatisk artrit. TLV bedömer därför att subventionen av Xeljanz ska begränsas till patienter där 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 begränsning och villkor. 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.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
3.2	Kostnadsjämförelse.....	13
3.3	Budgetpåverkan.....	13
3.4	Samlad bedömning av resultaten	14
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	15
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	15
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	15
5	Regler och praxis.....	15
5.1	Den etiska plattformen	15
5.2	Författningstext m.m.	15
6	Sammanvägning.....	16
7	Referenser.....	17
Bilagor	18	
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	18

1 Bakgrund

Xeljanz finns tillgängligt som tabletter i styrkorna 5 och 10 mg samt depottabletter i styrkan 11 mg. Xeljanz 5 och 10 mg är avsedd för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och måttlig till svår ulcerös kolit. Xeljanz 11 mg depottabletter är avsedd för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit och psoriasisartrit. Både tabletter och depottabletter subventioneras endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Sedan augusti 2021 har Xeljanz 5 och 10 mg fått en utökad godkänd indikation till en pediatrik population för behandling av juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlingssvar vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika. I samband med godkännandet av den utökade indikationen för Xeljanz tabletter 5 och 10 mg lanserades en ny formulering, oral lösning, vilken endast har barnindikationen. Denna ansökan avser Xeljanz i beredningsformen oral lösning för en utökad indikation.

Företaget och regionerna har den 1 oktober 2020 tecknat en sidoöverenskommelse som gäller fram till och med den 30 september 2022. Sidoöverenskommelsen, som omfattar all försäljning av Xeljanz inom läkemedelsförmånerna, medför att kostnaden för användning av Xeljanz minskar.

2 Medicinskt underlag

2.1 Juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från behandlingsöversikten avseende barnreumatism på internetmedicin.se (reviderad 2021–07) [1].

Juvenil idiopatisk artrit (JIA) är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen hos barn. Incidensen i de nordiska länderna är ca 15/100 000 barn/år. Definitionsmässigt ska JIA ha debuterat före 16 års ålder och ledinflammationen varat i mer än sex veckor samt att andra sjukdomar som kan ge ledinflammation har uteslutits, det vill säga att orsaken är okänd. För att ställa korrekt diagnos behöver kortvarig artrit i efterföljandet till en virusinfektion eller en bakteriell infektion uteslutas. Att ställa diagnosen JIA baseras därför på att barnet har artrit, att den är långvarig samt att andra sjukdomar har uteslutits. En patient med en inflammatorisk ledsjukdom kan ha gångsvårigheter och svårigheter med att använda armar och händer. Det är även vanligt att barn med någon form av reumatisk sjukdom inte växer som de ska.

Oligoartrit är den vanligaste formen och innebär att högst fyra leder varit inflammerade under det första halvåret efter debut. Om antalet inflammerade leder blir fler än fyra efter det första halvåret kallas sjukdomen för utvidgad oligoartikulär JIA, annars persisterande oligoartikulär JIA. Den oligoartikulära formen utgör cirka 50 procent av alla fall med JIA. Vid oligoartrit är det vanligen enstaka stora leder som drabbas, knäleden är vanligast.

Polyartikulär artrit karakteriseras av att fem eller fler leder påverkas under det första halvåret efter sjukdomsdebut, oftast både stora och små leder. Det är skillnad på reumatoid faktor (RF)-positiv respektive -negativ form. Barn och tonåringar med JIA är RF-positiva endast i cirka 1–3 procent av fallen och deras sjukdom betecknas som en aggressiv form av barnreumatism med ökad risk för leddestruktion.

Juvenil psoriasisartrit som är en hudsjukdom kan debutera lång tid efter ledinflammationerna. Typiska tecken är att ett finger (eller tå) är spolformat svullet förbi ledområdet, så kallad daktylit, eller nagelförändringar, framför allt nagelgroppar. Förekomst av psoriasis hos nära släktingar hör också till diagnoskriterierna.

Entesit-relaterad JIA utgör en undergrupp som bland annat omfattar de barn som utvecklar sakroilit, precis som vid ankyloserande spondylit hos vuxna, och är relativt ovanlig hos barn. När en sådan sjukdomsbild debuterar i barnaåren är det vanligast med ledinflammation i en eller flera stora leder hos en pojke med debut efter sex års ålder. Entesit är vanligt i den här gruppen och innebär inflammation där sena eller muskel fäster in mot ben, oftast patellarsena, hälsena eller trampdyna. Det finns en stark koppling till HLA-B27 och ärftlighet är inte ovanlig.

Den systemiska formen av JIA skiljer sig från de övriga och drabbar högst 10 procent av alla barn med JIA. Denna typ av JIA ingår inte i indikationen för Xeljanz.

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Xeljanz är tofacitinib. Den utökade indikationen för behandling av juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit godkändes centralt av EMA den 18 augusti 2021. Godkännandet avser Xeljanz tabletter 5 och 10 mg samt den nya beredningsformen oral lösning.

2.2.1 Indikation

Denna ansökan avser den följande utökade indikationen. Tofacitinib är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (reumatoid faktorpositiv [RF+] eller reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit) samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlings svar vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD).

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller om fortsatt behandling med MTX är olämplig.

2.2.2 Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK)-familjen som framför allt hämmar JAK1, JAK2 och JAK3 samt i mindre utsträckning TyK2. I humana celler hämmar tofacitinib främst signaleringen från heterodimera cytokinreceptorer som associerar med JAK3 och/eller JAK1, med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2. Hämmningen av JAK1 och JAK3 av tofacitinib försvagar signalerna från interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) och typ I- och II-interferon, vilket leder till modulering av det immunologiska och inflammatoriska svaret.

2.2.3 Dosering/administrering

Tofacitinib oral lösning ska administreras med hjälp av den medföljande flaskadaptorn som ska tryckas in i flaskhalsen och den orala doseringssprutan. Läkemedlet ges peroralt, med eller utan mat. Tofacitinib kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX).

Rekommenderad dos till patienter från 2 års ålder är baserad på följande viktkategorier i tabell 1.

Tabell 1 Dosering för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA från två års ålder

Kroppsvikt (kg)	Behandlingsschema
10- < 20	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20- < 40	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
≥ 40	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen

Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med tofacitinib 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan gå över till tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Patienter som väger mindre än 40 kg kan inte byta från tofacitinib oral lösning till tabletter.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

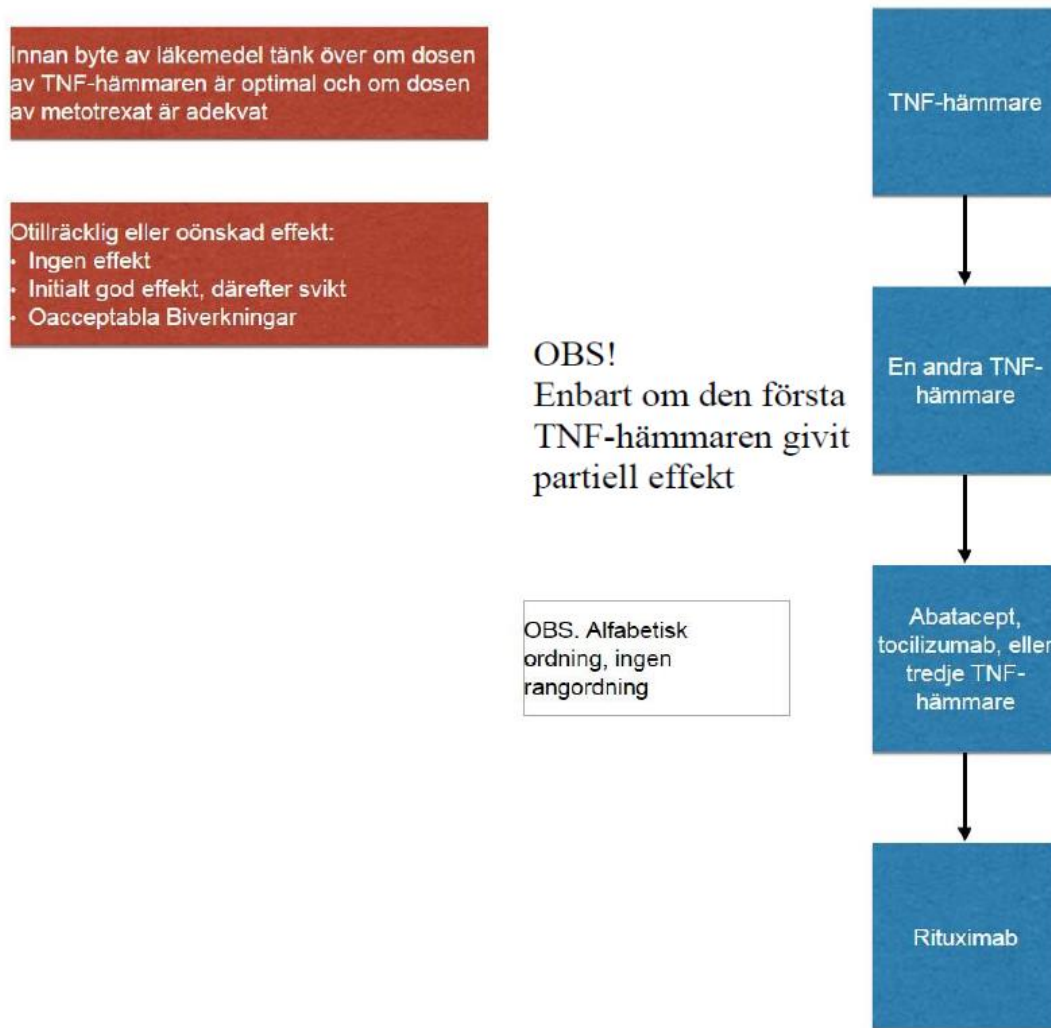
Nedanstående text är hämtad från behandlingsrekommendationer, ”Farmakologisk behandling av juvenil idiopatisk artrit (JIA)” från 2022, framtagna av Svensk barnreumatologisk förening och Svenska barnläkarföreningen [2]. Riktlinjerna avser att ge råd kring behandlingsval vid juvenil idiopatisk artrit (JIA) och riktar sig i första hand till barnläkare som arbetar med barnreumatologi.

Biologiska läkemedel riktade mot proinflammatoriska cytokiner har revolutionerat behandlingen av artritsjukdomarna. I Sverige har de funnits tillgängliga för JIA sedan 1999 då TNF-hämmaren etanercept introducerades. Därefter har andra cytokinhämmare riktade mot t.ex. TNF, IL-1 och IL-6 samt antikroppar och fusionsproteiner riktade mot B- och T-celler blivit tillgängliga för behandling av artritsjukdom. De biologiska läkemedel som har indikation för JIA är abatacept (T-cellshämmare), adalimumab (TNF-hämmare), etanercept (TNF-hämmare), golimumab (TNF-hämmare), tocilizumab (IL-6-hämmare). IL-1-hämmare (anakinra och kanakinumab) finns indicerat för systemisk JIA. Rituximab har inte en godkänd indikation för JIA. Enligt riktlinjerna är rituximab endast aktuellt för patienter som har prövat flera TNF-hämmare, abatacept och IL-6-hämmare.

Ett biologiskt läkemedel vid artritsjukdom är aktuellt när metotrexat subkutant inte har effekt eller där biverkningar av metotrexat inte är acceptabla. I första hand används en TNF-hämmare. De biologiska läkemedlen har alla en ungefärlig motsvarande effekt [3]. Omkring en tredjedel har god effekt, en tredjedel har en måttlig och en tredjedel har en otillräcklig effekt.

Internationellt diskuterar experter att behandling bör ske till remission av sjukdomen inom tre månader, samtidigt är det välkänt att det är svårt att nå full remission även med tillägg av ett biologiskt läkemedel. Målet bör snarare vara en tydlig förbättring inom tre månader med kunskapen om att ytterligare förbättring kan komma inom de närmaste månaderna. Om effekten är låg efter tre månader bör byte till ett annat biologiskt läkemedel övervägas. Det är viktigt att göra förändringar i samråd med patienten och vara medveten om att det inte alltid går att nå full remission. Om den första TNF-hämmaren ger partiell effekt, bör en annan TNF-hämmare prövas. Om en TNF-hämmare inte har givit någon effekt alls inom de första tre månaderna rekommenderas byte till ett biologiskt läkemedel med en annan verkningsmekanism. Se figur 1 nedan för rekommenderad behandlingstrappa.

Kunskap och erfarenhet av behandling med JAK-hämmare till barn och tonåringar är begränsad. Arbetsgruppen rekommenderar att barnet/tonåringen åtminstone ska ha provat behandling med två olika TNF-hämmare och anti-IL6-hämmare alternativt abatacept innan behandling med tofacitinib kan övervägas.



Figur 1. Sammanfattande riktlinjer för biologisk behandling av JIA, alla undergrupper utom systemisk form. Målet är att det inte ska gå mer än tre månader innan byte av biologiskt läkemedel vid uppenbart dålig effekt.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till Xeljanz oral lösning är Xeljanz tabletter. Företaget uppger att den orala lösningen främst är avsedd att användas till barn som har svårt att svälja tabletter.

TLV:s diskussion

Xeljanz oral lösning doseras med avseende på patientens vikt. Utifrån doseringsangivelser från produktresumén ska patienter som väger mindre än 40 kg inte använda Xeljanz tabletter. Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med Xeljanz 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan gå över till Xeljanz 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Barn som väger minst 40 kg och kan inta tabletter antas använda dessa. Tabletter i styrkan 5 mg kan vid behov delas eller krossas i anslutning till intaget.

Enligt behandlingsriktlinjer framtagna av Svensk barnreumatologisk förening och Svenska barnläkarföreningen är biologiskt läkemedel aktuellt när metotrexat inte har effekt eller där biverkningar av metotrexat inte är acceptabla. Av de biologiska läkemedlen används i första hand en TNF-hämmare. Om den första TNF-hämmaren ger partiell effekt, bör en annan TNF-hämmare provas. Om en TNF-hämmare inte har givit någon effekt alls inom de första tre månaderna rekommenderas byte till ett biologiskt läkemedel med en annan verkningsmekanism. Utöver TNF är abatacept och tocilizumab möjliga alternativ för biologisk behandling. Enligt

Socialstyrelsens databas för läkemedelsstatistik förskrivs dessa läkemedel till barn men abatacept endast i begränsad utsträckning [4].

Behandlingsriktlinjerna anger även att med tillkomst av JAK-hämmare har vi fått läkemedel med ett nytt angreppssätt för behandling av inflammatoriska sjukdomar. Erfarenheten vid användning till barn och tonåringar är ännu mycket begränsad. Xeljanz är den första JAK-hämmaren som fått indikationen JIA och företaget ansöker om subvention efter TNF.

TLV:s kliniska expert anger att TNF-hämmare är förstahandsval vid behandlingssvikt på konventionell DMARD (cDMARDs). Vid svikt på den första TNF-hämmaren är rekommendationen att byta preparat, men med samma verkningsmekanism. Om patienten även sviktar på denna behandling ska byte göras till annat biologiskt preparat. Vilket preparat som ska användas är inte entydigt, men oftast sker byte till IL6-hämmaren tocilizumab (RoActemra). Experterna anger även att JAK-hämmare kommer in som behandlingsalternativ vid svikt eller intolerans av TNF-hämmare och IL6-receptorblockerare. Företaget anger att huruvida förskrivare i dagsläget även vill pröva IL6-receptorblockerare före JAK-hämmare är en fråga att ta ställning till i kliniken.

RoActemra används för barn från 2 års ålder med aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA). RoActemra är ett biologiskt preparat bestående av stora proteinmolekyler och administreras intravenöst via dropp eller genom injektion beroende på barnets ålder. RoActemra intravenös infusion ges till barn under 12 år och till barn och ungdomar över 12 år ges RoActemra som en subkutan injektion med injektionspenna.

TLV:s bedömning: Befintliga behandlingsriktlinjer beskriver att för patienter som sviktar på behandling med TNF-hämmare sker oftast byte till en IL-6 hämmare. Statistik från Socialstyrelsens databas för läkemedelsstatistik visar att den IL-6 hämmare som idag främst används till barn är tocilizumab (RoActemra). TLV:s anlitade kliniska expert instämmer i att oftast sker byte till RoActemra om patienten sviktat på behandling med TNF-hämmare.

TLV bedömer att patienter som är aktuella för behandling med Xeljanz oral lösning är barn som väger mindre än 40 kg. Dessa barn får idag framför allt behandling med RoActemra i beredningsformen intravenös infusion. TLV bedömer att RoActemra intravenös infusion är relevant jämförelsealternativ.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekten av tofacitinib hos barn med juvenil idiopatisk artrit har utvärderats i jämförelse med placebo i en klinisk fas III studie [5], sammanfattas nedan, se Tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
A3921104 Ruperto et al 2021 [5]	Fas III studie. Öppen insättningsfas följt av en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas	Placebo (del två av studien)	225 patienter 2-18 år med polyartikulär JIA (82%), psoriasisartrit (9%) eller entesitrelaterad artrit (9%). 173 patienter ingick i den placebokontrollerade fasen.	<i>Primärt effektmått:</i> Statistiskt signifikant skillnad i förekomst av skov (disease flare) jämfört med placebo efter 26 veckor <i>Sekundära effektmått:</i> Statistiskt signifikant bättre effekt (JIA/ACR 30/50/70)* för tofacitinib jämfört med placebo.

* JIA/ACR (American College of Rheumatology) är ett mått för att bedöma svårighetsgraden av juvenil idiopatisk artrit i sex delar: övergripande sjukdomsaktivitet; övergripande välbefinnande; antal leder med aktiv artrit; antal leder med rörelsebegränsning CHAQ-DI; erytrocytsedimentationshastighet.

Metod

A3921104 var en tvådelad klinisk fas III studie utförd på 64 olika kliniker i 14 olika länder. Första delen var en 18 veckors öppen insättningsfas där alla patienter behandlades med tofacitinib under som mest 18 veckor. Därefter följdes en 26 veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, utsättningsfas med 173 patienter. Syftet med studien var att utvärdera effekt och säkerhet av behandling med tofacitinib för patienter 2–18 år med JIA, psoriasisartrit eller entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till tofacitinib eller placebo (1:1). Tofacitinib eller placebo togs antingen som en tablett (5 mg) eller som en oral lösning (1 mg/ml) två gånger dagligen baserat på patientens kroppsvikt. Patienter som vägde mindre än 50 kg erhöll oral lösning mellan 2–4 mg två gånger dagligen och patienter som vägde minst 50 kg behandlades med 5 mg tabletter eller 5 mg oral lösning två gånger dagligen. Samtidig behandling med NSAID, metotrexat eller orala glukokortikoider var tillåtet under studieperioden.

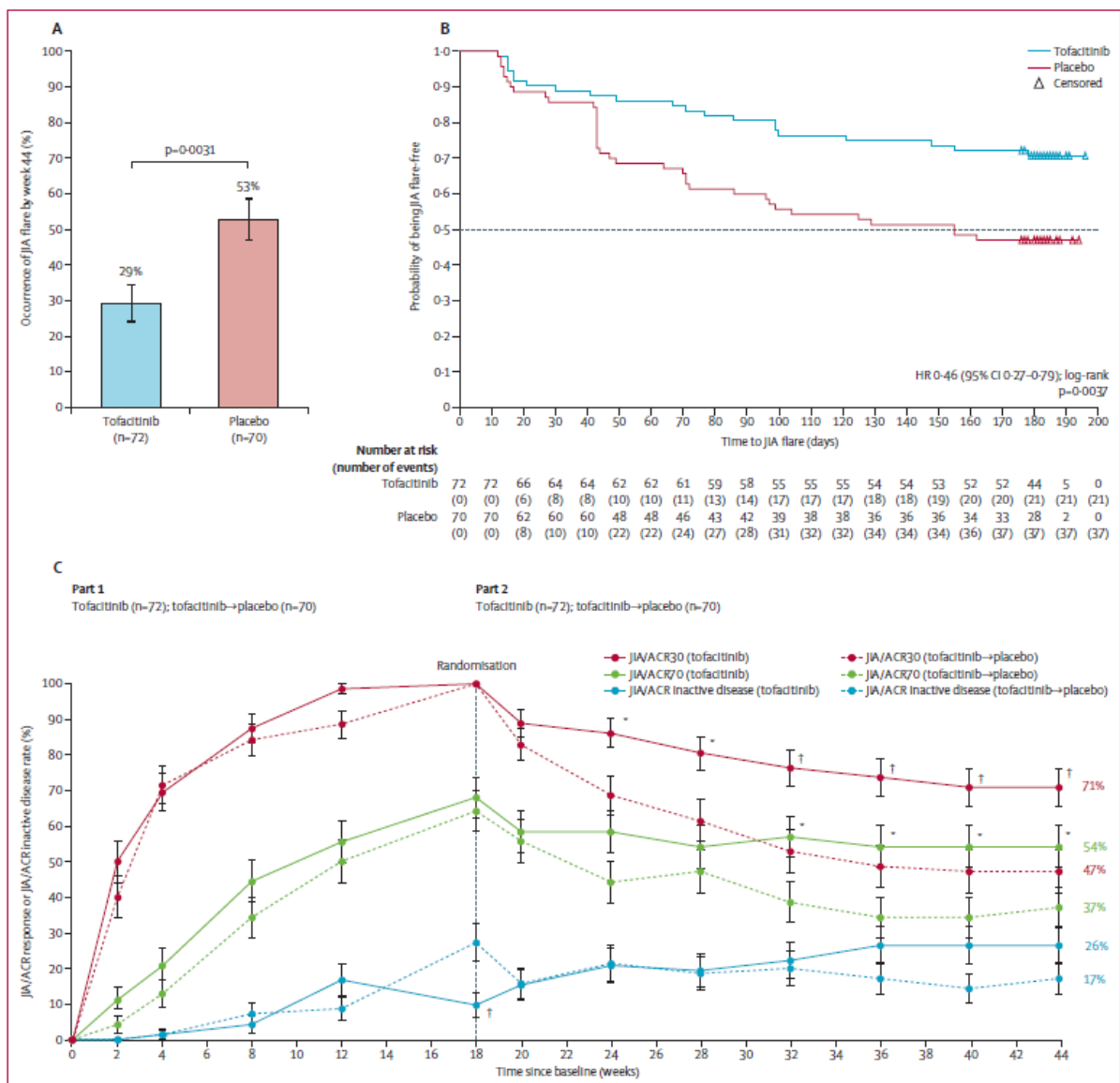
Det primära effektmåttet var förekomst av sjukdomsrelaterade skov och utvärderades i del 2 av studien. Skov definierades som 30 procent eller större försämring av minst tre av sex kriterier i JIA/ACR². Sekundära effektmått utvärderades under hela studien. De viktigaste sekundära effektmåtten var respons av JIA/ACR 30, JIA/ACR 50, JIA/ACR 70 och genomsnittlig förändring från baslinjen i CHAQ-DI³ vid vecka 44. Respons av JIA/ACR 30, 50 och 70 definierades som förbättring av minst tre utav sex kriterier med minst 30, 50 och 70 procent utan att mer än ett kriterium försämrades med mer än 30 procent.

Resultat

Studien visade i sitt primära effektmått att förekomsten av skov hos patienter som behandlades med tofacitinib var signifikant lägre (29 procent; N=21/72) efter 26 veckor än hos patienter som behandlades med placebo (53 procent; N=37/70), med en hasardkvot på 0,46 (95% KI 0,27–0,79; p=0,0031). För de sekundära effektmåtten visar studien att JIA/ACR 30 respons var statistiskt signifikant högre från vecka 24 och JIA/ACR 70 respons var statistiskt signifikant högre från vecka 32 för tofacitinib jämfört med placebo. Se figur 2 nedan för en sammanställning av resultat från studien.

² JIA/ACR (American College of Rheumatology) är ett mått för att bedöma svårighetsgraden av juvenil idiopatisk artrit i sex delar: Läkarens utvärdering av övergripande sjukdomsaktivitet; Patientens eller förälders bedömning av övergripande välbefinnande; Antal leder med aktiv artrit; Antal leder med rörelsebegränsning; CHAQ-DI; Erytrocytsedimentationshastighet.

³ CHAQ-DI, Childhood health assessment questionnaire- disability index. Ett mått på funktionsförmågan hos barn med aktiv sjukdom.



Figur 2. Sammanfattning av resultat från den kliniska studien (A) Förekomst av skov vid vecka 44 (26 veckor placebokontrollerad del, primärt effektmått) (B) Tid till skov (C) JIA/ACR 30/70 respons.

Biverkningar

Biverkningar rapporteras för 78 procent av patienterna i den kliniska studien A3921104. De flesta behandlingsrelaterade biverkningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad och allvarliga biverkningar rapporterades för 5 patienter (2,2 procent). 25 patienter (18,7 procent) avbröt studien på grund av biverkningar. Det var inga skillnader mellan tofacitinib och placebo under den dubbelblinda perioden. De vanligaste biverkningarna som rapporterats var kräkningar (10,0 procent), nasofaryngit⁴ (11,6 procent), övre luftvägsinfektion (25,9 procent), JIA (10,8 procent) och huvudvärk (12,4 procent). EMA sammanfattar att biverkningarna som ses hos JIA-patienter i det kliniska utvecklingsprogrammet överensstämde i typ och frekvens med de som sågs hos vuxna RA-patienter, med undantag för vissa infektioner (influensa, faryngit, sinuit, virusinfektion) och gastrointestinala eller allmänna symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, pyrexia, huvudvärk, hosta), vilka var vanligare i den pediatrika JIA-populationen.

⁴ Inflammation i näsa och svalg.

TLV:s diskussion

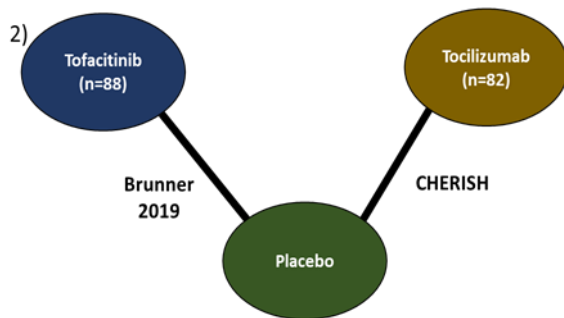
EMA sammanfattar i EPAR att resultaten från den kliniska studien A3921104 visar en statistiskt och kliniskt relevant effekt för tofacitinib på primära och sekundära effektmått [5]. Effekten vid JIA visades hos patienter med aktiv polyartikulär JIA inklusive subgrupperna reumatoid faktorpositiv [RF+], reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit samt hos patienter med juvenil psoriasisartrit. Effekten sågs hos patienter som fick tofacitinib som monoterapi eller samtidigt med cDMARD. Det finns dock begränsat med data avseende långtidseffekten av behandling med tofacitinib.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av tofacitinib är bättre i jämförelse med placebo vid behandling av juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit hos barn avseende det primära effektmåttet förekomsten av sjukdomsrelaterade skov.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan tofacitinib och det relevanta jämförelsealternativet RoActemra (tocilizumab).

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en Bucheranalys. En systematisk litteraturgenomgång genomfördes för att identifiera relevanta studier till analysen. Två studier identifierades, den kliniska fas III studien för tofacitinib (A3921104) beskriven ovan samt en klinisk fas III studie (CHERISH) som utvärderat effekt och säkerhet för tocilizumab jämfört med placebo [5, 7].



Figur 3. Översikt av Bucheranalysen av jämförelsen mellan tofacitinib och tocilizumab.

Det primära effektmåttet i studierna, förekomst av sjukdomsrelaterade skov, användes i den indirekta jämförelsen. Även de sekundära effektmåtten respons av JIA/ACR 30, JIA/ACR 50, JIA/ACR 70 och JIA/ACR 90 har använts i Bucheranalysen.

Grundläggande patientkaraktäristika var generellt jämförbara mellan studierna. Genomsnittsåldern låg mellan 10,8 och 11,9 år. En majoritet av barnen var flickor i studierna, 75 procent i tocilizumab-studien och 77 procent i tofacitinib-studien. Ungefär en tredjedel av patienterna i studierna hade tidigare behandlats med ett biologiskt läkemedel (bDMARD). Patienter som inkluderades i studien för tofacitinib behövde ha haft en aktiv sjukdom i minst sex veckor innan screening, ha minst 5 aktiva leder samt visat en tidigare otillräcklig respons eller varit intoleranta för minst 1 DMARD. Patienter som inkluderades i studien för tocilizumab behövde ha haft sjukdomsduration i minst 6 månader innan inklusion, ha minst 5 aktiva leder samt visat en tidigare otillräcklig respons eller varit intoleranta för metotrexat. Båda studierna var utförda på olika platser i Europa, Australien, Nordamerika, Sydamerika och Ryssland.

I analysen av sjukdomsrelaterade skov användes en non-responder imputation (NRI) för att imputera saknade data. Detta innebär att patienter som avbröt studien eller för vilka effekt-

måttet inte kunde beräknas ansågs ha haft ett skov i tocilizumabstudien. För tofacitinib-studien användes en liknande metod för patienter som hoppade av studien, med undantag för en subgrupp patienter som hade bibehållit JIA ACR-inaktiv sjukdom i minst 24 veckor som inte ansågs ha ett sjukdomsrelaterat skov. Företaget anger att denna skillnad endast påverkade en minoritet av patienterna och inte utgör en viktig källa till heterogenitet.

Resultat

Resultaten från den indirekta jämförelsen visade inga statistiskt signifikanta skillnader avseende förekomst av sjukdomsrelaterade skov mellan tofacitinib och tocilizumab. Risken för skov var liknande för båda preparaten (se figur 4 nedan som även inkluderar jämförelsen mot adalimumab).

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Forestdiagram med riskkvoter avseende förekomst av sjukdomsrelaterade skov.

Avseende riskkvoter baserade på effektmåtten ACR Pedi 30, 50, 70 och 90 visades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan tofacitinib och tocilizumab (se figur 5 nedan som även inkluderar jämförelsen mot adalimumab).

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Forestdiagram med riskkvoter avseende ACR 30, 50, 70 och 90.

TLV:s diskussion

Då direkt jämförande studier saknas så baseras TLV:s bedömning på den Bucheranalys företaget kommit in med. I den primära analysen visar Xeljanz och RoActemra statistiskt signifikanta resultat avseende förekomst av sjukdomsrelaterade skov och respons avseende JIA/ACR jämfört med placebo. Däremot visar analysen inte på någon signifikant skillnad mellan de två läkemedlen.

Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. TLV bedömer att de ingående studierna är jämförbara när det gäller studiedesign och patientkaraktäristika. Båda studierna inkluderade en öppen inledningsfas (16–18 veckor) följt av en placebokontrollerad randomiserad utsättningsfas (24–32 veckor) och en efterföljande öppen förlängningsfas.

Det finns skillnader i de ingående studierna i Bucheranalysen, vilket kan påverka resultaten. Samtidig behandling av metotrexat (MTX) skiljde sig åt, 65 procent av patienterna i tofacitinibstudien och 80 procent av patienterna i tocilizumabstudien behandlades med MTX. Studierna inkluderar ett relativt litet antal patienter, mellan 142 till 163 patienter, och patientpopulationen som ingick i den indirekta jämförelsen bestod av de som redan hade uppnått ett svar på aktiv behandling under den öppna inledningsfasen.

TLV:s bedömning: Utifrån företagens indirekta jämförelse bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Xeljanz (tofacitinib) och RoActemra (tocilizumab) är jämförbar hos barn med juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit.

3 Hälsoekonomi

Företaget har i sin ansökan jämfört Xeljanz oral lösning med Xeljanz tabletter. TLV bedömer att RoActemra intravenös infusion är relevant jämförelsealternativ för barn som är aktuella för behandling med Xeljanz oral lösning. Företaget inkom efter förfrågan från TLV med en kostnadsminimeringsanalys där Xeljanz orala lösning jämförs med RoActemra intravenös infusion. I företagets analys inkluderas kostnader för läkemedel, administrationskostnader samt produktionsbortfall.

TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra. Mot bakgrund av detta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra intravenös infusion som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering/administrering

Xeljanz

För en patient som väger 10- <20 kg doseras Xeljanz med 3,2 mg (ml) per kg, två gånger per dag (totalt 6,4 mg/ml per dag). Doseringen för en patient som väger mellan 20- <40 kg är 4 mg (ml) två gånger per dag (totalt 8 mg (ml) per dag).

Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med Xeljanz 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan gå över till Xeljanz 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen.

RoActemra

För en patient som väger under 30 kg administreras RoActemra koncentrat till infusionsvätska med 10 mg/kg var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion). För en patient som väger över 30 kg administreras RoActemra koncentrat till infusionsvätska med 8 mg/kg var fjärde vecka. Patienterna får därmed 13 infusioner per år.

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Xeljanz

Ansökt pris för Xeljanz oral lösning är 7 326,43 kronor (AUP) för en förpackning med 240 ml i styrkan 1 mg/ml. Det finns en sidoöverenskommelse för Xeljanz, vilken också innefattar den orala lösningen. Kostnad efter återbäring (KEÅ) för den orala lösningen är [----] kronor.

Tabell 3 Läkemedelskostnad för Xeljanz oral lösning

Produkt	Form	Styrka	Förp. strl.	AUP	KEÅ
Xeljanz	Oral lösning	1 mg/ml	240 ml	7 326,43 kr	[----] kr

För Xeljanz oral lösning är priset per ml är 30,53 kronor (AUP) och [----] kronor (KEÅ). Den årliga kostnaden för en patient som väger 10-<20 kg är därmed 71 310,59 kronor (AUP) och [----] kronor (KEÅ). För en patient som väger 20- <40 kg är den årliga kostnaden 89 138,23 kronor (AUP) och [----] kronor (KEÅ).

Tabell 4 Läkemedelskostnad per år för Xeljanz

	Xeljanz 10-<20 kg	Xeljanz 20-<40 kg
Dosering	3,2 mg (3,2ml) 2ggr per dag	4,0 mg (4,0 ml) 2ggr per dag
ml (mg) per dag	6,4	8,0
Pris per ml (AUP)	30,53 kr	30,53 kr
Kostnad per dag (AUP)	195,37 kr	244,21 kr
Pris per ml (KEÅ)	[----] kr	[----] kr
Kostnad per dag (KEÅ)	[----] kr	[----] kr
Läkemedelskostnad per år (AUP)	71 310,59 kr	89 138,23 kr
Läkemedelskostnad per år (KEÅ)	[----] kr	[----] kr

Jämförelsealternativet RoActemra

RoActemra administreras som intravenös infusion till patienter under 12 år. Priset för RoActemra koncentrat till infusionsvätska är 7 760, 51 kronor (fastställt AUP) för beredningsformen 20 mg/ml (flaska 1 x 20 ml) för 20 stycken.

Tabell 5 Läkemedelskostnad för RoActemra intravenös infusion

Produkt	Form	Styrka	Förp. strl	Antal	AUP
RoActemra	Koncentrat till infusion	20 mg/ml	Injektionsflaska, 1x20 ml	20	7 760,51 kr

Den årliga läkemedelskostnaden för en patient som väger <30 kg är 75 665,85 kronor (fastställt AUP). För en patient som väger >30 kg är den årliga kostnaden 80 710,24 (fastställt AUP) för intravenös infusion.

Tabell 6 Läkemedelskostnad per år för RoActemra

	RoActemra Koncentrat till infusion <30 kg	RoActemra Koncentrat till infusion >30 kg
Dosering	10 mg/kg var 4:e vecka	8 mg/kg var 4:e vecka
Vikt	30 kg	40 kg
mg per infusion	300 mg	320 mg
Pris per mg (AUP)	19,40 kr	19,40 kr
Kostnad per infusion (AUP)	5 820,45	6 208,48 kr
Antal infusioner per år	13	13
Läkemedelskostnad per år (AUP)	75 665,85 kr	80 710,24 kr

3.1.3 Resursutnyttjande

För RoActemra intravenös infusion tillkommer en kostnad för att administrera infusionen. Infusionen tar 60 minuter och patienten bör övervakas i 60 minuter efter infusionen. Företaget använder en enhetskostnad på 3 211 kronor per administration. Denna kostnad är hämtad från "sjukvårdande behandling 30–120 minuter vid reumatologienheten" [8].

Årlig kostnad för intravenös administration av RoActemra för 13 infusioner per år beräknas till 41 743 kronor.

3.2 Kostnadsjämförelse

Tabell 7 Kostnadsjämförelse mellan Xeljanz och RoActemra

	Xeljanz 10-<20 kg	Xeljanz 20-<40 kg	RoActemra <30 kg Infusion	RoActemra >30 kg Infusion
Läkemedelskostnad per år (AUP)	71 310,59 kr	89 138,23 kr	75 665,85 kr	80 710,24 kr
Läkemedelskostnad per år (KEÅ)	[----] kr	[----] kr	-	-
Administrationskostnad per år	-	-	41 743 kr	41 743 kr
Total behandlingst- kostnad per år (AUP)	71 310,59 kr	89 138,23 kr	117 408,85 kr	122 453,24 kr
Total behandlingst- kostnad per år (KEÅ)	[----] kr	[----] kr		

Kostnadsjämförelsen visar att läkemedelskostnaden för Xeljanz oral lösning är lägre ([----] kronor) för barn 10-<20 kg jämfört med RoActemra intravenös infusion <30 kg (75 666 kronor). För de barnen som väger 20- <40 kg är läkemedelskostnaden för Xeljanz också lägre ([----] kronor) jämfört med RoActemra > 30 kg (80 710 kronor). När kostnaden för administration av RoActemra inkluderas (41 743 kronor per år), är den totala behandlingstkostnaden för Xeljanz fortfarande lägre än den totala behandlingstkostnaden för RoActemra.

Sammantaget har Xeljanz oral lösning en lägre behandlingstkostnad per år jämfört med RoActemra intravenös infusion för den utvärderade patientpopulationen.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att den totala behandlingstkostnaden per år för Xeljanz oral lösning är lägre jämfört med den totala behandlingstkostnaden för RoActemra intravenös infusion.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att den fullskaliga användningen av oral lösning i den utökade indikationen uppgår till [-----] kronor år 2024 baserat på [----] patienter år 2024.

Tabell 8 Företagets uppskattade försäljning (AUP)

	2022	2023	2024
Antal patienter	[----]	[----]	[----]
Oral Lösning	[----] kr	[----] kr	[----] kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antal patienter som antas vara aktuella för behandling med Xeljanz oral lösning i den aktuella indikationen är rimlig.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Xeljanz oral lösning är godkänt för barn över två år. Enligt företaget är den orala lösningen i huvudsak avsedd för användning av barn under 40 kg. Barn och ungdomar ≥ 40 kg kan behandlas med Xeljanz 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. TLV instämmer i denna bedömning och utgår därmed från att barn ≥ 40 kg framför allt kommer att använda Xeljanz tabletter, i enlighet med tableternas utökade indikation. Användningen av Xeljanz oral lösning för barn över 40 kg bedöms således vara ringa.

Företaget jämför Xeljanz oral lösning med RoActemra intravenös infusion. TLV bedömer att RoActemra intravenös infusion är relevant jämförelsealternativ för barn från 2 års ålder till 12 års ålder. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att den kliniska effekten är jämförbar mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra. Mot bakgrund av detta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra intravenös infusion som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Sammantaget konstaterar TLV att den totala behandlingskosten per år för Xeljanz oral lösning är rimlig och lägre än RoActemra intravenös infusion.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

England

NICE bedömde att företagets indirekta jämförelse tyder på att tofacitinib har liknande effekt som adalimumab och tocilizumab. Tofacitinib har liknande behandlingskostnader som tocilizumab, men högre kostnader än adalimumab och sannolikt högre än etanercept. Tofacitinib rekommenderas endast när en TNF-alfa-hämmare är olämplig eller inte har fungerat tillräckligt bra [9].

4.2 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.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 9. Xeljanz priser i andra länder

Land	Form	Styrka	Förp. strl.	AIP
[----]	Oral lösning	1 mg/ml	240 ml	[----]
[----]	Oral lösning	1 mg/ml	240 ml	[----]

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

6 Sammanvägning

Xeljanz är avsett för behandling av juvenil idiopatisk artrit (JIA), vilket är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen hos barn. Xeljanz (tofacitinib) oral lösning är godkänt för behandling av barn oavsett vikt. Enligt produktresumén är den orala lösningen i huvudsak avsett för användning av barn som väger under 40 kg. TLV utgår därmed från att barn som väger över 40 kg kommer att använda Xeljanz tabletter, i enlighet med tableternas utökade indikation. Användningen av Xeljanz oral lösning för barn över 40 kg bedöms således vara ringa.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av tofacitinib är bättre i jämförelse med placebo vid behandling av juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit hos barn avseende det primära effektmåttet förekomsten av sjukdomsrelaterade skov.

Befintliga behandlingsriktlinjer beskriver att för patienter som får otillräcklig effekt av behandling med TNF-hämmare sker oftast byte till en IL-6 hämmare. Statistik från Socialstyrelsens databas för läkemedelsstatistik visar att den IL-6 hämmare som idag främst används till barn är RoActemra (tocilizumab). TLV bedömer att om patienten får otillräcklig effekt av behandling med TNF-hämmare, är det rimligt att anta att det oftast sker ett byte till RoActemra.

TLV bedömer att patienter som är aktuella för behandling med Xeljanz oral lösning är barn som väger mindre än 40 kg. Dessa barn får idag framför allt behandling med RoActemra i beredningsformen intravenös infusion. TLV bedömer därför att RoActemra intravenös infusion är relevant jämförelsealternativ till Xeljanz oral lösning.

Företaget antar jämförbar effekt med tocilizumab (RoActemra) och har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en Bucher-analys. Utifrån företagets indirekta jämförelse bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Xeljanz (tofacitinib) och RoActemra (tocilizumab) är jämförbar hos barn med juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit.

TLV har utgått från en kostnadsjämförelse mellan Xeljanz oral lösning och RoActemra intravenös infusion som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV inkluderar inte indirekta kostnader i form av produktionsbortfall i kostnadsjämförelsen, i enlighet med myndighetens praxis.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten, till ansökt AUP, är lägre för Xeljanz oral lösning än för RoActemra intravenös infusion. Dessutom finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som innebär att kostnaderna för användning av Xeljanz minskar.

Utifrån behandlingsrekommendationer är Xeljanz en läkemedelsbehandling för patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget har ansökt om begränsad subvention och har endast kommit in med hälsoekonomiskt underlag för patienter där TNF-hämmare inte är ett relevant behandlingsalternativ. TLV bedömer därför att subventionen av Xeljanz ska begränsas till patienter där 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. Subventioneras endast för patienter där 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.

7 Referenser

- [1] Internetmedicin. (2021, 2022-02-17). *Barnreumatism*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/pediatrik/barnreumatism/>
- [2] Svensk barnreumatologisk förening och svenska barnläkarföreningen, "Farmakologisk behandling av juvenil idiopatisk artrit (JIA)," 2022.
- [3] G. Amariyo, S. Tarp, I. Foeldvari, N. Cohen, T. D. Pope, J. M. P. Woo, *et al.*, "Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials," *Semin Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 312-318, 2016.
- [4] Socialstyrelsen, "Statistikdatabas för läkemedel," 2022.
- [5] N. Ruperto, H. I. Brunner, O. Synoverska, T. V. Ting, C. A. Mendoza, A. Spindler, *et al.*, "Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial," *Lancet*, vol. 398, pp. 1984-1996, 2021.
- [6] Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Xeljanz, 2021.
- [7] H. I. Brunner, N. Ruperto, Z. Zuber, C. Keane, O. Harari, A. Kenwright, *et al.*, "Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, pp. 1110-1117, 2015.
- [8] Region Uppsala, "Regionala prislistan Uppsala," 2021.
- [9] National Institute for Health and Care Excellence, "Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis," 2021. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta735>

Bilagor

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.