

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Kesimpta (ofatumumab)

Utvärderad indikation

Kesimpta är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

| Produkten | |
|--|---|
| Varumärke | Kesimpta |
| Aktiv substans | ofatumumab |
| ATC-kod | Lo4AA |
| Beredningsform | lösning i förfylld spruta |
| Företag | Novartis Sverige AB |
| Typ av ansökan | Nyansökan |
| Sista beslutsdag | 2021-10-24 |
| Beskrivning av sjukdomen | |
| Sjukdom och användningsområde | Skovvis multipel skleros (RMS) |
| Sjukdomens svårighetsgrad | <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet: medelhög svårighetsgrad • Patienter med högaktiv sjukdom: hög svårighetsgrad |
| Relevant jämförelsealternativ | <ul style="list-style-type: none"> • För patienter med låg sjukdomsaktivitet: Aubagio • För patienter högaktiv sjukdom: Mabthera och dess biosimilärer • För patienter till vilka rituximab inte är lämplig: Gilenya |
| Antal patienter i Sverige | 11 038 patienter ¹ |
| Beskrivning av marknaden | |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) | [-----] |
| Terapiområdets omsättning per år | Cirka 480 miljoner kronor (AUP) år 2020 ² |

Ansökta förpackningar

| Produkt | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------|---------------------------|--------|-------|---------|-----------|-----------|
| Kesimpta | Lösning i förfylld spruta | 20 mg | 1 | 031172 | 11 326,00 | 11 598,77 |

¹ Antal patienter i Sverige med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS) plus antal patienter i Sverige med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) som behandlas i dag med sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT:s). Källa: Svenska MS-registret, 2021-08-12.

²Värdet för terapiområdets omsättning inkluderar följande läkemedel: Avonex/Rebif, Betaferon/Extavia, Plegridy, Copaxone, Tecfidera, Aubagio, Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Ocrevus, Mabthera och dess biosimilärer, Lemtrada och Mayzent. Observera att omsättningen avser hela MS-området, och inte specifikt för RMS, då det ej är möjligt att specificera omsättningen efter typ av MS.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Kristine Lukins (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (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.

Jesper Petersson, professor, överläkare och specialist i neurologi. Den kliniska experten 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: 711/2021

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 | 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 för 1) patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, 2) patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

Villkorstext

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

- Kesimpta, som innehåller den aktiva substansen ofatumumab, är ett läkemedel som är avsett att behandla vuxna med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS). Vid RMS har patienten återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom, så kallade skov, följt av perioder med mildare eller inga symtom. Kesimpta ges till patienter med aktiv sjukdom, vilket innebär att patienterna har skov eller att tecken på aktiv inflammation kan ses vid bildiagnostik.
- TLV bedömer att Kesimpta utgör ett behandlingsalternativ både för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som för de med högaktiv sjukdom.
- TLV bedömer i likhet med tidigare utredningar, exempelvis Aubagio, dnr 4048/2015 och Mavenclad, dnr 2808/2017, att svårighetsgraden för RMS vid låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög och vid högaktiv RMS är svårighetsgraden hög.
- TLV bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. För patienter med högaktiv sjukdom bedömer TLV att Mabthera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ.
- TLV bedömer att Kesimpta även kan vara ett behandlingsalternativ för patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt. För dessa patienter bedömer TLV att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta.
- I två pivotala studier har Kesimpta jämfört med Aubagio visats leda till en statistiskt signifikant minskning av antalet skov, inflammatorisk aktivitet samt en lägre risk för progression av funktionsnedsättning hos patienter med aktiv RMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att effekten av Kesimpta är kliniskt relevant. Säkerhetsprofilen för Kesimpta är godtagbar och ligger i linje med den förväntade för anti-CD20 antikroppar.
- Företaget har även redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) som bland annat visar att behandlingseffekten av Kesimpta åtminstone är jämförbar med behandlingseffekten av Gilenya.
- Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell mellan Kesimpta och Aubagio för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet samt en kostnadsminimeringsanalys mellan Kesimpta och Gilenya för patienter med hög sjukdomsaktivitet.
- TLV har gett företaget möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs med rituximab men företaget har valt att inte inkomma med efterfrågat underlag. Eftersom företaget inte har redovisat någon hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs mot rituximab bedömer TLV att företaget inte visat om kostnaderna för användning av Kesimpta vid behandling av patienter med högaktiv sjukdom är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

- Priset för Kesimpta som används i de hälsoekonomiska analyserna är 11 598,77 kronor per injektion (20 mg ofatumumab).
- I företagets grundscenario i jämförelsen mot Aubagio är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) dominant, kostnadsbesparingen uppgår till cirka 200 000 kronor och QALY-vinsten till cirka 0,18.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Kesimpta uppgår till 180 000 kronor jämfört med Aubagio. Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten i jämförelsen mot Aubagio är antaganden om klinisk effekt över tid för Kesimpta och kostnaden för olika hälsotillstånd. Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i antaganden om klinisk effekt över tid för Kesimpta.
- TLV bedömer att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger den för Gilenya.
- 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 för 1) patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, 2) patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------------|---|-----------|
| 1 | Medicinskt underlag | 1 |
| 1.1 | Multipel skleros..... | 1 |
| 1.2 | Läkemedlet..... | 2 |
| 1.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 2 |
| 1.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 9 |
| 2 | Hälsoekonomi | 20 |
| 2.1 | Företagets hälsoekonomiska analys mot Aubagio | 20 |
| 2.2 | Företagets hälsoekonomiska jämförelse mot Gilenya | 25 |
| 3 | Resultat | 26 |
| 3.1 | Företagets grundscenario..... | 26 |
| 3.2 | TLV:s grundscenario | 27 |
| 3.3 | Budgetpåverkan..... | 29 |
| 3.4 | Samlad bedömning av resultaten | 29 |
| 4 | Subvention och prisnivåer i andra länder | 29 |
| 4.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 29 |
| 4.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder | 29 |
| 5 | Regler och praxis | 30 |
| 5.1 | Den etiska plattformen | 30 |
| 5.2 | Författningstext m.m. | 30 |
| 5.3 | Praxis..... | 30 |
| 6 | Sammanvägning | 31 |
| 7 | Referenser | 34 |
| Bilagor | | 35 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 35 |

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipel skleros

Multipel skleros (MS) är en kronisk inflammatorisk sjukdom i det centrala nervsystemet, det vill säga hjärnan och ryggmärgen [1]. En central del i sjukdomsprocessen vid MS är att kroppens egna immunceller av okänd anledning angriper nervtrådar som överför nervimpulser mellan hjärnan och kroppens olika delar, vilket orsakar en inflammation. Då kan inte nervimpulserna fortledas på rätt sätt. I samband med detta uppstår störningar av neurologiska funktioner, där de specifika symtomen beror på var inflammationshärden sitter. Nervtrådarna omges av ett fettrikt isoleringsskikt, myelin, som anses vara det primära målet som immuncellerna reagerar mot.

Sjukdomen kan drabba människor i alla åldrar, men det är ovanligt att den debuterar före 15 års ålder respektive efter 60 års ålder [1]. I Sverige insjuknar närmare 1 000 personer varje år i MS [1]. Enligt det svenska MS-registret³, vilket har en täckningsgrad i riket på 79,4 procent⁴, finns det 21 256 patienter i Sverige med diagnosen MS. Kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män, förutom vad gäller primärprogressiv MS där det inte finns någon skillnad mellan kön avseende prevalensen.

MS delas vanligen in i följande förloppstyper: skovvist förlöpande MS, sekundärprogressiv MS och primärprogressiv MS [2].

Skovvist förlöpande MS (RRMS, eng. relapsing-remitting multiple sclerosis) karakteriseras av återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom (så kallade skov) som patienter spontant återhämtar sig från (totalt eller delvis). Skoven uppträder med varierande frekvens och kan vara från några dagar till månader. Initialt går symtomen i god regress men efterhand kvarstår allt fler symtom och den kumulativa effekten av många genomgångna skov kan bli betydande. Successiv försämring sker varvid sjukdomen övergår i ett sekundärt progressivt förlopp (SPMS, eng. secondary progressive MS), vilket definieras som kontinuerlig försämring av neurologisk funktion som inte kan förklaras av skov. Hos de flesta patienter upphör skoven efter övergång till den sekundära progressiva formen av MS men hos en mindre andel av alla patienter med SPMS kan glesa skov förekomma, i synnerhet i en tidig progressiv fas.

MS klassificeras som primärprogressiv MS (PPMS, eng. primary progressive MS) om sjukdomen redan från början leder till successiv försämring av neurologisk funktion utan att patienter upplever skov.

Skovvis multipel skleros

Skovvis multipel skleros (RMS, eng. relapsing forms of multiple sclerosis) inkluderar patienter med RRMS och subgruppen av SPMS- patienter med kvarvarande skovaktivitet.

RMS karakteriseras utifrån inflammatorisk sjukdomsaktivitet. Det saknas formella kriterier för vad som karakteriserar låg-måttlig och hög inflammatorisk aktivitet. Tecken på hög aktivitet anses dock vara att det antingen finns kvarstående, signifikant inflammatorisk aktivitet diagnosticerad med magnetröntgen (MR) eller täta skov trots behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel (DMT:s, eng. disease modifying therapies), eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten [3].

³ Svenska MS-registret är ett nationellt kvalitetsregister som är designat för att vara ett stöd i det kliniska arbetet med MS-patienter och som finansieras av staten och av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).

⁴ Täckningsgrad mot patientregistret, dagens data, 2021-05-05.

Enligt aktuella data från det svenska MS-registret finns det 12 708 patienter i Sverige med diagnosen RRMS⁵ (motsvarar 60 procent av MS-patienterna i Sverige). Enligt aktuella data från samma register finns det 5785 patienter i Sverige med diagnosen SPMS⁶ (motsvarar cirka 27 procent av MS-patienterna i Sverige).

1.2 Läkemedlet

Kesimpta innehåller den aktiva substansen ofatumumab. Läkemedlet fick centralt marknads-godkännande av Europeiska kommissionen den 26 mars 2021⁷.

1.2.1 Indikation

Kesimpta är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Kesimpta, ofatumumab, är en human monoklonal antikropp mot CD20, ett protein i cellmembranet av B-celler men som även finns på en liten andel aktiverade T-celler (B- och T-celler är två olika typer av vita blodkroppar).

Bindningen av ofatumumab till CD20 leder till lysering⁸ av de celler som uttrycker CD20 vilket bidrar till att begränsa inflammationen i det centrala nervsystemet.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Kesimpta ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av neurologiska sjukdomar.

Kesimpta är en kontinuerlig behandling som är avsedd för subkutan administrering. Kesimpta administreras av patienten själv. Den första injektionen ska dock utföras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal som genomgått lämplig utbildning.

Rekommenderad dos är 20 mg ofatumumab administrerad en gång per vecka under vecka 0, 1 och 2, följt av månadsvis dosering med start vecka 4.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Enligt gällande nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom [1] bör hälso- och sjukvården erbjuda patienter med RMS med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet behandling med betainterferoner (prioritet 2)⁹, dimetylfumarat (prioritet 3), teriflunomid (prioritet 3) eller glatiramer acetat (prioritet 3). Samtliga läkemedel minskar antalet skov per år med 30 till 50 procent, och de minskar antalet nya eller tillväxande MS-lesioner med mer än 50 procent.

⁵ Antal patienter i Sverige med RRMS. Källa: Svenska MS-registret, 2021-05-05.

⁶ Antal patienter i Sverige med SPMS. Källa: Svenska MS-registret, 2021-08-12.

⁷ Notera att ofatumumab, i beredningsform koncentrat till infusionsvätska, har varit godkänt sedan 2010 för behandling av vuxna med kronisk lymfatisk leukemi under namnet Arzerra. Läkemedlet avregistrerades 28 februari 2019. Avregistreringen skedde på begäran av företaget, Novartis Europharm Limited, som meddelade Europeiska kommissionen sitt beslut att permanent avbryta marknadsföringen av produkten av kommersiella skäl (ref: Arzerra - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; 28 February 2019 EMA/149805/2019 EMEA/H/C/001131). I mars 2021 har ofatumumab, injektionsvätska för subkutan administrering (Kesimpta, det läkemedel den aktuella subventionsansökan avser) blivit godkänt för behandling av patienter med RMS.

⁸ Celldöd genom att dess membran upplöses eller faller samman.

⁹ Behandlingsrekommendationerna från Socialstyrelsen rangordnas enligt prioriteringsskalan 1–10, där åtgärder med prioritering 1 har störst angelägenhetsgrad och 10 lägst.

Vid högaktiv RMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet. Dessa läkemedel är natalizumab (prioritet 1), fingolimod (prioritet 3), alemtuzumab (prioritet 3) eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT; prioritet 3). Dessa läkemedel minskar skovaktiviteten med 50–70 procent och nybildningen av MS-lesioner med 80–90 procent. De ger också en bättre hämning av den tilltagande funktionsnedsättningen. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer framgår även att anti-CD20-antikroppar, en läkemedelsklass som i dag består av substanserna rituximab, okrelizumab och ofatumumab, i studier har visat stor minskning av den inflammatoriska aktiviteten. Vid publiceringen av de nationella riktlinjerna var okrelizumab och ofatumumab fortfarande inte tillgängliga på den svenska marknaden (godkännande inom EU januari 2018 respektive mars 2021).

Läkemedelsverket

Det finns även behandlingsrekommendationer framtagna av Läkemedelsverket från år 2015 [3]. Läkemedelsverket rekommenderar, i likhet med Socialstyrelsen, behandling med dimetylfumarat, teriflunomid, betainterferoner eller glatiramer acetat till patienter med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet. Låg till måttlig sjukdomsaktivitet karakteriseras som mindre än tre gadolinium-förstärkande (Gd+) lesioner och mindre än två skov senaste året.

Vid högaktiv sjukdom eller vid terapivikt på första linjens behandling rekommenderas behandling med de monoklonala antikropparna, alemtuzumab, fingolimod eller natalizumab.

Även rituximab nämns i behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket som ett behandlingsalternativ till patienter med aktiv RRMS eller inflammatoriskt aktiv progressiv sjukdom. Läkemedelsverket framhåller i sina behandlingsrekommendationer att rituximab använts för behandling av MS i Sverige under många år, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av denna aktiva substans vid behandling av patienter med MS. Läkemedelsverket hänvisar till den dosregim som framgår av behandlingsriktlinjerna som givits ut av Svenska MS-Sällskapet. Läkemedelsverket skriver i sina behandlingsrekommendationer att de inte har haft möjlighet att granska fullständiga data från studier av rituximab vid MS och att de därför inte har kunnat göra den nytta-riskbedömning som krävs för att utfärda en värdering av rituximabs roll som DMT vid MS.

Vid publiceringen av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer var okrelizumab fortfarande inte tillgängligt på den svenska marknaden. Läkemedlet nämns dock som en terapi under utveckling och information om okrelizumab och dess kliniska studier redovisas i ett bakgrundsdokument till Läkemedelsverkets rekommendationer [2].

Svenska MS-Sällskapet

Svenska MS-Sällskapet publicerar fortlöpande behandlingsriktlinjer [4]. Alla patienter med en skovvis MS bör, enligt Svenska MS-Sällskapet, erbjudas behandling redan efter första skovet om utredningen entydigt pekar på att det rör sig om MS-debut. Detta eftersom man vid en sammanvägning av samtliga läkemedelsstudier genomförda vid MS ser en tydlig trend åt att de positiva resultaten är större i studier där man behandlat redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet.

Vid RMS med lägre sjukdomsaktivitet rekommenderas behandling med betainterferoner, glatiramer acetat, dimetylfumarat och teriflunomid. Även siponimod rekommenderas vid aktiv sjukdom, dock endast för de patienter vars sjukdom övergått i ett sekundärt progressivt förlopp.

Angående behandling av patienter med högaktiv MS skriver Svenska MS-Sällskapet att randomiserade studier som specifikt studerat högaktiv MS saknas. Då patientunderlaget för flertalet fas III-studier har utgjorts av behandlingsnaiva patienter, sannolikt till största del patienter

med mildare sjukdom, saknas formell evidensgrund för att gradera olika terapier eller rekommendera en specifik terapi inom gruppen högeffektiva läkemedel. Baserat på tillgängliga data anser dock Svenska MS-Sällskapet att natalizumab, rituximab eller ocrelizumab i första hand bör övervägas till patienter med högaktiv MS ur effektsynpunkt. Alemtuzumab rekommenderas av Svenska MS-Sällskapet enbart vid MS som är högaktiv trots behandling med två eller fler DMT:s eller där andra alternativ saknas, med tanke på de ökade risker som föreligger vid denna behandling (allvarliga autoimmuna reaktioner, hjärt- och kärlsjukdomar). Fingolimod har sannolikt något lägre effekt, och rituximab har, enligt Svenska MS-Sällskapet, i en svensk observationell studie uppvisat betydligt bättre effekt vid behandling av högaktiv MS. Kladrinin är godkänt för högaktiv sjukdom men den kliniska erfarenheten och det vetenskapliga stödet för användning av detta läkemedel på den godkända patientgruppen är, enligt Svenska MS-Sällskapet, ännu bristfälligt. Vid ett aggressivt initialt sjukdomsförlopp utgör AHSCT ytterligare ett behandlingsalternativ. AHSCT kan övervägas om kvarvarande sjukdomsaktivitet föreligger trots försök med ett till två högeffektiva läkemedel, alternativt som ett initialt behandlingsalternativ hos unga patienter vid mycket hög inflammatorisk aktivitet. Det är också av stor vikt med tät MR-monitorering, var tredje till var sjätte månad första året, efter insatt terapi för att på ett tidigt stadium detektera tecken till terapivikt.

Restriktiv användning av Lemtrada

Den 14 november 2019 rekommenderade Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA) att användningen av Lemtrada (alemtuzumab) skulle begränsas till följd av rapporter om sällsynta men allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall [5]. Nya åtgärder för identifiering och hantering av allvarliga biverkningar rekommenderades också. Biverkningarna innefattar kardiovaskulära störningar (som påverkar hjärta, cirkulation, blödning samt stroke) och immunrelaterade störningar (orsakade av att kroppens immunsystem inte fungerar ordentligt).

Lemtrada ska nu, enligt de nya rekommendationerna från EMA:s säkerhetskommitté (PRAC), endast användas om sjukdomen är högaktiv trots behandling med minst en DMT eller om sjukdomen förvärras snabbt. Lemtrada får heller inte längre ges till patienter med vissa hjärt-, cirkulations- eller blödningstörningar eller till patienter med andra autoimmuna sjukdomar än multipel skleros. Vidare ska läkemedlet endast ges på sjukhus med omedelbar tillgång till intensivvård och specialister som kan hantera allvarliga biverkningar. Europeiska kommissionen fattade sitt beslut om dessa ändringar den 16 januari 2020.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Enligt företaget delas nuvarande sjukdomsmodifierande läkemedel in i två grupper, de med måttlig effekt för patienter med RMS med lägre sjukdomsaktivitet samt de högeffektiva för behandling av patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Företaget anser att Kesimpta är ett behandlingsalternativ för såväl patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som för de med högaktiv sjukdom.

För patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet anser företaget att Aubagio är relevant jämförelsealternativ till Kesimpta. Företaget motiverar detta med att det inom denna grupp är Aubagio som senast beviljats subvention av TLV och att TLV bedömde att Aubagio var kostnadseffektivt i jämförelse med Tecfidera (dnr 4048/2015). TLV har bedömt att Tecfidera i sin tur är kostnadseffektivt gentemot Extavia (dnr 2879/2013), vilket är den behandling inom gruppen med lägst behandlingkostnad per år. Vidare är Aubagio, enligt företaget, ett lämpligt jämförelsealternativ till Kesimpta då det finns direkt jämförande kliniska studier mellan dessa läkemedel (ASCLEPIOS, se avsnitt 1.4.1).

För patienter med hög sjukdomsaktivitet, har företaget anfört följande avseende relevant jämförelsealternativ. Ocrevus utreddes senast av TLV inom klinikläkemedelsuppdraget, dnr 335/2016. TLV bedömde då att Ocrevus ledde till högre behandlingkostnader än Mavenclad.

Vidare bedömde TLV i utredningen av Mavenclad att kostnaderna för användning av Mavenclad var lägre och effekten likvärdig med Gilenya (dnr 2808/2017). Med hänvisning till detta resonemang anför företaget att relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med hög sjukdomsaktivitet är Mavenclad.

TLV:s diskussion

Kesimptas plats i terapin

Utifrån Kesimptas verkningsmekanism (anti-CD20 antikropp), administreringsätt och tillgängliga kliniska data (se avsnitt 1.4) bedömer TLV, i likhet med företaget, att Kesimpta utgör ett behandlingsalternativ för både patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet såsom för de med högaktiv sjukdom. TLV:s bedömning stöds av TLV:s anlitade kliniska expert.

Patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet

Patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio.

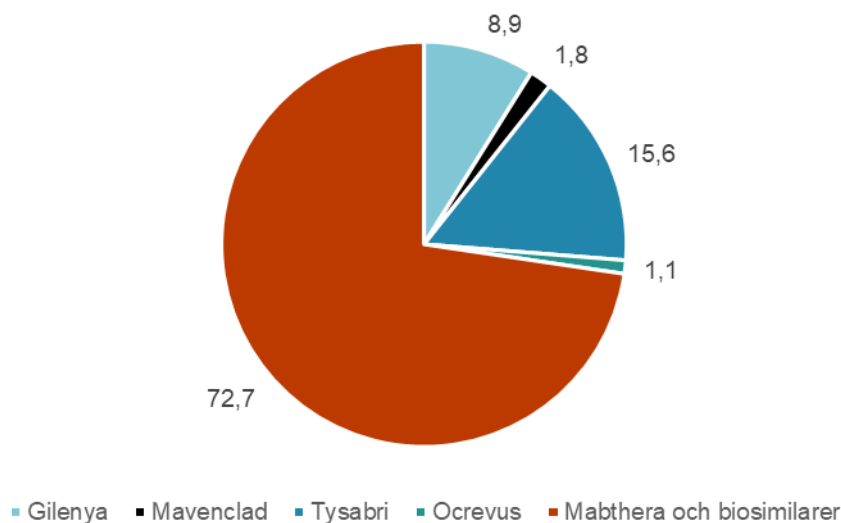
I omprövningen av subventionsbeslutet för Aubagio dnr 4048/2015 bedömde TLV att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen. TLV finner inte skäl att frånga den tidigare bedömningen och anser, liksom företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta vid behandling av patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Patienter med högaktiv sjukdom

Vid högaktiv RMS behöver läkemedel med högre antiinflammatorisk effekt användas, den så kallade andra linjens behandling. Till dessa läkemedel räknas Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Mabthera och dess biosimilarer (det vill säga rituximab) och Ocrevus (se avsnitt 1.3.1).

Rituximab är den behandling inom andra linjen som i regel erbjuds först. Rituximab är, liksom Kesimpta och Ocrevus, en antikropp riktad mot CD20 men är inte registrerat som MS-behandling. Rituximab är dock godkänt sedan i slutet av 1990-talet för behandling av olika cancerformer och sedan 2006 för behandling av reumatologiska sjukdomar. Rituximab rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Svenska MS-Sällskapet för behandling av patienter med MS (se avsnitt 1.3.1) och är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen (se Figur 1). Dessutom är rituximab det behandlingsalternativ som har lägst behandlingsekostnad. Läkemedelsverket framhåller att rituximab har använts för behandling av MS i Sverige under många år och dess användning är omfattande, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel vid behandling av patienter med MS [3].

Figur 1. Andelen patienter (%) som behandlas med de olika behandlingsalternativen inom s.k. andra linjen. Biosimilarer till Mabthera: Rimtevia¹⁰, Rixathon, Ruxience och Truxima. Källa: svenska MS-registret, 2021.



Sammantaget anser TLV därför att MabThera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta till patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs med rituximab men har valt att inte inkomma med efterfrågat underlag. Företaget motsätter sig TLV:s val av rituximab som jämförelsealternativ för patienter med högaktiv RMS. Företaget lyfter fram att av TLV:s praxis framgår att relevant jämförelsealternativ inom ramen för hälsoekonomiska analyser inte kan vara behandling med läkemedel utanför godkänd indikation om det saknas nationella rekommendationer, när det råder osäkerhet för behandling utanför godkänd indikation samt när sådan användning har svag evidens. Användning av rituximab för patienter med högaktiv skovvis MS kan, enligt företaget, inte anses uppfylla dessa kriterier.

Såsom nämnts ovan så är användning av rituximab vid MS omfattande (se Figur 1) och det rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Svenska MS-Sällskapet (se avsnitt 1.3.1). Dessa riktlinjer anser TLV har stor dignitet och utgör därmed ett stöd för TLV:s bedömning av klinisk relevans av rituximab som behandlingsalternativ.

Den omfattande förskrivningen av rituximab utanför godkänd indikation som finns i dag inom MS-vården har varit under diskussion. Detta har föranlett en tillsyn av Inspektionen för vård och omsorg (IVO) år 2016 [1]. IVO:s bedömning är att behandling med rituximab vid MS inte strider mot vetenskap och beprövad erfarenhet, och inte heller mot lag eller föreskrift.

Vidare har Läkemedelsverket, inom ramen för ett regeringsuppdrag, utvärderat användning av rituximab vid MS. Syftet med uppdraget var att utreda möjligheterna att genomföra nytta/risk-bedömningar för vissa läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation, så kallad off label-användning. Av Läkemedelsverkets rapport, som publicerades i december 2019 [6], framgår att säkerhetsprofilen för rituximab är väletablerad och att inga nya säkerhetsaspekter och således inget behov av regulatoriska åtgärder har identifierats för användning av rituximab till patienter med aktiv MS. Av Läkemedelsverkets rapport framgår även att en rimlig farmakodynamisk/biologisk rational finns, samt att kliniska studier i tidig fas och observationella data stödjer effekt av rituximab vid MS. Det som inte visats, i relation till regulatoriska krav, är effektstorlek för vald dos och därmed kunde inte storleken av nyttan vägas mot riskerna för att nå fram till en slutsats om nytta/risk-balans utifrån ett regulatoriskt perspektiv.

¹⁰ Notera att Rimtevia avregistrerades den 21 juni 2021.

TLV bedömde mot denna bakgrund att rituximab var relevant jämförelsealternativ i utredningarna av de MS-specifika läkemedlen Mayzent och Zeposia, se dnr 3403/2019 respektive dnr 3023/2020, och vidhåller denna bedömning i föreliggande ärende.

Patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt

Rituximab är, som tidigare nämnts, den behandling inom andra linjen som i regel erbjuds först. Det finns dock patienter som inte är lämpliga för behandling med rituximab med anledning av kontraindikationer, biverkningar, toleransproblematik eller otillräcklig effekt av behandlingen.

För dessa patienter finns flera behandlingsalternativ, nämligen Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Ocrevus och Lemtrada. Även AHSCT utgör ytterligare ett behandlingsalternativ för dessa patienter (se avsnitt 1.3.1). Tillgängliga DMT:s varierar bland annat i verkningsmekanism, säkerhet, administrerings sätt och användarvänlighet.

Trots tillgängligheten av flera DMT för behandling av patienter med högaktiv RMS finns ett kvarstående medicinskt behov av högeffektiva och säkra behandlingar för att minska progression av funktionsnedsättning på lång sikt, och som är praktiska att administrera och enkla att övervaka avseende potentiella säkerhetsproblem.

Företagets NMA visar att Kesimpta inte skiljer sig signifikant åt från DMT:s inom andra linjen såsom Tysabri, Ocrevus och Lemtrada avseende effekten på skovsfrekvens och sjukdomsprogression (se avsnitt 1.4.2).

Anti-CD20-antikroppar, det vill säga rituximab, Ocrevus och Kesimpta, är enligt EMA högeffektiva behandlingar som erbjuder samma höga effekt som andra mycket effektiva DMT:s, inklusive (men inte begränsat till) Tysabri och Lemtrada, men visar samtidigt en bättre säkerhetsprofil [5].

Det finns även skillnader mellan Kesimpta och andra tillgängliga monoklonala antikroppar riktade mot CD20 avseende bland annat administrerings sätt, användarvänlighet, krav på premedicinering och biverkningsprofil. Kesimpta administreras subkutant en gång per månad av patienten själv medan Ocrevus och rituximab administreras på sjukhus som en intravenös infusion var sjätte månad¹¹. Premedicinering med antipyretika, kortikosteroider och antihistaminer är inte nödvändig vid behandling med Kesimpta, men krävs vid behandling med Ocrevus och rituximab för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner. Det finns dessutom skillnader i läkemedlets biverkningsprofil.

DMT-naiva och tidigare DMT-behandlade patienter ingick i de pivotala kliniska studierna för Kesimpta (se avsnitt 1.4.1). DMT-behandlade patienter i studierna inkluderade patienter som tidigare behandlats med läkemedel inom första linjen samt patienter som tidigare behandlats med läkemedel inom andra linjen inklusive med anti-CD20 antikroppar. Subgruppsanalyser visade att Kesimpta har effekt oavsett tidigare behandling med andra DMT.

Sammantaget bedömer TLV att Kesimpta kan vara ett ytterligare behandlingsalternativ till patienter med högaktiv sjukdom för vilka rituximab inte är lämpligt¹². TLV:s bedömning stöds av TLV:s anlitade kliniska expert.

¹¹ Mabthera finns även som subkutana injektioner innehållande 1400 mg eller 1600 mg rituximab. Dessa används dock inte vid MS. Rekommenderad dos vid MS är 500–1000 mg (Svenska MS-Sällskapet).

¹² Notera dock att för patienter med ökad infektionsrisk vid rituximab skulle man antagligen inte välja Kesimpta eftersom det också slår på CD20.

Relevant jämförelsealternativ när rituximab inte är lämpligt

För patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt finns, som ovan nämnts, flera behandlingsalternativ varav Mavenclad har lägst kostnad. I beslutet för Mavenclad, se dnr 2808/2017, skriver TLV att behandling med Mavenclad antas tillföra samma nytta för patienten som behandling med Gilenya, men till en lägre kostnad.

Behandlingar som utgör jämförelsealternativ ska, enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, vara kliniskt relevanta, tillgängliga och kunna betraktas som kostnadseffektiva. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Användningen behöver inte vara omfattande för att uppfylla det förstnämnda kriteriet, men bör heller inte vara obetydlig¹³.

Trots att relativt lång tid passerat sedan Mavenclad godkändes och läkemedlet inkluderades i läkemedelsförmånerna är användningen av Mavenclad väldigt begränsad i förhållande till de flesta andra preparat inom andra behandlingslinjen, se Figur 1 ovan. TLV:s anlitade expert anger att denna begränsade användning beror på Mavenclads säkerhetsprofil med bland annat ökad risk för maligniteter. Vidare skriver Svenska MS-Sällskapet i sina behandlingsrekommendationer att den kliniska erfarenheten och det vetenskapliga stödet för användning av Mavenclad på den godkända patientgruppen ännu är bristfälligt.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att Mavenclad i föreliggande ärende inte utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Kesimpta. Mavenclad kan därför enligt TLV:s mening inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Kesimpta i föreliggande ärende.

Bland de behandlingsalternativ som TLV bedömer vara kliniskt relevanta är Gilenya det alternativ med lägst behandlingskostnad, se TLV:s utredning av nämnda läkemedel dnr 1103/2011.

TLV anser mot denna bakgrund att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med högaktiv sjukdom till vilka behandling med rituximab inte är lämplig.

TLV har erbjudit företaget möjlighet att inkomma med en jämförelse mot Gilenya, vilket företaget har gjort.

TLV:s bedömning: Utifrån Kesimptas verkningsmekanism (anti-CD20 antikropp), administreringsätt och tillgängliga kliniska data bedömer TLV, i likhet med företaget, att Kesimpta utgör ett behandlingsalternativ för både patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet såsom för de med högaktiv sjukdom.

TLV bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

För patienter med högaktiv sjukdom bedömer TLV att Mabthera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att Kesimpta även kan vara ett ytterligare behandlingsalternativ till patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt. För dessa patienter bedömer TLV att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta.

¹³ Storleken på användningen sätts i relation till bland annat terapiområdets omfattning, antalet behandlingsalternativ och deras respektive användning, hur länge behandlingsalternativet funnits på marknaden mm.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Svårighetsgraden för RMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen.

Personer med högaktiv skovvis sjukdom har en periodvis funktionsnedsättning som i vissa fall även leder till sjukhusinläggning. Funktionsnedsättningen och skoven påverkar patientens livskvalitet negativt och kan även innebära en ökad risk för att dö i förtid. TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för patienter som har högaktiv skovvis MS som hög, senast i utredningen av Mavenclad, dnr 2808/2017, och i klinikläkemedelsärendet gällande Ocrevus, dnr 335/2016.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som medelhög, exempelvis i utredningarna av Aubagio, dnr 4048/2015, och Zeposia, dnr 3023/2020. Denna bedömning har gjorts eftersom sjukdomen i detta stadium har en mindre inverkan på det dagliga livet samt att patienterna idag sannolikt erhåller behandling i tidigt skede.

TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömningar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för RMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen.

För patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög. För patienter med högaktiv sjukdom bedömer TLV att svårighetsgraden är hög.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av ofatumumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblindade, aktivt kontrollerade fas III-studier med identisk design: ASCLEPIOS I och ASCLEPIOS II [7, 8]. Studierna sammanfattas i *Tabell 1* nedan.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|---------------------|--|----------------------|---|---|
| ASCLEPIOS I [7, 8] | Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie Flexibel behandlingstid upp till 30 månader | Teriflunomid | 927 patienter med RMS med aktiv sjukdom | Bättre effekt än teriflunomid avseende ARR, CDW, antalet Gd+ T1-lesioner och nya eller förstörade T2-lesioner |
| ASCLEPIOS II [7, 8] | Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie Flexibel behandlingstid upp till 30 månader | Teriflunomid | 955 patienter med RMS med aktiv sjukdom | Bättre effekt än teriflunomid avseende ARR, CDW, antalet Gd+ T1-lesioner och nya eller förstörade T2-lesioner |

RMS, skovvis multipel skleros; ARR, årliga skovfrekvensen; CDW, säkerställd progression av funktionsnedsättning.

Metod

ASCLEPIOS-studierna inkluderade patienter med RMS med aktiv sjukdom, 18 till 55 år, med 0 till 5,5 poäng på EDSS-skalan (eng. Expanded Disability Status Scale)¹⁴. Aktiv sjukdom definierades i studien som minst ett skov under det föregående året eller två skov under de föregående två åren, eller som minst en bekräftad Gd+ lesion på MR av hjärnan under det föregående året.

Studiernas huvudsyfte var att utvärdera om ofatumumab hade bättre effekt än teriflunomid när det gäller att minska antalet skov hos patienter med aktiv RMS.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 till att få antingen subkutana injektioner med ofatumumab 20 mg var 4:e vecka med början vid vecka 4, efter en initial dosregim på tre doser om 20 mg per vecka under de första 14 dagarna (dag 1, 7 och 14), eller teriflunomid 14 mg kapslar oralt en gång per dag. Patienterna fick även matchande placebo som motsvarade den andra behandlingsarmen för att säkerställa blindning.

Ett antal interrimsanalyser var fördefinierade baserat på statistiska beräkningar. Detta innebar också att patienterna hade följts olika lång tid när ett tillräckligt antal händelser inträffat och studien avslutades. Den maximala uppföljningstiden i studien var 30 månader.

Studiernas primära effektmått var den årliga skovfrekvensen (ARR, eng. Annual Relapse Rate).

Viktiga sekundära effektmått innefattade tid till säkerställd progression av funktionsnedsättning (CDW, eng. Confirmed Disability Worsening) som kvarstod i minst tre månader (3-månaders CDW) samt tid till säkerställd progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst sex månader (6-månaders CDW).

CDW definierades som: a) en ökning på minst 1,5 poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som kvarstod i minst tre respektive sex månader, för patienter med EDSS-poäng vid baslinjen på 0, eller b) en ökning på minst 1,0 poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som kvarstod i minst tre respektive sex månader, för patienter med EDSS-poäng vid baslinjen på 1,0 till 5,0, eller c) en ökning på minst 0,5 poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som kvarstod i minst tre respektive sex månader, för patienter med EDSS-poäng på 5,5 eller högre vid baslinjen. CDW utvärderades i en metaanalys av kombinerade data från ASCLEPIOS I och ASCLAPIOS II enligt studieprotokollen.

Ytterligare sekundära effektmått innefattade antalet Gd+ T1-lesioner per MR-undersökning och den årliga frekvensen av nya eller förstörade T2-lesioner.

Resultat

I ASCLEPIOS I randomiserades 927 patienter till antingen ofatumumab (n=465) eller teriflunomid (n=462). 89,5 procent av patienterna som behandlades med ofatumumab och 81,4 procent av patienterna som behandlades med teriflunomid genomförde hela studien enligt protokollet.

I ASCLEPIOS II randomiserades 955 patienter till antingen ofatumumab (n=481) eller teriflunomid (n=474). 82,5 procent av patienterna som behandlades med ofatumumab och 82,1 procent av patienterna som behandlades med teriflunomid genomförde hela studien enligt protokollet.

¹⁴ EDSS-skalan är en väl validerad skala som används i såväl studier som i klinisk praxis för att beskriva funktionsnivå vid MS. Skalan varierar mellan 0 och 10. Lägre EDSS-nivåer motsvarar bättre funktionsnivå. En EDSS-nivå på 0 poäng motsvarar normalt nervstatus och en EDSS-nivå på 10-poäng motsvarar död till följd av MS.

För båda studierna var medianbehandlingstiden 85 veckor, och 33,0 procent av patienterna i ofatumumabarmen respektive 23,2 procent av patienterna i teriflunomidarmen fick behandling i mer än 96 veckor.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var välbalanserade mellan behandlingsarmarna i båda studierna samt mellan studierna.

Patienterna i ASCLEPIOS I hade en genomsnittsålder på 38,4 år, 68,5 procent var kvinnor och genomsnittlig tid sedan debut av MS-symtom var 8,2 år. Vid studiestart var medelantalet skov under föregående år 1,2 och den genomsnittliga poängen på EDSS-skalan var 3,0. 59,8 procent av patienterna var DMT-naiva. Majoriteten av patienterna (94,1 procent) hade RRMS, resterande hade SPMS.

Patienterna i ASCLEPIOS II hade en genomsnittsålder på 38,2 år, 66,8 procent var kvinnor och genomsnittlig tid sedan debut av MS-symtom var 8,2 år. Vid studiestart var medelantalet skov under föregående år 1,3 och den genomsnittliga poängen på EDSS-skalan var 2,9. 60,6 procent av patienterna var DMT-naiva. Majoriteten av patienterna (94,5 procent) hade RRMS, resterande hade SPMS.

Patienter i studierna som tidigare använt DMT hade behandlats med läkemedel inom första linjen och/eller med läkemedel inom andra linjen, inklusive med anti-CD20 antikroppar.

Primärt effektmått

Behandling med ofatumumab ledde i båda fas III-studierna till en statistiskt signifikant minskning i ARR från baslinjen till slutet av studien jämfört med teriflunomid. Minskningen i ARR med ofatumumab var i ASCLEPIOS I 50,5 procent större än för teriflunomid (ARR: 0,11 jämfört med 0,22; riskkvot [RR, risk ratio]: 0,495; 95% KI: 0,374-0,654; $p < 0,001$). I ASCLEPIOS II var minskningen i ARR med ofatumumab 58,5 procent större än för teriflunomid (ARR: 0,10 jämfört med 0,25; RR: 0,415; 95% KI: 0,308-0,559; $p < 0,001$).

Viktiga sekundära effektmått

Den prespecificerade metaanalysen av kombinerade data från ASCLEPIOS I och II visade att ofatumumab i jämförelse med teriflunomid statistiskt signifikant minskade risken för 3-månaders CDW med 34,4 procent (3-månaders CDW: 10,9 jämfört med 15,0 procent; HR: 0,656; 95% KI: 0,499-0,862; $p = 0,002$) och risken för 6-månaders CDW med 32,5 procent (6-månaders CDW: 8,1 jämfört med 12,0 procent; HR 0,675; 95% KI: 0,498-0,916; $p = 0,012$).

Ytterligare sekundära effektmått

Ofatumumab jämfört med teriflunomid statistiskt signifikant minskade antalet Gd+ T1-lesioner med 97,5 procent (antalet Gd+ T1-lesioner: 0,01 jämfört med 0,45; RR: 0,025; 95% KI: 0,013-0,049; $p < 0,001$) och frekvensen av nya eller förstorade T2-lesioner med 81,9 procent (0,72 jämfört med 4,0 lesioner per år; RR: 0,18; 95% KI: 0,15-0,22; $p < 0,001$) i ASCLEPIOS I.

I ASCLEPIOS II ofatumumab jämfört med teriflunomid statistiskt signifikant minskade antalet Gd+ T1-lesioner med 93,8 procent (antalet Gd+ T1-lesioner: 0,03 jämfört med 0,51; RR: 0,062; 95% KI: 0,037-0,101; $p < 0,001$) och frekvensen av nya eller förstorade T2-lesioner med 84,5 procent (0,64 jämfört med 4,15 lesioner per år; RR: 0,15; 95% KI: 0,13-0,19; $p < 0,001$).

Subgruppsanalyser

Subgruppsanalyser visade att fördelarna av behandling med ofatumumab på patientsubgrupper baserade på bland annat kön, ålder, kroppsvikt, tidigare DMT-behandling, samt funktionsnedsättning (EDSS) och sjukdomsaktivitet vid studiestart, var jämförbara med de som observerades i den totala studiepopulationen.

Subgruppsanalys för ARR visar att punkttestimatet för patienter med SPMS var ungefär likvärdigt det för RRMS populationen (ARR: 0,11 jämfört med 0,20 för ofatumumab respektive teriflunomid; RR: 0,57; 95% KI: 0,23–1,38; ej statistiskt signifikant). Subgruppsanalyser för 6-månaders CDW visar att ofatumumab i jämförelse med teriflunomid minskade risken för 6-månaders CDW med 44 procent ($p=0,228$) hos patienter med SPMS.

Laboratorieanalyser

Antalet B-celler i blodet

Antalet cirkulerande B-celler utvärderades i båda ASCLEPIOS-studierna vid baslinjen samt vid olika tidpunkter fram till vecka 96. [-----]
[-----] (se Figur 2). [-----]
[-----].

**Figur 2. Antalet B-celler vid baslinjen samt vid olika tidpunkter fram till vecka 96 [-----]
[-----] (Novartis, data on file) [9].**

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kapitlet 23 paragrafen OSL

[-----]

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA, eng. anti-drug antibodies) bedömdes vid baslinjen, vid månaderna 1, 6, 12 och 24, och vid slutet av studierna. ADA utvecklades hos två av de 946 patienter som fick ofatumumab i ASCLEPIOS-studierna (motsvarar en förekomst hos 0,2 procent av patienterna). Inga patienter utvecklade neutraliserande ADA, så kallade neutraliserande antikroppar (NAb, eng. neutralizing antibodies).

Biverkningar

Andelen patienter som drabbades av biverkningar i ASCLEPIOS-studierna var jämförbar mellan behandlingsarmarna (83,6 procent jämfört med 84,2 procent i ofatumumab- respektive teriflunomidarmen).

Allvarliga biverkningar rapporterades av 9,1 procent av patienterna som behandlats med ofatumumab och 7,9 procent av de som behandlats med teriflunomid.

Av patienterna som behandlats med ofatumumab i ASCLEPIOS-studierna var det 5,7 procent som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. I teriflunomidgruppen var motsvarande siffra 5,2 procent.

Vanligaste biverkningar i ofatumumabgruppen

De vanligaste biverkningarna som förekom i ofatumumabgruppen (hos fler än tio procent av patienterna) var övre luftvägsinfektioner, nasofaryngit¹⁵, huvudvärk, urinvägsinfektioner, lokala reaktioner vid injektionsstället och systemiska injektionsrelaterade reaktioner.

Vanligaste biverkningar i teriflunomidgruppen

De vanligaste biverkningarna som förekom i teriflunomidgruppen (hos fler än tio procent av patienterna) var övre luftvägsinfektioner, nasofaryngit, huvudvärk, systemiska injektionsrelaterade reaktioner, alopeci¹⁶ och diarré.

Injektionsrelaterade reaktioner

Behandling med ofatumumab var i ASCLEPIOS-studierna associerad med en högre frekvens av injektionsrelaterade reaktioner (lokala och systemiska) jämfört med behandling med placeboinjektioner i teriflunomidgruppen. Injektionsrelaterade reaktioner observerades främst vid första injektionen.

Lokala reaktioner vid injektionsstället (innefattande erytem¹⁷, lokal smärta, klåda och svullnad) rapporterades hos 10,9 procent av patienterna som fick behandling med ofatumumab jämfört med hos 5,6 procent av patienterna i teriflunomidgruppen.

Vidare sågs systemiska injektionsrelaterade reaktioner hos 20,6 procent av patienterna som fick behandling med ofatumumab och hos 15,0 procent av dem i teriflunomidgruppen. Dessa reaktioner förekom inom 24 timmar efter injektion. De vanligaste systemiska injektionsrelaterade reaktionerna (inträffade hos åtminstone två procent av patienterna) innefattade feber, huvudvärk, myalgi¹⁸, frossa och trötthet. De injektionsrelaterade reaktionerna var i huvudsak lindriga till medelsvåra. Två (0,2 procent) av de patienter som fick behandling med ofatumumab rapporterades dock allvarliga men inte livshotande injektionsrelaterade reaktioner.

Infektioner

Andelen patienter som drabbades av infektioner i ASCLEPIOS-studierna var jämförbar mellan behandlingsarmarna (51,6 procent jämfört med 52,7 procent i ofatumumab- respektive teriflunomidarmen). Infektionerna var huvudsakligen lindriga till medelsvåra. Allvarliga infektioner var något vanligare med ofatumumab jämfört med teriflunomid (2,5 procent jämfört med 1,8 procent).

Infektionerna utgjordes av nasofaryngit (18,0 procent jämfört med 16,7 procent i ofatumumab- respektive teriflunomidarmen), övre luftvägsinfektion (10,3 procent jämfört med 12,8 procent), urinvägsinfektion (10,3 procent jämfört med 8,3 procent), nya eller återaktiverade herpesinfektioner, inklusive oftalmiska infektioner (4,9 procent jämfört med 4,2 procent), bronkit¹⁹ (2,5 procent jämfört med 3,5 procent), lunginflammation (0,3 procent jämfört med 0,7) och appendicit²⁰ (0,8 procent jämfört med 0,2 procent).

Inga opportunistiska infektioner rapporterades i studierna.

Maligniteter och dödsfall

¹⁵ Inflammation i näsa och hals.

¹⁶ Hårväxtstopp.

¹⁷ Rödnad vid injektionsstället.

¹⁸ Muskelvärk.

¹⁹ Luftrörskatarr.

²⁰ Blindtarmsinflammation.

Frekvensen av elakartade neoplasmer²¹ var jämförbar hos patienter som behandlats med ofatumumab jämfört med teriflunomid (0,5 procent jämfört med 0,4 procent). Inget av dessa fall ansågs vara relaterat till själva behandlingen.

Ett dödsfall inträffade i teriflunomidgruppen (aortadissektion²²) under uppföljningsperioden efter avslutad behandling. Inga dödsfall rapporterades i ofatumumabgruppen.

TLV:s diskussion

Ofatumumabs effekt och säkerhet jämfört med teriflunomid hos patienter med aktiv RMS utvärderades i två pivotala fas III-studier med identisk design, ASCLEPIOS I och ASCLEPIOS II.

Huvudsyftet med ASCLEPIOS-studierna var att undersöka om ofatumumab är effektivare (superior) än teriflunomid när det gäller att minska antalet skov hos patienter med aktiv RMS. Behandling med ofatumumab ledde i ASCLEPIOS I och ASCLEPIOS II till en betydande minskning av ARR. ARR var med ofatumumab mindre än hälften av den aktiva komparatorn teriflunomid. Skillnaden mellan behandlingarna var i båda studierna statistiskt signifikant. Därmed uppnåddes studiernas huvudsyfte.

Vidare ledde behandling med ofatumumab till en statistiskt signifikant minskning av inflammatorisk aktivitet synlig med MR jämfört med teriflunomid (antalet Gd+ T1-lesioner samt nya eller förstörade T2-lesioner) samt till en signifikant lägre risk för 3-månaders CDW och 6-månaders CDW.

Ofatumumabs gynnsamma effekter på patienter med aktiv RMS bedömdes av EMA vara kliniskt relevanta.

Patienter med SPMS

De kliniskt relevanta effekterna av ofatumumab har påvisats i en studiepopulation bestående av främst RRMS-patienter och ett mindre antal SPMS med pålagrade skov.

En subgruppsanalys visade att fördelarna av behandling med ofatumumab på skovsfrekvensen på patienter med SPMS var numeriskt jämförbara med de som observerades i den totala studiepopulationen (dock ej statistiskt signifikant).

Av EMA:s utvärderingsrapport för Kesimpta framgår att behandlingseffektivitet när det gäller skovsfrekvensen hos patienter med RRMS kan extrapoleras till patienter med SPMS med pålagrade skov, då det rör sig om samma underliggande patofysiologi (dvs. inflammatorisk process). Detta är i linje med EMA:s riktlinjer för kliniska prövningar av läkemedel för behandling av multipel skleros [10].

Extrapolering av effekten på progression av funktionsnedsättning (3- respektive 6-månaders CDW) anses dock av EMA inte som lämpligt eftersom patofysiologin är annorlunda. Försämring av neurologisk funktion vid RRMS är direkt relaterad till skov, medan vid SPMS sker en kontinuerlig försämring av neurologisk funktion som inte kan förklaras av skov.

I en subgruppsanalys visade punkttestimaten för 6-månaders CDW ett liknande resultat i SPMS-gruppen som det som observerades för RRMS-patienter. SPMS-populationen var dock liten och konfidensintervallen var breda och inkluderade 1 och varför resultaten bör tolkas med försiktighet.

²¹ Maligna tumörer.

²² Kärldristning av stora kroppspulsådern.

DMT-naiva och tidigare DMT-behandlade

DMT-naiva och tidigare DMT-behandlade patienter ingick i de pivotala kliniska studierna för ofatumumab. DMT-behandlade patienter i studierna inkluderade patienter som tidigare behandlats med läkemedel inom första linjen samt patienter som tidigare behandlats med läkemedel inom andra linjen inklusive med anti-CD20 antikroppar. Subgruppsanalyser visade att ofatumumab har effekt oavsett tidigare behandling med andra DMT.

Av EMA:s utvärderingsrapport för Kesimpta framgår att nytta/risk-balansen anses positiv för såväl DMT-naiva patienter som för patienter som byter från sin nuvarande DMT på grund av terapivikt, säkerhets- eller toleransproblematik, så länge dessa patienter uppfyller kriterierna för "aktiv sjukdom".

Immunogenicitet

Behandling med biologiska läkemedel kan ge upphov till ADA. Höga nivåer av ADA kan blockera den önskade effekten av behandlingen och patienten kan då behöva byta behandlingspreparat. ADA (inklusive nAb) bedömdes i ASCLEPIOS-studierna vid baslinjen samt vid olika tidpunkter fram till slutet av studierna för att utvärdera ofatumumabs immunogenicitetspotential. Av EMA:s utvärderingsrapport för Kesimpta framgår att utvecklingen av kliniskt signifikanta nivåer av ADA i nuläget inte anses utgöra ett problem vid behandling med ofatumumab vid användning enligt den godkända dosen och dosregimen [7].

Säkerhetsprofilen

Ofatumumab verkar, liksom rituximab och okrelizumab, genom att binda till CD20 och på det sättet inducera B-cellslysering. Detta leder till låga nivåer av immunglobuliner²³ och därmed till ett sämre försvar mot infektioner, särskilt de som orsakas av bakterier. Vidare har det visats att de låga nivåerna av immunglobuliner som förknippas med behandling med monoklonala antikroppar riktade mot CD20 leder till nedsatt förmåga att uppbringa ett immunsvaret mot vacciner. Dessa biverkningar kan, enligt EMA, vara allvarliga men hanterbara förutsatt att produktinformationen ger relevant information till förskrivare och patient om kontraindikationer och vilka försiktighetsåtgärder som är nödvändiga för att minimera riskerna.

Ofatumumab bedöms av EMA ha en godtagbar säkerhetsprofil med biverkningar i linje med dem som förväntas av anti-CD20 antikroppar.

TLV:s bedömning: I de pivotala studierna ASCLEPIOS I och II har ofatumumab jämfört med teriflunomid visats leda till en statistiskt signifikant minskning av antalet skov, inflammatorisk aktivitet samt en lägre risk för progression av funktionsnedsättning hos patienter med aktiv RMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att effekten av ofatumumab är kliniskt relevant.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att säkerhetsprofilen för ofatumumab är godtagbar och ligger i linje med den förväntade för anti-CD20 antikroppar.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) där ofatumumab jämförts mot samtliga läkemedel godkända för behandling av MS med avseende på ARR, 3-månaders CDW och 6-månaders CDW [11].

Metod

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till nätverksmetaanalysen. [-----]

²³ Immunglobuliner, eller antikroppar, är en speciell typ av protein som används av kroppens immunsystem för att upptäcka och identifiera främmande ämnen till exempel virus och bakterier som på det sättet lättare kan neutraliseras.

[-----]
[-----].

För att inkluderas i analysen skulle studierna -----
[-----].

Den systematiska litteraturgenomgången identifierade [---] träffar av vilka slutligen [--] randomiserade kontrollerade studier visade sig möta urvalskriterierna.

[-----]
[-----].

[-----]
[-----].

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----].

[-----]
[-----].

Resultat

ARR

För ARR var effekten av ofatumumab statistiskt signifikant bättre än placebo, teriflunomid, dimetylfumarat, betainterferoner, glatirameracetat och fingolimod (Figur 3). Effekten av ofatumumab var numeriskt men inte statistiskt signifikant bättre än kladribin, natalizumab och okrelizumab. Slutligen var effekten av ofatumumab numeriskt sämre än alemtuzumab, men detta resultat var inte statistiskt signifikant.

Figur 3. Resultat av NMA:n avseende ARR (*forest plot* ofatumumab jämfört med andra DMT:s) (Novartis, data on file) [11].

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kapitlet 23 paragrafen OSL

[-----]

3-månaders CDW

För 3-månaders CDW var effekten av ofatumumab statistiskt signifikant bättre än placebo, teriflunomid, interferon beta 1b, interferon beta 1a i.m., glatirameracetat och fingolimod. Punkttestimaten för hazardkvoterna för ofatumumab jämfört med dimetylfumarat, interferon beta 1a s.c., kladribin och natalizumab var under 1 men 95% konfidensintervall inkluderade 1. Slutligen var effekten av ofatumumab numeriskt sämre än okrelizumab och alemtuzumab, men dessa resultat var inte statistiskt signifikanta.

6-månaders CDW

För 6-månaders CDW var effekten av ofatumumab statistiskt signifikant bättre än placebo, teriflunomid, interferon beta 1b, interferon beta 1a i.m. och glatirameracetat. I jämförelserna med dimetylfumarat, interferon beta 1a s.c., fingolimod, kladribin och natalizumab var effekten av ofatumumab numeriskt överlägsen men resultaten skilde sig inte signifikant åt mellan behandlingarna. Slutligen var effekten av ofatumumab numeriskt sämre än okrelizumab och alemtuzumab, men dessa resultat var inte statistiskt signifikanta.

Jämförelsen mot Gilenya (fingolimod)

Såsom nämns ovan visar företagens NMA att behandling med ofatumumab har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med fingolimod avseende två av de tre utvärderade effektmått (ARR och tiden till 3-månaders CDW) och har numerärt bättre effekt avseende det tredje (tiden till 6-månaders CDW). En sammanfattning av resultaten av jämförelsen mellan ofatumumab och fingolimod visas i *Tabell 2*.

Tabell 2. NMA:s resultat för jämförelsen mellan ofatumumab och fingolimod (Novartis, data on file) [11].

| | RR eller HR | 95% KI |
|----------------|-------------|---------|
| ARR | [----] | [-----] |
| 3-månaders CDW | [----] | [-----] |
| 6-månaders CDW | [----] | [-----] |

Källor: [-----]
-----]

TLV:s diskussion

Enligt företagets NMA har behandling med ofatumumab statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med samtliga läkemedel inom den så kallade första linjen när det gäller att minska skovfrekvensen hos patienter med RMS. I jämförelsen med kladribin, natalizumab, okrelizumab och alemtuzumab skilde sig resultaten inte signifikant åt mellan behandlingarna.

Vidare visar resultaten att effekten av ofatumumab på sjukdomsprogression inte skiljer sig signifikant mot effekten av läkemedel inom den så kallade andra linjen, såsom kladribin, natalizumab, okrelizumab och alemtuzumab.

Jämförelsen mot Gilenya (fingolimod)

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan ofatumumab och fingolimod. Vidare saknas studier med liknande utförande och med en gemensam komparator, exempelvis placebo, där dessa läkemedel är studerade, vilket innebär att justerade indirekta jämförelser inte är möjliga att utföra. Bedömningen av den relativa effekten mellan ofatumumab och fingolimod baseras därför på resultaten från företagets NMA.

Enligt företagets NMA har ofatumumab statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med fingolimod avseende effektmåttén ARR och 3-månaders CDW men effekten mellan dessa behandlingar skiljde sig inte signifikant åt avseende 6-månaders CDW.

En NMA omfattar direkta jämförelser men även indirekta jämförelser av behandlingar som aldrig har prövats sida vid sida i en och samma kliniska studie. Detta innebär en slags extrapolering av de jämförelser som har gjorts i de kliniska studierna. Data från hela nätverket av studier används som underlag för varje enskild jämförelse. Huruvida ett slutresultat från en NMA är tillförlitlig eller inte beror därför bland annat på om studiedesign, mätmetoder, sätt att redovisa utfall, patientegenskaper och andra effektmodifierare i samtliga ingående studier är tillräckligt lika för att resultaten ska kunna vägas ihop.

[-----

-----].

TLV:s bedömning: Resultaten från företagets NMA visar att behandling med ofatumumab är statistiskt signifikant mer effektiv än samtliga behandlingar inom den så kallade första linjen när det gäller att minska skovfrekvensen hos patienter med RMS. I jämförelsen med kladribin, natalizumab, okrelizumab och alemtuzumab skiljer sig resultaten inte signifikant åt mellan behandlingarna.

Vidare visar resultaten att effekten av ofatumumab på sjukdomsprogression inte skiljer sig signifikant mot effekten av läkemedel inom den så kallade andra linjen, såsom kladribin, natalizumab, okrelizumab och alemtuzumab.

I jämförelsen mot fingolimod visades ofatumumab ha en statistiskt signifikant bättre effekt avseende effektmåttén ARR och 3-månaders CDW men effekten mellan behandlingarna skiljde sig inte signifikant åt avseende 6-månaders CDW.

Resultaten från företagets NMA måste tolkas med försiktighet. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

Med hänsyn till osäkerheterna avseende indirekta effektskattningar bedömer TLV att behandlingseffekten av ofatumumab åtminstone är jämförbar med behandlingseffekten av fingolimod.

2 Hälsoekonomi

Företaget ansöker om generell subvention för hela Kesimptas godkända indikation. Nuvarande sjukdomsmodifierade läkemedel delas in i två grupper, de med måttlig effekt för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet samt de högeffektiva för behandling av patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Företaget har kommit in med tre hälsoekonomiska analyser. En kostnadsnyttomodell där behandling med Kesimpta jämförs med Aubagio för behandling av vuxna patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och två olika kostnadsminimeringsanalyser mot Mavenclad och Gilenya för behandling av patienter med hög sjukdomsaktivitet.

TLV bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och Mabthera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, för patienter med hög sjukdomsaktivitet. För patienter där rituximab inte är lämplig bedömer TLV att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ, se avsnitt 1.3.2.

Företagets analys mot Aubagio redovisas i avsnitt 2.1. Företaget har valt att inte redovisa någon jämförelse mellan Kesimpta och rituximab. Företagets jämförelse mot Gilenya redovisas i avsnitt 2.2. TLV redovisar inte företagets jämförelse mot Mavenclad.

2.1 Företagets hälsoekonomiska analys mot Aubagio

I företagets Markovmodell rör sig patienter mellan elva olika hälsotillstånd. Tio hälsotillstånd baseras på EDSS-nivå (Expanded Disability Status Scale) och det elfte är ”död”. EDSS är ett sjukdomsspecifikt funktionsmått som går från 0 till 10, där ”0” innebär en normal funktionsstatus och ”10” innebär MS-relaterad död. Företaget modellerar med andra ord död i både hälsotillståndet ”EDSS-nivå 10” och hälsotillståndet ”död”.

Företagets modell antar en livstidshorisont på 90 år och under en modellcykel, som motsvarar ett år, kan en patient antingen stanna i samma hälsotillstånd, förflyttas till ett annat hälsotillstånd, avsluta behandling eller dö. De patienter som avslutar behandling med Kesimpta eller Aubagio övergår till att följa sjukdomens naturlförlopp.

Fördelningen av patientkohorten per EDSS-nivå vid modellens början samt patientkaraktäristika i företagets grundscenario hämtar företaget från Brundin et al (2017) [12]. Bland dessa patienter är 78 procent kvinnor och genomsnittsåldern är 56 år. Företaget genomför en scenarioanalys där patientkaraktäristika och EDSS-fördelning baserat på ASCLEPIOS-studierna används där 68 procent är kvinnor och genomsnittsåldern är 38 år. Fördelningen av patientkohorten på EDSS-nivå redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Fördelningen av patientkohorten på EDSS vid modellens början.

| Hälsotillstånd | Brundin et al., 2017 [12] | ASCLEPIOS-studierna |
|----------------|---------------------------|---------------------|
| EDSS 0 | 5,19% | 2,34% |
| EDSS 1 | 9,45% | 19,14% |
| EDSS 2 | 12,32% | 28,07% |
| EDSS 3 | 9,23% | 22,12% |
| EDSS 4 | 5,52% | 17,60% |
| EDSS 5 | 11,27% | 9,84% |
| EDSS 6 | 18,62% | 0,90% |
| EDSS 7 | 9,45% | 0,00% |
| EDSS 8 | 17,79% | 0,00% |
| EDSS 9 | 1,16% | 0,00% |
| Total | 100% | 100% |

TLV:s bedömning: Företagets hälsoekonomiska modell följer en struktur som är väletablerad inom MS-området och fångar över lag relevanta kostnader och effekter som uppstår vid behandling med Kesimpta, trots att "död" finns i två hälsotillstånd i modellen. TLV bedömer att en livstidshorisont är nödvändig på grund av sjukdomens kroniska natur. Den långa tidshorisonten medför dock en osäkerhet i extrapoleringen av resultaten från de kliniska studierna. TLV testar i känslighetsanalyser hur resultaten påverkas av en kortare tidshorisont. Ofta modelleras livstidshorisonter till 100 år, TLV har dock i utredningen av Ocrevus, dnr 335/2016, föredragit en livstidshorisont som uppgår till 90 år i stället för 100 år. Företagets tidshorisont i den befintliga modellen mellan Kesimpta och Aubagio bedöms vara rimlig.

TLV bedömer att det är mer rimligt att använda fördelning av patientkohorten samt patientkaraktäristika från ASCLEPIOS-studierna då det är den patientgruppen som den kliniska effekten är baserad på. TLV:s grundscenario är därför baserat på fördelning mellan EDSS-nivåer och patientkaraktäristika (genomsnittsalder och andel kvinnor) från ASCLEPIOS-studierna. Data från Brundin et al., 2017 inkluderas i en känslighetsanalys.

2.1.1 Effektmått

Det viktigaste effektmåttet i företagets hälsoekonomiska modell är årlig sjukdomsprogression (förflyttningar mellan olika EDSS-nivåer). Företaget modellerar även årlig skovfrekvens, behandlingsavbrott och mortalitet.

Klinisk effekt

Sjukdomsprogression

I analysen modelleras sjukdomsprogression som förflyttningar i övergångsmatriser mellan olika EDSS-stadier. Patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd beroende på patienternas responsgrad. Övergångssannolikheterna hämtas från ASCLEPIOS-studierna. Företaget antar konsekvent en kvarvarande behandlingseffekt så länge patienter står på behandling med Kesimpta eller jämförelsealternativet. Företaget redovisar två övergångsmatriser, den ena baseras på 2 888 övergångar från 727 patienter som behandlas med Kesimpta. Den andra matrisen baseras på 4943 övergångar hos 900 patienter som behandlats med Aubagio.

På grund av för få observationer för EDSS-stadier över 7 i ASCLEPIOS-studien har företaget använt data från Palace et al. [13] för att beräkna övergångssannolikheterna för dessa stadier. För att beräkna sannolikheten att befinna sig i EDSS-stadie 7 och högre har företaget beräknat den sammanlagda sannolikheten av att befinna sig i stadie 1–6 baserat på ASCLEPIOS-studien, sedan subtraherat denna sannolikhet från 1 för att ge den samlade sannolikheten att befinna sig i stadie 7 och högre. Denna sannolikhet fördelas sedan mellan EDSS-stadie 7–9 baserat på proportionerna observerade i Palace et al. [13].

Företaget antar att patienter endast kan röra sig mellan hälsotillstånd som angränsar till varandra, med andra ord kan patienter inte gå från EDSS-nivå 2 till EDSS-nivå 4 utan modellen antar då att patienten även har befunnit sig i EDSS-nivå 3.

Övriga effektmått

Företaget antar att risken att drabbas av skov är oberoende av EDSS-nivå. Företaget modellerar en risk vid modellens baslinje, baserat på genomsnittligt antal år sedan MS-diagnosen sattes vid baslinjen hos patienter i ASCLEPIOS-studierna, och baserat på en studie av Tremlett et al. [14] antar företaget att risken minskar med cirka 17 procent över fem års tid.

Den årliga sannolikheten att avbryta behandling baseras på resultat från företagets NMA. Företaget antar en årlig sannolikhet att avsluta behandling med Kesimpta på [-----] och [-----] för Aubagio. När en patient avbryter behandling antas patienten övergå till BSC och följa sjukdomens naturlförlopp. Naturalförloppet beskriver hur sjukdomen utvecklas vid avsaknad av

behandling. Data över sjukdomsprogression i naturalförloppet hämtar företaget från en publicerad studie baserad på brittiska registerdata, Palace et al. (2014) [13].

Modellen inkluderar en mortalitetsrisk för normalpopulationen från Statistiska Centralbyrån. Företaget har inte tillämpat något antagande om ökad mortalitet förknippad med sjukdomen.

TLV:s diskussion

Resultaten i modellen drivs i hög grad av den effekt på sjukdomsprogressionen som antas i modellen. TLV bedömer att det råder osäkerhet kring klinisk effekt av Kesimpta över tid. Detta eftersom den kliniska effekten för de patienter som kvarstår på behandling under hela modellens tidshorisont baseras på den effekt som syntes i kliniska studier som pågick i 96 veckor.

Den aktiva substansen i Kesimpta är en monoklonal antikropp som liknar rituximab och Ocrevus (okrelizumab). Det vore rimligt att anta att avtagandet av effekten är likartat med det som noteras för dessa läkemedel. TLV begärde in en modellkomplettering av företaget där en årlig effektreducering inkluderas, i likhet med TLV:s utredning av Ocrevus, se dnr 335/2016. Företaget inkom med en modell med möjlighet att låta effekten försvinna helt för både Kesimpta och Aubagio, och övergå till naturalförloppet, efter ett valbart antal år. TLV:s kliniska expert bedömer att det inte är rimligt att ha modeller som sträcker sig mer än 10 år med tanke på att sjukdomsförloppen är så pass svåra att förutsäga. Experten bedömer dock att det är sannolikt att effekten av läkemedlet bibehålls över tid. I TLV:s utredning av Zeposia, dnr 3023/2020, bedömde TLV:s kliniska expert att rituximab har använts länge och att det inte finns några större hållpunkter för att det skulle tappa i effekt.

I TLV:s grundscenario antas att effekten är likvärdig efter 10 år för att hantera osäkerheterna gällande effekt över tid. Detta är ett konservativt antagande då både effekten av Kesimpta ligger i linje med effekten av läkemedel som används i andra linjen och det är rimligt att anta att Kesimpta fortsätter användas med effekt även efter 10 år, se avsnitt 1.4.1 *Resultat*. Det är även ett konservativt antagande då det i modellen nu antas att effekten av båda läkemedlen försvinner efter 10 år men kostnaderna för läkemedlen är kvar. Patienterna antas med andra ord stå på behandling med full kostnad men utan effekt.

Företaget antar att avhoppsfrekvensen leder till att cirka [-----] av patienterna på Kesimpta och Aubagio efter fem år är kvar på behandling, och att andelen patienter på behandling efter tio år är [-----]. TLV:s kliniska expert bedömer att bortfallet av patienter torde vara rätt stort efter fem år eller längre, uppskattningsvis faller upp till hälften av de som påbörjar en behandling bort. Företagets antaganden ligger i linje med expertens utlåtanden. Företaget antar att de patienter som avbryter behandling övergår till att följa sjukdomens naturalförlopp. Detta kan ses som en brist i modellen då det är mer sannolikt att patienter får efterföljande behandling. Som beskrivet ovan antas dock patienterna i TLV:s grundscenario efter 10 år vara utan effekt men fortsatt ackumulera kostnader för läkemedel.

Företaget inkluderar inte biverkningar i modellen. Biverkningarna för Kesimpta är, enligt EMA, i linje med dem som orsakas av andra liknande läkemedel och anses av EMA vara hanterbara. TLV bedömer att skillnaderna i biverkningsprofilerna mellan Kesimpta och Aubagio är små, se avsnitt 1.4.1 *Biverkningar*, och att inkludering av biverkningar i modellen hade haft marginell påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV antar att effekten av behandling med Kesimpta och Aubagio försvinner efter 10 år.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Varje hälsostadie i modellen är förknippat med en specifik livskvalitetsvikt. Nyttovikterna för samtliga hälsotillstånd är baserade på en studie av Brundin et al. 2017 [12]. I studien användes EQ-5D och nyttovikter skapade med både den brittiska samt svenska tariffen, se tabell 2. Med

den brittiska tariffen kan man se ett kraftigt fall i nyttovikten mellan EDSS-stadie 7–8, vilket inte sker med den svenska tariffen. En förklaring till detta kan vara att den svenska tariffen frågar patienter som själva upplever funktionsnedsättningen, vilket kan inkludera en så kallad 'coping effect', med andra ord att patienter har en tendens att bli "vana" vid sitt eget tillstånd och därmed inte skatta det som lika allvarligt. Företaget utgår från den svenska tariffen i sitt grundscenario men inkluderar den brittiska tariffen i en scenarioanalys. I modellen inkluderar företaget även möjligheten att använda nyttovikter baserade på den kliniska studien och en brittisk tariff. På grund av få observationer i de högre EDSS-nivåerna kompletteras dessa nyttovikter med data från Orme et al. för hälsotillstånd 7 till 9.

Tabell 2. Nyttovikter baserade på Brundin et al. 2017.

| EDSS | Svensk tariff | Brittisk tariff |
|------|---------------|-----------------|
| 0 | 0,935 | 0,909 |
| 1 | 0,889 | 0,789 |
| 2 | 0,852 | 0,716 |
| 3 | 0,818 | 0,688 |
| 4 | 0,763 | 0,600 |
| 5 | 0,751 | 0,575 |
| 6 | 0,742 | 0,550 |
| 7 | 0,693 | 0,436 |
| 8 | 0,604 | 0,028 |
| 9 | 0,511 | -0,261 |

Patienter kan uppleva så kallade skov vilket innebär en livskvalitetsförsämring under skovets varaktighet. Minskningen av livskvalitet som en patient upplever vid ett skov antas vara 0,02 och hämtas från Orme et al. [15].

TLV:s diskussion

Att använda nyttovikter från olika källor innebär en osäkerhet, eftersom detta förutsätter att metoderna och patientpopulationerna är direkt jämförbara. Det är samtidigt en stor fördel att i modellen utgå från nyttovikter baserade på data från kliniska studier. I företagens modell finns möjligheten att använda nyttovikter baserade på ASCLEPIOS-studierna och en brittisk tariff. TLV använder dessa nyttovikter i TLV:s grundscenario. Nyttovikterna inkluderar emellertid [-----]

-----], se Tabell 3.

Tabell 3. Nyttovikter som inkluderas i TLV:s grundscenario.

| EDSS-nivå (hälsotillstånd) | TLV:s grundscenario |
|----------------------------|---------------------|
| 0 | [-----] |
| 1 | [-----] |
| 2 | [-----] |
| 3 | [-----] |
| 4 | [-----] |
| 5 | [-----] |
| 6 | [-----] |
| 7 | [-----] |
| 8 | [-----] |
| 9 | [-----] |

TLV:s bedömning: TLV använder nyttovikter baserade på ASCLEPIOS-studierna och en brittisk tariff samt justerar nyttovikterna för EDSS-nivå 8 och 9.

2.1.3 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnader redovisas i Tabell 4. Kostnaden per patient som behandlas med Kesimpta uppgår till 165 480 kronor år 1 och 141 840 kronor från år 2. Den rekommenderade dosen för Aubagio är 14 mg dagligen. Den årliga kostnaden per patient som behandlas med Aubagio uppgår enligt företaget till 92 195 kronor.

Tabell 4. Läkemedelskostnader Kesimpta och Aubagio.

| Läkemedel | Antal doser per år | Förpackningsstorlek och kostnad | Kostnad per dos | Årlig kostnad |
|-----------|-------------------------------------|---|------------------|-------------------------------------|
| Kesimpta | 14 doser år 1 12 doser från år 2 | 11 598,77 kronor (AUP) per injektion | 11 598,77 kronor | 165 480 kr år 1 141 840 kr år 2+ |
| Aubagio | 365 doser | 21 217,44 kronor (AUP) för 84 tabletter å 14 mg | 252,59 kronor | 92 194,83 kronor |

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är förknippat med kostnader, se Tabell 5. Direkta kostnader som företaget inkluderar är bland annat sjukhusinläggning, läkarkonsultationer, tester, kostnader för material eller utrustning och omsorgskostnader exempelvis kostnad för personlig assistans. Företaget uppger att de inte inkluderar indirekta kostnader i analysen men kostnader för informell vård inkluderas. Inga kostnader för biverkningar inkluderas.

Företaget antar att kostnaden för skov uppgår till 39 558 kronor. Företaget antar att alla skov har samma kostnad, oberoende av typ av skov. Kostnad för läkemedel som är relaterade till skovfrekvens, och som inte är kostnader för Kesimpta eller Aubagio, inkluderas i respektive hälsotillståndets kostnader. Företaget hämtar samtliga kostnaderna från Brundin et al. och justerar dem till 2020-års prisnivå.

Tabell 5. Direkta kostnader som inkluderas i modellen.

| EDSS-nivå | Direkta kostnader (SEK) |
|-----------|-------------------------|
| 0 | 36 076 kr |
| 1 | 57 482 kr |
| 2 | 110 035 kr |
| 3 | 86 955 kr |
| 4 | 208 180 kr |
| 5 | 166 967 kr |
| 6 | 211 243 kr |
| 7 | 371 866 kr |
| 8 | 906 535 kr |
| 9 | 1 584 140 kr |

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnad Kesimpta och Aubagio

Enligt produktresumén för Kesimpta ska den första injektionen utföras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal, därefter administreras läkemedlet av patienten själv. Företaget uppger att enligt sjuksköterskor på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg och Centrum för neurologi/akademiska specialistcentrum för multipel skleros i Stockholm kan detta kombineras med det sjuksköterskebesök som bokas för alla patienter som sätts in på en ny behandling, och att det därför inte skulle innebära en extra kostnad för Kesimpta. Företaget uppger att kostnaden för ett sådant besök uppgår till 1 719 kronor. TLV testar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas ifall denna kostnad skulle tillkomma för Kesimpta utöver befintliga kostnader vid insättning av nytt läkemedel.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

I TLV:s utredning av Ocrevus, dnr 335/2016, hämtades kostnader per EDSS-nivå från samma studie av Brundin et al. [12] som i detta ärende. TLV har tidigare bedömt att beräkningar av

vårdkostnader i studien är väldimensionerad och inkluderar ett stort dataunderlag för Sverige. Givet att studien inte specificerar resultat för olika typer av MS finns dock en viss osäkerhet kring hur representativa resultaten är för den nu utvärderade patientpopulationen.

TLV inkluderar inte indirekta kostnader i analysen, TLV exkluderar därför kostnaden för informell vård från kostnaden för de olika hälsotillstånden.

TLV noterar att kostnaden för hälsotillstånden EDSS-nivå 8 och 9 är betydligt högre än för resterande EDSS-nivåer. Detta beror på antaganden om att kostnaden för "community services", som till största del består av personlig assistans, ökar för dessa grupper. TLV bedömer att det är rimligt att anta att behovet och därmed även kostnaden för personlig assistans ökar för dessa hälsotillstånd. TLV bedömer emellertid att det råder osäkerhet i hur pass mycket behovet och kostnaden ökar. TLV testar därför i känslighetsanalyser om kostnaderna för EDSS-nivå 8 och 9 vore 20 procent högre respektive lägre.

TLV:s bedömning: Företaget har gjort en välavvägd uppskattning av resursförbrukning och kostnader inom vården. TLV exkluderar dock kostnaden för informell vård.

2.2 Företagets hälsoekonomiska jämförelse mot Gilenya

Företaget antar att Kesimpta har bättre effekt än Gilenya och redovisar en kostnadsminimeringsanalys mellan dessa läkemedel. Mot bakgrund av att TLV bedömer den kliniska effekten vara jämförbar, se avsnitt 1.4.2, har TLV baserat sin hälsoekonomiska bedömning mellan Kesimpta och Gilenya på den kostnadsminimeringsanalys som företaget kommit in med.

2.2.1 Kostnader för Gilenya

Enligt produktresumén är den rekommenderade doseringen för Gilenya en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen. Gilenya säljs i förpackningar innehållandes 28 kapslar 0,5 mg fingolimod för 15 839,93 kronor (AUP). Företaget antar att den årliga kostnaden för behandling med Gilenya uppgår till 206 485 kronor.

2.2.2 Kostnader för Kesimpta

Kostnaden per patient som behandlas med Kesimpta uppgår till 165 480 kronor år 1 och 141 840 kronor från år 2, se avsnitt 2.1.3 *Läkemedelskostnad Kesimpta* (Tabell 4).

2.2.3 Resultat

Resultatet från företagets analys visar att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger kostnaden för behandling med Gilenya.

TLV:s diskussion

Behandlingskostnaden för Gilenya är i linje med TLV:s utvärdering av Ocrevus (dnr 335/2016) där den årliga kostnaden för behandling med Gilenya uppgick till 206 626 kronor. TLV noterar att priset för Gilenya dock är något lägre, 15 838,81 kronor, än det som företaget antar. Detta påverkar emellertid inte resultatet av analysen.

TLV:s bedömning: TLV antar jämförbar effekt mellan Kesimpta och Gilenya. TLV bedömer att kostnaden vid behandling med Kesimpta understiger kostnaden vid behandling med Gilenya.

3 Resultat

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är Aubagio och för patienter med hög sjukdomsaktivitet i första hand rituximab och i andra hand Gilenya, se avsnitt 1.4.2. Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir 180 000 kronor för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet enligt TLV:s bedömning, se avsnitt 3.2. TLV bedömer att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger kostnaden för behandling med Gilenya, se avsnitt 2.2.

Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i avsnitt 3.1.3. TLV:s grundscenario redovisas i avsnitt 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i avsnitt 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Baslinjekarakteristiska för patienter baseras på Brundin et al. (2017) [12]; andel män uppgår till 22 procent och genomsnittsålder för patienter är 56 år.
- Fördelningen av patienter mellan EDSS-nivåer vid modellens start baseras på Brundin et al. (2017) [12].
- Patienter kan förflyttas till högre och lägre EDSS-nivåer.
- Behandlingseffekten antas kvarstå så länge patienten står på behandling.
- Mortalitetsrisken bedöms vara samma för båda behandlingsarmarna.
- Företagets livskvalitetsvikter baseras på Brundin et al. (2017) [12] och svensk tariff.
- Företaget inkluderar kostnader för informell vård.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario faller Kesimpta ut som kostnadsbesparande med cirka 200 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt 0,18 kvalitetsjusterade levnadsår. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är dominant, se Tabell 6.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario i den hälsoekonomiska analysen mot Aubagio.

| | Kesimpta | Aubagio | Ökning/ minskning |
|---|----------|---------|----------------------|
| Kostnader | | | |
| Läkemedelskostnader (SEK) | [-----] | [-----] | [-----] |
| Kostnad i hälsotillstånd | [-----] | [-----] | [-----] |
| Kostnad vid skov | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader (SEK) | [-----] | [-----] | -203 650 |
| QALYs | [-----] | [-----] | 0,18 |
| Kostnad per vunnen QALY för Kesimpta | | | Dominant |

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser indikerar att diskonteringsfaktorn och tidshorisonten påverkar resultatet av analysen i störst utsträckning, se Tabell 7.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser.

| Känslighetsanalyser | | +/- Kostnader | +/- QALYs | ICER |
|-----------------------------|--|---------------|-----------|----------|
| Diskontering | Kostnader 0 % Effekter 0% | [-----] | [-----] | Dominant |
| | Kostnader 5% Effekter 5% | [-----] | [-----] | Dominant |
| | Kostnader 3% Effekter 0% | [-----] | [-----] | Dominant |
| Tidshorisont | 15 år | [-----] | [-----] | Dominant |
| | 20 år | [-----] | [-----] | Dominant |
| | 40 år | [-----] | [-----] | Dominant |
| Tid till behandlingsavbrott | Patienter avslutar behandling vid EDSS-nivå 6 | [-----] | [-----] | Dominant |
| | Patienter avslutar behandling vid EDSS-nivå 8 | [-----] | [-----] | Dominant |
| Livskvalitet | Brittisk tariff | [-----] | [-----] | Dominant |
| Patientkaraktäristiska | ASCLEPIOS-studien | [-----] | [-----] | Dominant |
| Behandlingsavbrott | 0% för både Kesimpta och Aubagio | [-----] | [-----] | Dominant |
| Skovfrekvens | 0% för både Kesimpta och Aubagio | [-----] | [-----] | Dominant |

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Baslinjekaraktäristiska för patienter baseras på ASCLEPIOS-studierna [8]; andel män uppgår till 32 procent och genomsnittsålder för patienter är 38 år.
- Fördelningen av patienter mellan EDSS-nivåer vid modellens start baseras på ASCLEPIOS-studierna [8].
- Behandlingseffekten antas försvinna för Kesimpta och Aubagio efter 10 år. Kostnaderna kvarstår.
- Livskvalitetsvikterna baseras på ASCLEPIOS-studierna [8] och en brittisk tariff. Livskvalitetsvikter understiger inte noll.
- TLV exkluderar kostnader för informell vård.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 180 000. TLV:s resultat visar att behandling med Kesimpta genererar 0,36 fler QALYs än behandling med Aubagio, se Tabell 14.

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenari.

| | Kesimpta | Aubagio | Ökning/ minskning |
|---|----------|---------|----------------------|
| Läkemedelskostnader (SEK) | [-----] | [-----] | [-----] |
| Kostnad i hälsotillstånd | [-----] | [-----] | [-----] |
| Kostnad vid skov | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader (SEK) | [-----] | [-----] | 65 458 |
| | | | |
| Totala QALYs | [-----] | [-----] | 0,36 |
| | | | |
| Kostnad per vunnen QALY för Kesimpta | | | 181 720 |

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är robusta i den mening att nästan alla känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med Kesimpta är rimlig i förhållande till nyttan, se tabell 9. De känslighetsanalyser vars ICER sticker ut (882 000 och 530 000 kronor) är då tidshorisonten förkortas till 15 år och tiden till dess att behandlingarna är likvärdiga antas vara 7 år. Detta bör anses som tröskelanalyser och inte som scenarier som TLV bedömer vara realistiska. Resultatet i känslighetsanalyserna indikerar att kostnaden av behandlingen är rimlig i relation till nyttan.

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser.

| Känslighetsanalyser | | +/- Kostnader | +/- QALYs | ICER |
|---|---|---------------|-----------|----------|
| Tidshorisont | 15 år | [-----] | [-----] | 882 072 |
| | 30 år | [-----] | [-----] | 286 867 |
| | 50 år | [-----] | [-----] | 182 600 |
| Livskvalitet | Brundin et al + svensk tariff | [-----] | [-----] | 376 663 |
| | Brundin et al + UK tariff | [-----] | [-----] | 159 038 |
| | ASCLEPIOS-studierna med negativa vikter | [-----] | [-----] | 140 903 |
| Tid till dess att effekt av läkemedlen försvinner | 7 år | [-----] | [-----] | 529 056 |
| | 15 år | [-----] | [-----] | Dominant |
| Kostnad | Inkludera informell vård | [-----] | [-----] | 43 232 |
| Patientkaraktäristiska från Brundin et al | Medelålder, tidshorisont, patientkohort fördelning på EDSS-nivåer | [-----] | [-----] | Dominant |
| Kostnad vid insättning av läkemedel (1719 kr, Södra sjukvårdsregionen 2021) | Inkluderas för Kesimpta | [-----] | [-----] | 186 236 |
| Kostnad för EDSS-nivå 8 | -20% | [-----] | [-----] | 345 470 |
| | +20% | [-----] | [-----] | 17 970 |
| Kostnad för EDSS-nivå 9 | -20% | [-----] | [-----] | 223 721 |
| | +20% | [-----] | [-----] | 139 719 |

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är medelhög, vilket främst beror på osäkerheter i antaganden om klinisk effekt för Kesimpta över tid. För att hantera osäkerheten i parametern redovisar TLV ett konservativt grundscenari där behandlingseffekten antas försvinna efter 10 år. Resultatet och känslighetsanalyser visar att kostnaden av behandlingen i de allra flesta fallen kan anses vara rimlig i relation till nyttan.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att cirka [-----] patienter diagnostiserats med MS i Sverige. Företaget uppger vidare att [-----] patienter nydiagnostiserats med MS årligen. Baserat på detta uppskattar företaget att antal patienter som kommer behandlas med Kesimpta kommer uppgå till [-----] år 2023. Med ett antagande om att den årliga kostnaden för underhållsbehandling uppgår till 141 850 kronor kommer den årliga försäljningen uppgå till totalt cirka [-----] kronor.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en modell som jämför Kesimpta och Aubagio för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet samt en kostnadsminimeringsanalys mellan Kesimpta och Gilenya för patienter med hög sjukdomsaktivitet.

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Kesimpta uppgår till cirka 180 000 kronor vid jämförelse mot Aubagio. Resultaten omfattas av osäkerhet främst gällande antaganden om klinisk effekt över tid för Kesimpta. TLV har genomfört ett flertal känslighetsanalyser varav nästan alla visar att kostnaden för behandling med Kesimpta är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Aubagio.

TLV bedömer även att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger den för Gilenya.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i England bedömer att Kesimpta är kostnadseffektivt och rekommenderas för behandling av patienter inom samma indikation som för den aktuella ansökan [16]. NICE bedömer att företagets analys präglas av osäkerhet gällande långsiktig effekt av Kesimpta.

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.

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

Företaget har tillfrågats men inte uppgett några uppgifter om pris och subvention i andra länder.

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.

5.3 Praxis

Mayzent, dnr 3403/2019, angående begränsad subvention och att rituximab användes som jämförelsealternativ. TLV beslutade den 3 juli 2020 att Mayzent ska ingå i förmånerna med begränsad subvention. Begränsningen innebär att Mayzent endast subventioneras när behandling med rituximab inte är lämplig. Mayzent är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med en avancerad form av MS som kallas sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS). TLV bedömde utifrån TLV:s allmänna råd att rituximab är relevant jämförelsealternativ. Rituximab är ett godkänt läkemedel men är inte godkänt för behandling av MS. Det används därmed utanför godkänd indikation, så kallad off-label. Rituximab är det behandlingsalternativ som har störst användning och lägst läkemedelskostnad vid behandling av patienter med SPMS. Vidare rekommenderas rituximab i gällande behandlingsriktlinjer från exempelvis Svenska MS-Sällskapet för aktuell patientgrupp. TLV bedömde att det finns både klinisk erfarenhet och vetenskapligt stöd för användning av rituximab vid SPMS.

Zeposia, dnr 3023/2020, angående begränsad subvention och att rituximab användes som jämförelsealternativ. TLV beslutade den 17 juni 2021 att Zeposia inte ska ingå i förmånerna. Företaget föreslog en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet där Tecfidera eller Aubagio inte var lämpliga eller inte hade haft tillräcklig effekt. 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 hade effekt på både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv RRMS. TLV bedömde att det var medicinskt rimligt att behandla med Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera, eller när dessa två alternativ inte är lämpliga. TLV utredde därför förutsättningarna för en subventionsbegränsning till dessa patientgrupper. 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 bedömde att MabThera och dess biosimilärer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera.

6 Sammanvägning

Multipel skleros är en kronisk inflammatorisk sjukdom i det centrala nervsystemet. Vid MS angriper och skadar kroppens egna immunceller av okänd anledning de nervtrådar som överför nervimpulser mellan hjärnan och kroppens olika delar.

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

RMS 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 DMT:s, eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten.

TLV bedömer att svårighetsgraden för RMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen. För patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet har TLV tidigare bedömt i exempelvis utredningarna av Aubagio, dnr 4048/2015, och Zeposia, dnr 3023/2020 att svårighetsgraden är medelhög. För patienter med högaktiv sjukdom har TLV tidigare bedömt svårighetsgraden som hög, senast i utredningen av Mavenclad, dnr 2808/2017, och i klinikläkemedelsärendet gällande Ocrevus, dnr 335/2016. TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömningar.

Utifrån Kesimptas indikation, verkningsmekanism (anti-CD20 antikropp), administrerings-sätt och tillgängliga kliniska data bedömer TLV att Kesimpta utgör ett behandlingsalternativ för både patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet såsom för de med högaktiv sjukdom.

Patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med så kallad första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. Vid högaktiv RMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningsarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet, så kallad andra linjens behandling. Andra linjens behandling utgörs av Tysabri, Gilenya, Mavenclad, Ocrevus och Mabthera och dess biosimilarer.

TLV har tidigare bedömt att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen, dnr 4048/2015. TLV bedömer därför att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Rituximab är den behandling inom andra linjen som i regel erbjuds först. Rituximab är, liksom Kesimpta och Ocrevus, en antikropp riktad mot CD20 men är inte registrerat som MS-behandling. Rituximab är dock godkänt sedan i slutet av 1990-talet för behandling av olika cancerformer och sedan 2006 för behandling av reumatologiska sjukdomar. Rituximab rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Svenska MS-Sällskapet för behandling av patienter med MS och är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen. Dessutom är rituximab det behandlingsalternativ som har lägst behandlingkostnad. Läkemedelsverket framhåller att rituximab har använts för behandling av MS i Sverige under många år och dess användning är omfattande, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel vid behandling av patienter med MS. Sammantaget anser TLV därför att MabThera och dess biosimilarer, det vill säga läkemedel innehållande rituximab, utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta till patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Det finns patienter till vilka behandling med rituximab inte är lämplig med anledning av kontraindikationer, biverkningar, toleransproblematik eller otillräcklig effekt av behandlingen. För dessa patienter finns flera behandlingsalternativ, nämligen Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Ocrevus och Lemtrada. Även AHSCT utgör ytterligare ett behandlingsalternativ för dessa patienter. Tillgängliga DMT:s varierar bland annat i verkningsmekanism, säkerhet, administreringsätt och användarvänlighet. Trots tillgängligheten av flera DMT för behandling av patienter med högaktiv RMS så finns det ett kvarstående medicinskt behov av högeffektiva och säkra behandlingar för att minska progression av funktionsnedsättning på lång sikt, och som är praktiska att administrera och enkla att övervaka avseende potentiella säkerhetsproblem. TLV bedömer att Kesimpta kan vara ytterligare ett behandlingsalternativ till patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt.

För patienter med högaktiv sjukdom till vilka rituximab inte är lämpligt finns, som ovan nämnts, flera behandlingsalternativ varav Mavenclad är det alternativ med lägst kostnad. Trots att relativt lång tid passerat sedan Mavenclad godkändes och läkemedlet inkluderades i läkemedelsförmånerna är användningen av Mavenclad dock väldigt begränsad i förhållande till de flesta andra preparat inom andra linjen. TLV:s anlitate expert anger att denna begränsade användning beror på Mavenclads säkerhetsprofil, bland annat ökad risk för maligniteter. Vidare skriver Svenska MS-Sällskapet i sina behandlingsrekommendationer att den kliniska erfarenheten och det vetenskapliga stödet för användning av Mavenclad på den godkända patientgruppen ännu är bristfälligt. Mot denna bakgrund bedömer TLV att Mavenclad inte utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Kesimpta.

Bland de behandlingsalternativ som TLV bedömer vara kliniskt relevanta är Gilenya det alternativ med lägst behandlingkostnad, dnr 1103/2011. TLV anser därför att Gilenya utgör relevant jämförelsealternativ till Kesimpta för patienter med högaktiv sjukdom till vilka behandling med rituximab inte är lämplig.

I två pivotala studier har Kesimpta jämförts med Aubagio visats leda till en statistiskt signifikant minskning av antalet skov, inflammatorisk aktivitet samt en lägre risk för progression av funktionsnedsättning hos patienter med aktiv RMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att effektstorleken är kliniskt relevant. Säkerhetsprofilen för Kesimpta är godtagbar och ligger i linje med den förväntade för anti-CD20 antikroppar.

Företaget har även redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) som bland annat visar att behandlingseffekten av Kesimpta åtminstone är jämförbar med behandlingseffekten av Gilenya.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en modell som jämför Kesimpta och Aubagio för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet samt en kostnadsminimeringsanalys mellan Kesimpta och Gilenya för patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs med rituximab men har valt att inte inkomma med efterfrågat underlag. Eftersom företaget inte har redovisat någon hälsoekonomisk analys där Kesimpta jämförs mot rituximab bedömer TLV att företaget inte visat om kostnaderna för användning av Kesimpta vid behandling av patienter med högaktiv sjukdom är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Resultatet i TLV:s analys mot Aubagio präglas av medelhög osäkerhet och ligger främst i antaganden om klinisk effekt över tid för Kesimpta då effekten baseras på de kliniska studierna som pågick i cirka 96 veckor och extrapoleras över en livstid i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Kesimpta uppgår till 180 000 kronor jämfört med Aubagio. TLV bedömer vidare även att kostnaden för behandling med Kesimpta understiger den för Gilenya.

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 för 1) patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet, 2) patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer: Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom, stöd för styrning och ledning," 2016.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – bakgrundsdokumentation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 26-78, 2015.
- [3] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 13-25, 2015.
- [4] Svenska MS-Sällskapet. "Behandlingsriktlinjer - immunomodulerande behandlingar." <http://www.mssallskapet.se/lakemedel/> (accessed 2021-10-07).
- [5] European Medicines Agency (EMA), "Åtgärder för att minimera risken för allvarliga biverkningar av läkemedlet Lemtrada mot multipel skleros, EMA/45853/2020," 2020.
- [6] Läkemedelsverket, "Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation - Rapport från Läkemedelsverket," 2019.
- [7] European Medicines Agency (EMA), "Kesimpta: EPAR - Public assessment report (EMA/160608/2021)," 2021-01-28 2021.
- [8] S. L. Hauser *et al.*, "Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 6, pp. 546-557, Aug 6 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
- [9] Novartis, "KESIMPTA - OFATUMUMAB: Price & Reimbursement application," 2021.
- [10] European Medicines Agency (EMA), "EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2," 26 March 2015 2015.
- [11] Novartis, "Ofatumumab for Relapsing Multiple Sclerosis: Network Meta-Analyses, Global NMA Technical Report," 2020-07-27 2020.
- [12] Gisela Kobelt Lou Brundin, Jenny Berg, Daniela Capsa, Jennifer Eriksson and The European Multiple Sclerosis Platform, "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. Vol. 23(2S), pp. 179–191, 2017.
- [13] J. Palace *et al.*, "UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model," *BMJ Open*, vol. 4, no. 1, p. e004073, Jan 17 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2013-004073.
- [14] H. Tremlett, Y. Zhao, J. Joseph, V. Devonshire, and Ubcms Clinic Neurologists, "Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, no. 12, pp. 1368-74, Dec 2008, doi: 10.1136/jnnp.2008.145805.
- [15] M. Orme, J. Kerrigan, D. Tyas, N. Russell, and R. Nixon, "The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK," *Value Health*, vol. 10, no. 1, pp. 54-60, Jan-Feb 2007, doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.
- [16] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis - Technology appraisal guidance (TA699)," 2021-05-19 2021.

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.

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 (förmånsbegränsning). 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.