

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ponvory (ponesimod)

Utvärderad indikation

Ponvory är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ponvory
Aktiv substans	ponesimod
ATC-kod	Lo4AA50
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Janssen-Cilag AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-11-17
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Skovvis multipel skleros (RMS)
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Aubagio
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	Varunr	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ponvory	545880	20 mg	28 tabletter	9 218,98	9 449,61
Ponvory Styrkeserie	079729	2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 5 mg/ 6 mg/ 7 mg/ 8 mg/ 9 mg/ 10 mg	14 tabletter (start- förpackning)	4 609,49	4 747,93

¹ Antal patienter i Sverige med skovvis förlöpande 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.

² Värde 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), Lina Book (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: 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: 1575/2021

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 **Bifall**

- Ponvory som innehåller den aktiva substansen ponesimod 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. Ponvory ges till patienter med aktiv sjukdom, vilket innebär att patienterna har skov eller att tecken på aktiv inflammation kan ses vid bilddiagnostik.
- TLV bedömer att Ponvory kan betraktas som ett behandlingsalternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och bedömer i likhet med tidigare utredningar, exempelvis Aubagio, dnr 4048/2015 och Zeposia, dnr 3023/2020, att svårighetsgraden för RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.
- Patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med den så kallade första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. TLV har tidigare bedömt att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen, dnr 4048/2015. TLV bedömer därför, i likhet med företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Ponvory.
- I en pivotal fas III-studie visades Ponvory vara statistiskt signifikant mer effektivt (superior) än Aubagio när det gäller att minska antalet skov hos patienter med RMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att effekten av Ponvory är kliniskt relevant. Biverkningarna för Ponvory som sågs i studierna liknar dem som ses med andra läkemedel mot MS som verkar på ett likartat sätt.
- Företaget har även redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) som visar bland annat att behandlingseffekten av Ponvory inte är sämre än samtliga behandlingar inom den så kallade första linjen med avseende på att minska skovsfrekvensen hos patienter med RMS. Vidare visar resultaten av NMA:n att Ponvory är mindre effektivt än preparat inom den så kallade andra linjen såsom Tysabri och Ocrevus.
- Ansökt AUP för Ponvory 20 mg, 28 tabletter, är 9 449,61 kronor samt 4 747 kronor för en förpackning på 14 tabletter med justerad inledande dos.
- I företagets grundscenari är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant vid jämförelse mot Aubagio. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 165 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,29
- Även i TLV:s grundscenari är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant vid jämförelse mot Aubagio. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 163 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,26.
- Osäkerheten i resultaten bedöms vara medelhög, vilket främst beror på osäkerheter kring effektfördel för Ponvory gällande progressionsrisk samt klinisk effekt över tid.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökte priset.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Multipel skleros.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
2	Hälsoekonomi	12
2.1	Effektmått	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	16
3	Resultat	19
3.1	Företagets grundscenario.....	19
3.2	TLV:s grundscenario	20
3.3	Budgetpåverkan.....	22
3.4	Samlad bedömning av resultaten	22
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	22
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	22
5	Regler och praxis.....	23
5.1	Den etiska plattformen	23
5.2	Författningstext m.m.	23
6	Synpunkter från externa parter.....	23
6.1	Synpunkter från andra myndigheter.....	23
7	Sammanvägning.....	25
8	Referenser.....	27
Bilagor	28	
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	28

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 magnetrontgen (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

Ponvory innehåller den aktiva substansen ponesimod. Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen den 19 maj 2021.

1.2.1 Indikation

Ponvory är enligt indikationstexten i den svenska produktresumén *avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.*

Indikationstexten för Ponvory från EMA lyder: *Ponvory is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.*

Den svenska indikationstexten avser att, enligt Läkemedelsverket, vara en direkt översättning av den engelska originaltexten och avser därmed samma patientpopulation som originalet, dvs *patienter med skovvis multipel skleros (RMS, eng. relapsing forms of multipel sclerosis)*, vilket inkluderar patienter med såväl RRMS som SPMS med pålagrade skov (se avsnitt 6.1).

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Ponvory, ponesimod, binder till och blockerar en receptor, sfingosin-1-fosfatreceptor 1, på ytan av T- och B-celler (två typer av vita blodkroppar). Denna receptor behövs för att cellerna ska kunna lämna lymfkörtlarna. Genom att blockera denna receptor så hindrar Ponvory T- och B-cellerna från att nå fram till hjärnan och ryggmärgen, och begränsar således den skada som de orsakar hos patienter med multipel skleros.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Ponvory ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Ponvory är en kontinuerlig behandling som tas peroralt en gång dagligen. Den rekommenderade dagliga underhållsdosen av Ponvory är 20 mg.

Insättning av behandling med Ponvory kan leda till en övergående minskning av hjärtfrekvens och fördröjning av AV-överledning⁷. Behandlingen måste därför inledas med en upptrappingsperiod på 14 dagar där dosen gradvis höjs från 2 mg till 10 mg. Därefter behandlas patienterna med den rekommenderade underhållsdosen (20 mg, med början dag 15).

Innan behandling med Ponvory sätts in ska ett elektrokardiogram (EKG) tas på alla patienter för att fastställa om det finns befintliga överledningsavvikelser. Hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar rekommenderas en övervakning vid intag av första dosen, se nedan.

Övervakning av första dosen hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

För patienter med sinusbradykardi⁸, första och andra gradens AV-block⁹, eller som haft hjärtinfarkt eller hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling och vars tillstånd är stabilt ska den första dosen av Ponvory administreras i en vårdmiljö där det

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 Fördröjning i hjärtats retledningssystem.

⁸ Bradykardi är en typ av arytmi, där hjärtat slår mindre än 50 slag per minut, en onormalt långsam hjärtverksamhet.

⁹ Onormal fördröjning eller partiell blockering av överledningen (dvs nervimpulser) från hjärtats förmak till kammare.

finns resurser för korrekt behandling av symtomatisk bradykardi. Patienterna ska övervakas under fyra timmar efter den första dosen för tecken och symtom på bradykardi med puls och blodtrycksmätningar minst en gång i timmen. Ett EKG ska tas på dessa patienter i slutet av observationsperioden på fyra timmar.

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)¹⁰, dimetylfumarat (prioritet 3), teriflunomid (prioritet 3) eller glatirameracetat (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.

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 2021¹¹).

Läkemedelsverket

Det finns även behandlingsrekommendationer framtagna av Läkemedelsverket från år 2015 [3]. Läkemedelsverket rekommenderar, i likhet med Socialstyrelsen, behandling med dimetylfumarat, teriflunomid, betainterferoner eller glatirameracetat 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.

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

¹¹ Notera att ofatumumab, koncentrat till infusionsvätska (Arzerra) har varit godkänt sedan 2010 för behandling av vuxna med kronisk lymfatisk leukemi. 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) blivit godkänt för behandling av patienter med RMS.

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, glatirameracetat, 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. Kladrivin 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

Företaget anger att Ponvory är ett behandlingsalternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och anser att Tecfidera (dimetylfumarat) och Aubagio (teriflunomid) är relevanta jämförelsealternativ till Ponvory.

De patienter som ingick i den pivotala studien av Ponvory hade, enligt företaget, i genomsnitt 1,25 skov om året innan inklusion. Vidare har företaget anfört att 42,6 procent av patienterna i studien hade en eller fler Gd+ lesioner vid baslinjen. Patienter med dessa karakteristika betraktas enligt företaget, med hänvisning till behandlingsrekommendationer framtagna av Läkekemedelsverket, ha låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Vidare menar företaget att i det nyligen publicerade beslutet för Zeposia (ozanimod) dnr 3023/2020 konstaterade TLV att Zeposia främst kommer att vara ett behandlingsalternativ till patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Företaget menar att Ponvory är ett liknande preparat. Ponvorys studiepopulation är, enligt företaget, mycket lik populationen i Zeposias pivotala studier och stämmer väl överens med patientpopulationen som i Sverige anses ha låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Företaget anser därför att Ponvory liksom Zeposia bör användas för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone (glatirameracetat), Tecfidera och Aubagio. Betainterferoner och Copaxone injiceras subkutant medan Tecfidera och Aubagio tas peroralt (tabletter). Företaget anger att tablettbehandling är mer använd som ett förstahandsalternativ inom första linjen medan injektionsbehandling används som ett andrahandsalternativ. Vidare menar företaget att Ponvory, liksom Tecfidera och Aubagio, är en peroral behandling.

TLV:s diskussion

Sjukdomsmodifierade läkemedel indelas i två grupper, de med måttlig effekt för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet samt de högeffektiva för behandling av patienter med hög sjukdomsaktivitet.

Utifrån Ponvorys tillgängliga kliniska data (se avsnitt 1.4) bedömer TLV, i likhet med företaget, att Ponvory kan komma i fråga som ett behandlingsalternativ för patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. TLV:s bedömning stöds av TLV:s anlitate kliniska expert.

Patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med den så kallade första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio, se avsnitt 1.3.1. TLV anser att samtliga läkemedel inom första linjen är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till den aktuella patientgruppen.

TLV har tidigare bedömt att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen, dnr 4048/2015. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen och bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Ponvory.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Ponvory kan betraktas som ett behandlingsalternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Ponvory.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

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.

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.

TLV bedömer att svårighetsgraden för RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten av ponesimod utvärderades i en randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie hos patienter med RMS och aktiv sjukdom (OPTIMUM, *Tabell 1*) [6, 7].

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
OPTIMUM [6, 7]	Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie Behandlingsperiod på 108 veckor	Teriflunomid	1133 patienter med RMS med aktiv sjukdom • ponesimod (n=567) • teriflunomid (n=566)	Bättre effekt än teriflunomid avseende ARR (primärt effektmått)

RMS, skovvis multipel skleros; ARR, årliga skovfrekvensen.

Metod

OPTIMUM 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)¹². 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 de föregående sex månaderna. Studiens huvudsyfte var att undersöka om ponesimod är effektivare (eng. superior) än teriflunomid när det gäller att minska antalet skov hos patienter med aktiv RMS.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 till en daglig dos av antingen ponesimod (20 mg) eller teriflunomid (14 mg). En initial 14 dagars upptrappingsperiod användes för ponesimod där dosen höjdes gradvis från 2 mg. Behandlingsperioden var 108 veckor. Neurologiska bedömningar utfördes var 12:e vecka samt vid tidpunkten för ett misstänkt skov. MR av hjärnan utfördes vid baslinjen och vid vecka 60 och 108.

Studiens primära effektmått var den årliga skovfrekvensen (ARR, eng. Annual Relapse Rate) från baslinjen till avslutad studie.

¹² 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.

Viktiga sekundära effektmått var: kumulativt antal nya aktiva MS-lesioner utvärderat med MR (CUALs, eng. combined unique active lesions) från baslinjen till slutet av studien (vecka 108); tid till säkerställd progression av funktionsnedsättning (CDA, eng. Confirmed Disability Accumulation) som kvarstod i minst tolv veckor (12-veckors CDA); samt tid till säkerställd progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 24 veckor (24-veckors CDA).

CUALs definierades som nya Gd+ T1-lesioner plus nya eller förstörade T2-lesioner (utan dubbelräkning av lesioner).

CDA definierades som: a) en ökning på minst 1,5 poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som kvarstod i minst tolv respektive 24 veckor, 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 tolv respektive 24 veckor, 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 tolv respektive 24 veckor, för patienter med EDSS-poäng på 5,5 eller högre vid baslinjen.

Resultat

I OPTIMUM randomiserades 1 133 patienter till antingen ponesimod (n=567) eller teriflunomid (n=566). 86,4 procent av patienterna som behandlades med ponesimod och 87,5 procent av patienterna som behandlades med teriflunomid genomförde hela studien enligt protokollet.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var huvudsakligen balanserade mellan behandlingsgrupperna. Patienterna hade en genomsnittsalder på 37 år (intervall 18–55 år), 65 procent var kvinnor och genomsnittlig tid sedan debut av MS-symtom var 7,6 år. Vid studiestart var medelantalet skov under föregående år 1,3 och medianpoängen på EDSS-skalan var 2,6. Majoriteten av patienterna (97,4 procent) hade RRMS, resterande hade SPMS. 37,4 procent av patienterna hade fått åtminstone en DMT under de två åren före randomiseringen.

Primärt effektmått

Behandling med ponesimod ledde till en statistiskt signifikant minskning i ARR från baslinjen till slutet av studien (vecka 108) jämfört med teriflunomid. Minskningen i ARR med ponesimod var 30,5 procent större än för teriflunomid (ARR: 0,202 jämfört med 0,290; riskkvot [RR, eng. risk ratio]: 0,695; 95% KI: 0,570–0,848; p=0,0003).

Viktiga sekundära effektmått

Behandling med ponesimod ledde till ett statistiskt signifikant lägre antal CUALs per år jämfört med teriflunomid. Den relativa skillnaden i CUALs med ponesimod jämfört med teriflunomid var 56 procent (CUALs: 1,405 jämfört med 3,164; RR, eng: 0,444; 95% KI: 0,363–0,542; p<0,001). De flesta CUALs som observerades var nya eller förstörade T2-lesioner.

Risken för 12- respektive 24-veckors CDA skiljde sig inte signifikant åt mellan behandlingsarmarna. Dock sågs en numerisk skillnad för både 12-veckors och 24-veckors CDA till ponesimods fördel. Risken för 12-veckors CDA var 17 procent lägre med ponesimod jämfört med teriflunomid (hazardkvot [HR, eng. hazard ratio]: 0,83; 95% KI: 0,58–1,18; p = 0,2939). Risken för 24-veckors CDA var 16 procent lägre med ponesimod jämfört med teriflunomid (HR: 0,84; 95% KI: 0,57–1,24; p=0,3720).

Långtidsdata

De patienter som fullföljde studien OPTIMUM kunde fortsätta över i en fortfarande pågående öppen förlängningsstudie (OPTIMUM-LT) där samtliga patienter behandlas med ponesimod (Janssen, data on file) [8]. [-----

-----]

[-----

-----]

Biverkningar

Andelen patienter som drabbades av biverkningar under OPTIMUM-studien var jämförbar mellan behandlingsarmarna (ponesimod, 88,8 procent; teriflunomid, 88,2 procent). Även andelen patienter som drabbades av allvarliga biverkningar under studien var jämförbar mellan behandlingsarmarna (ponesimod, 8,7 procent; teriflunomid, 8,1 procent).

Vanligaste biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterades i studien anges nedan:

Rimligt balanserade mellan behandlingsgrupperna

Nasofaryngit¹³ (19,3 procent jämfört med 16,8 procent), huvudvärk (11,5 procent jämfört med 12,7 procent), övre luftvägsinfektioner (10,6 procent jämfört med 10,4 procent), hypertoni¹⁴ (8,0 procent jämfört med 7,8 procent), illamående (7,6 procent jämfört med 8,3 procent), trötthet (6,0 procent jämfört med 6,5 procent), ryggsmärta (5,8 procent jämfört med 6,7 procent) och urinvägsinfektioner (5,7 procent jämfört med 5,1 procent) i ponesimod- respektive teriflunomidgruppen.

Högre frekvens i ponesimodarmen

Förhöjda nivåer av transaminaser (ALAT och ASAT)¹⁵ (19,5 procent jämfört med 9,4 procent respektive 6,4 procent jämfört med 3,5 procent) och dyspné¹⁶ (5,3 procent jämfört med 1,2 procent) i ponesimod- respektive teriflunomidgruppen.

Högre frekvens i teriflunomidarmen

Depression (3,7 jämfört med 5,1 procent), diarré (3,5 procent jämfört med 7,8 procent) och alopeci¹⁷ (3,2 procent jämfört med 12,7 procent) i ponesimod- respektive teriflunomidgruppen.

Andra biverkningar av särskilt intresse

I OPTIMUM rapporterades makulaödem¹⁸ hos 1,1 procent av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med ingen av patienterna som fick teriflunomid.

Långtidssäkerhet

Biverkningarna (och dess frekvens) som rapporterats under den öppna förlängningsstudien OPTIMUM-LT liknade dem som observerades under den pivotala studien OPTIMUM (Jansen, data on file) [8].

TLV:s diskussion

Skovsfrekvensen

Huvudsyftet med den pivotala studien OPTIMUM var att undersöka om ponesimod är effektivare (superior) än teriflunomid när det gäller att minska antalet skov hos patienter med aktiv RMS. Behandling med ponesimod ledde till en 30,5 procent större minskning i ARR från baslinjen till slutet av studien än teriflunomid. Skillnaden mellan behandlingarna var statistiskt signifikant. Därmed uppnåddes studiens huvudsyfte.

¹³ Inflammation i näsa och hals.

¹⁴ Högt blodtryck.

¹⁵ Leverenzymmer, ett tecken på leverproblem.

¹⁶ Andnöd.

¹⁷ Håravfall.

¹⁸ Svullnad i gula fläcken. Gula fläcken är ett område i mitten av ögats näthinna som ansvarar för synskärpan och förmågan att se detaljer.

Progression av funktionsnedsättning

I OPTIMUM sågs en numerisk skillnad för både 12-veckors och 24-veckors CDA till ponesimods fördel, men statistiskt superiority avseende detta effektmått demonstrerades inte i studien. Att inte påvisa statistiskt signifikanta skillnader i progression av funktionsnedsättning mellan ett nytt läkemedel och andra DMT:s är inte ovanligt i RMS-studier, med tanke på den allmänt låga skovsfrekvensen och långsamma progressionen av funktionsnedsättning hos RMS-patienter som inkluderas i kliniska studier. Företaget har under godkännandeprocessen lämnat in kompletterande känslighetsanalyser till EMA. Samtliga känslighetsanalyser bekräftade, enligt EMA, en fördel för ponesimod jämfört teriflunomid avseende effekten på 12- respektive 24-veckors CDA.

Extrapolering till patienter med SPMS

Endast ett begränsat antal patienter med SPMS inkluderades i OPTIMUM. Av EMA:s utvärderingsrapport för Ponvory framgår dock 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 [9].

Säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för S1P-receptormodulatorer är välkänd. Biverkningarna som orsakas av ponesimod liknar dem som orsakas av andra läkemedel i samma läkemedelsklass. Enligt EMA är säkerhetsprofilen för ponesimod godtagbar.

TLV:s bedömning: I den pivotala studien OPTIMUM visades ponesimod vara statistiskt signifikant mer effektivt (superior) än teriflunomid när det gäller att minska antalet skov hos patienter med RMS (primärt effektmått). TLV bedömer, i likhet med EMA, att effektstorleken är kliniskt relevant.

Studieresultaten visar även att ponesimod är statistiskt signifikant mer effektivt än teriflunomid när det gäller att minska antalet av nya aktiva MS-lesioner synliga på MR.

Vidare visar studieresultaten en numerisk fördel för ponesimod jämfört med teriflunomid avseende effekten på progression av funktionsnedsättning. Den effektskillnaden som sågs i studien mellan ponesimod och teriflunomid avseende detta effektmått var inte statistiskt signifikant och bedöms därför vara behäftad med osäkerhet.

Studieresultaten visar att säkerhetsprofilen för ponesimod överensstämmer med vad som förväntas av S1P-receptormodulatorer.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) där ponesimod jämförts mot samtliga läkemedel godkända för behandling av MS med avseende på ARR och 12-veckors CDA (Jansen, data on file) [8].

Metod

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

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

12-veckors CDA

För 12-veckors CDA var effekten av ponesimod endast statistiskt signifikant bättre än placebo. Effekten av ponesimod var numeriskt bättre än teriflunomid, betainterferoner, glatiramer acetat, dimetylfumarat, ozanimod, fingolimod och natalizumab men resultaten skilde sig inte signifikant åt mellan behandlingarna. Vidare visar resultaten av NMA:n att ponesimod är mindre effektivt än okrelizumab och alemtuzumab men dessa resultat var inte statistiskt signifikanta.

TLV:s bedömning: Resultaten från NMA:n visar att behandling med ponesimod inte är sämre än samtliga behandlingar inom den så kallade första linjen med avseende på att minska skovsfrekvensen. Vidare visar resultaten av NMA:n att ponesimod är mindre effektivt än preparat inom den så kallade andra linjen såsom natalizumab och okrelizumab.

Resultaten visar också att ponesimod inte skiljer sig signifikant åt i effekt på sjukdomsprogression jämfört med alla andra sjukdomsmodifierande behandlingar, inom både första och andra linjen. Slutsatser beträffande jämförande effekter av ponesimod på 12-veckors CDA är behäftade med osäkerhet främst på grund av låg precision i effektuppskattningar (breda 95% KI, vilket delvis kan bero på få händelser till följd av den allmänt låga skovsfrekvensen och långsamma progressionen av funktionsnedsättning hos RMS-patienter som inkluderas i kliniska studier).

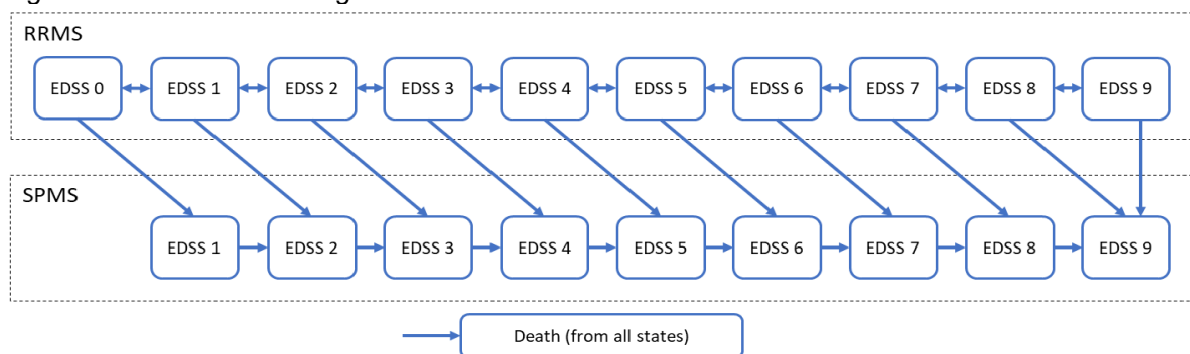
Resultaten från företagens NMA måste tolkas med försiktighet. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en Markovmodell där behandling med Ponvory jämförs mot behandling med Aubagio respektive Tecfidera. Patientpopulationen inkluderar patienter som diagnostiserats med aktiv RMS och som har ett EDSS (Expanded Disability Status Scale) värde mellan 0–6. EDSS är en skattning av patientens funktionsnedsättning som mäts i skala 0–10 där 0 innebär en normal funktionsstatus och 10 motsvarar död.

Företagets modell inkluderar 20 hälsotillstånd som definieras av tillstånden RRMS och SPMS samt funktionsskattningen EDSS med graderingen 0–9 samt död, se figur 2. Vid första modellcykeln fördelas patienterna i olika hälsotillstånd utefter patientfördelning i OPTIMUM-studien, se tabell 2. Samtliga patienter startar i RRMS stadiet och avslutar behandling när de progredierar till SPMS stadiet. Vid varje ny modellcykel kan patienten med olika sannolikheter förflyttas till ett högre eller lägre EDSS värde eller progrediera till SPMS stadiet. När en patient progredierar till SPMS kommer patienten även att öka sitt EDSS värde med +1. Patienter med SPMS kan inte förflyttas till ett lägre EDSS värde. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

Figur 2. Illustration av företagets hälsoekonomiska modell



Tabell 2. Fördelning av patientkohorten per EDSS-nivå vid modellens början

Hälsotillstånd (RRMS)	OPTIMUM-studien
EDSS 0	3,17 %
EDSS 1	22,57%
EDSS 2	32,45%
EDSS 3	25,04%
EDSS 4	11,99%
EDSS 5	4,76%
EDSS 6	0,00%
EDSS 7	0,00%
EDSS 8	0,00%
EDSS 9	0,00%
Totalt	100%

Patientkaraktäristika i modellen är baserade på patientpopulationen i OPTIMUM-studien. Patienternas genomsnittsålder vid behandlingsstart är 36,7 år där 64 procent är kvinnor. Företaget antar att en patients vikt i genomsnitt ligger mellan 60–70 kg. Modellens tidshorisont är 50 år, vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för studerad indikation. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer som tidigare nämnt i avsnitt 1.3.2 Aubagio som relevant jämförelsealternativ. Företagets hälsoekonomiska analys mot Tecfidera kommer därför inte att presenteras i underlaget.

Företagets hälsoekonomiska modell följer en struktur som är väletablerad inom MS-området. TLV bedömer att en livstidshorisont är nödvändig på grund av sjukdomens kroniska natur.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Den hälsoekonomiska modellen utgår från sjukdomens naturalförlopp som justeras med riskkvoter för att kunna inkludera effekten av respektive behandlingsalternativ.

Sjukdomsprogression

Sjukdomsprogression mäts i form av förflyttningar mellan EDSS-stadier. Sjukdomsprogression inom RRMS är baserat på 'the British Columbia MS database' men modellen inkluderar även alternativa övergångar från 'the Dimethyl Fumarate Trails and the London, Ontario database'. Företaget väljer att utgå från 'the British Columbia MS database' då denna källa är mest förekommande i MS-analyser samt att databasen har utvärderats av NICE och bedömts som den bästa källan för naturalförloppet av RRMS. Fördelen med databasen Ontario är att den även inkluderar sannolikheter för SPMS och att man därmed har samma källa för både RRMS samt SPMS. Företaget har därför valt att inkludera detta alternativ som en känslighetsanalys. Sjukdomsprogression inom SPMS är baserat på data från databasen Ontario.

Årlig skovfrekvens

Den årliga sannolikheten för att få skov är baserat på en studie av Mauskopf et al. (2016) [10]. Skovfrekvensen baseras på antalet skov per person i respektive EDSS-stadie per år och motsvarar naturalförloppet för skovfrekvens, se tabell 3.

Tabell 3. Årlig skovfrekvens per EDSS-stadie

EDSS-stadie	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,709	0,729	0,676	0,720	0,705	0,591	0,490	0,508	0,508	0,508
SPMS	-	0,000	0,465	0,875	0,545	0,524	0,453	0,340	0,340	0,340

Behandlingseffekt

I modellen inkluderas en behandlingseffekt på den årliga skovfrekvensen samt sannolikheten för sjukdomsprogression mellan EDSS-stadier. I tabell 4 redovisas behandlingseffekten på den årliga skovfrekvensen som används i företagets grundscenario för både inledande behandling samt efterföljande behandling. Behandlingseffekten på sjukdomsprogression till högre EDSS-stadie kan baseras på att patienten ska ha en kvarstående försämring i funktionsnedsättning i 12 eller 24 veckor innan patienten bedöms ha progredierat. I tabell 5 redovisas behandlingseffekten på sjukdomsprogression som används i företagets grundscenario. Behandlingseffekten antas vara desamma för RRMS och SPMS patienter, dock gör företaget antagandet i sitt grundscenario att behandling avslutas vid övergång till SPMS.

Data för behandlingseffekt är baserat på OPTIMUM-studien, för mer information se avsnitt 1.4.1. I företagets grundscenario görs antagandet att efter två år avtar behandlingseffekten med 25 procent och efter fem år med 50 procent. Känslighetsanalyser genomförs där behandlingseffekten avtar efter tio år med 50 procent samt att behandlingseffekten aldrig avtar.

Tabell 4. Behandlingseffekt på årlig skovfrekvens

Relativ risk för skovfrekvens (vs. naturförlopp)		
Läkemedel	Effekt	Standardavvikelse
Ponvory	0,50	0,41–0,59
Aubagio	0,68	0,62–0,76
Mavenclad	0,42	0,34–0,52
Gilenya	0,46	0,41–0,52
Tysabri	0,32	0,28–0,36
Ocrevus	0,35	0,29–0,43

Tabell 5. Behandlingseffekt på årlig progressionsrisk mellan EDSS-stadier

Läkemedel	Relativ risk för progression (vs. naturförlopp)			
	3-månaders data		6-månaders data	
	Effekt	Standardavvikelse	Effekt	Standardavvikelse
Ponvory	0,57	0,37–0,88	0,66	0,41–1,08
Aubagio	0,69	0,54–0,88	0,79	0,59–1,06
Mavenclad	0,67	0,48–0,93	0,68	0,47–0,98
Gilenya	0,73	0,60–0,90	0,67	0,51–0,87
Tysabri	0,58	0,43–0,78	0,46	0,33–0,64
Ocrevus	0,39	0,26–0,60	0,39	0,25–0,59
Bästa understödjande behandling	1,00	1,00–1,00	1,00	1,00–1,00

Mortalitet

För att beräkna mortalitetsrisken för patienterna i modellen har företaget justerat den generella mortalitetsrisken i Sverige (SCB, 2020) med den utökade mortalitetsrisken för respektive hälsotillstånd baserat på Pokorski (1997) [11], se tabell 6. Företaget antar att mortalitetsrisken inte påverkas av om du har RRMS eller SPMS utan påverkas enbart utav vilket EDSS-stadie du befinner dig i. Detta är enligt företaget ett konservativt antagande då det underskattar dödligheten av MS och därmed underskattar effekten av behandlingsalternativ som minskar risken för progression.

Tabell 6. Relativ mortalitetsrisk

Relativ mortalitetsrisk, per EDSS-värde (vs. normalpopulationen)										
EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	1,00	1,30	1,60	1,68	1,76	1,84	2,71	3,57	4,44	5,31
SPMS	-	1,30	1,60	1,68	1,76	1,84	2,71	3,57	4,44	5,31

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kliniska studier påvisar en bättre behandlingseffekt av Ponvory jämfört med Aubagio när det gäller att minska antalet skov och antalet nya aktiva MS-lesioner synliga på MR hos patienter med RMS, se avsnitt 1.4.1. TLV bedömer det däremot osäkert hur stor effektfördelen är för Ponvory jämfört med Aubagio avseende progression av funktionsnedsättning och varierar behandlingseffekten av Ponvory i en känslighetsanalys.

Angående behandlingseffekten på långsikt bedömer TLV att det är rimligt att anta en avtagande behandlingseffekt men att det är osäkert hur stor effektreduceringen är och när behandlingseffekten kommer att börja avta. TLV utgår därför från företagets antagande i TLV:s grundscenari och varierar antagandet i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att det ter sig rimligt att MS patienter har en högre mortalitetsrisk än normalbefolkningen samt att mortalitetsrisken ökar i relation till EDSS-stadie, vilket stöds av TLV:s kliniska expert. Osäkerheten bedöms dock vara hög på grund av att mortalitetsdata är baserat

på en gammal studie (1997) där tillgången till bromsmedicin inte motsvarar dagsläget. Detta skulle kunna innebära en överskattad mortalitetsrisk. I brist på nyare studier utgår TLV från företagets mortalitetsrisk i TLV:s grundscenario.

Behandlingsduration

Företaget gör antagandet att samtliga patienter avbryter behandling när de når ett EDSS-stadie på sju eller högre alternativt progredierar till SPMS. Detta antagande görs med hänvisning till NICE riktlinjer samt att patienter exkluderas från OPTIMUM-studien när de uppnår EDSS-stadie 7 eller högre och därmed saknas data på behandlingseffekt för dessa stadier.

Utöver detta antagande inkluderar företaget årliga frekvenser för behandlingsavbrott per patient, vilket kan variera mellan behandlingsalternativ. Frekvensen för behandlingsavbrott för Ponvory samt Aubagio är baserat på OPTIMUM-studien. Sannolikheten att avbryta behandling med Aubagio är enligt företaget 10 procent högre än sannolikheten att avbryta behandling med Ponvory. Sannolikheten för att avbryta behandling är konstant över tid.

TLV:s diskussion

TLV bedömer det som rimligt att majoriteten avbryter behandling vid progress till EDSS-stadie 7 eller högre. Dock har även en del patienter med avancerad sjukdom symptom med sjukdomskov och det kan i dessa fall vara motiverande att fortsätta behandling. Detta har styrkts av TLV:s kliniska expert samt data från MS-registret där fortsatt behandling ses hos 17,9 procent av patienter med EDSS-stadie 7 eller högre²⁰. TLV:s expert belyser även att när patienter utvecklar SPMS fortsätter behandling ofta några år tills behandlaren är helt övertygad om att SPMS föreligger. Detta kan enligt expertens bedömning ta uppskattningsvis två år, men i enskilda fall även längre tid. Enligt data från MS-registret får 20,9 procent av patienter med SPMS fortsatt behandling²¹.

En osäkerhet är att patienter i studier följs noggrannare upp än patienter utanför studier. Detta kan innebära att när supporten från studien upphör kan behandlingsavbrott öka.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av klinisk expert att det är svårt att dra säkra slutsatser kring jämförelsen av andelen som avbryter behandling för respektive behandlingslinje. Antagandet om behandlingsavbrott vid progress till EDSS-stadie 7 alternativt SPMS bedöms vara något konservativt då behandling troligtvis fortgår något längre. På grund av dessa osäkerheter inkluderar TLV känslighetsanalyser där dessa antaganden varierar.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna för samtliga hälsotillstånd samt minskningen i livskvalité till följd av återfall baseras på en publicerad regression av livskvalitetssvar från 2005 års brittiska enkätundersökning gällande MS sjukdomsbelastning för patienter samt vårdgivare [12]. Nyttovikterna har uppmätts med mätinstrumentet EQ-5D. Patienter som befinner sig i hälsostadiet SPMS antas ha en nyttovikt som är 0,045 lägre än patienter som befinner sig i hälsostadiet RRMS med samma EDSS värde. En nyttoförlust om 0,071 antas till följd av skov och representerar nyttoförlusten för samtliga patienter med skov. Denna nyttoförlust antas vara konstant över alla hälsotillstånd [12]. Nyttoförlust till följd av biverkningar inkluderas även i företagets grundscenario.

Tabell 7. Hälsorelaterad livskvalitet i företagets grundscenario

Nyttovikt utan återfall										
EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	-0,049	-0,195
SPMS	-	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240

²⁰ Källa: Svenska MS-registret, 2021-09-24.

²¹ Källa: Svenska MS-registret, 2021-09-24.

TLV:s diskussion

I företagens grundscenario representerar EDSS-stadie 8 och 9 tillstånd med negativa nyttovikter, med andra ord hälsotillstånd värre än döden. TLV justerar nyttovikterna för dessa hälsotillstånd så att de är linjärt avtagande mot noll, se tabell 8. TLV bedömer även att antagandet om att SPMS patienter har en lägre nyttovikt än RRMS patienter trots att de befinner sig i samma EDSS-stadie är osäkert. TLV exkluderar därför nyttoförlusten till följd av progression till SPMS och antar att patientens nyttovikt enbart är beroende av EDSS-stadie.

Tabell 8. Hälsorelaterad livskvalitet i TLV:s grundscenario

Nyttovikt utan återfall											Nyttoförlust vid återfall
EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0-9
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	0,198	0,099	0,071
SPMS	-	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	0,198	0,099	0,071

TLV:s bedömning: TLV justerar de negativa nyttovikterna i EDSS-stadie 8 och 9 till att vara linjärt avtagande mot noll samt exkluderar nyttoförlusten till följd av SPMS.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ponvory tas peroralt en gång dagligen med en rekommenderad underhållsdos på 20 mg om dagen. Behandlingen inleds med en upptrappingsperiod på 14 dagar där dosen höjs gradvis från 2 mg till 10 mg. Därefter behandlas patienterna med den rekommenderade underhållsdosen med början från dag 15. Ansökt AUP för Ponvory 20 mg, 28 tabletter, är 9 449,61 kronor samt 4 747 kronor för en förpackning på 14 tabletter med justerad inledande dos, vilket motsvarar en årlig kostnad på 123 290 kronor.

Aubagio tas peroralt med en daglig dos om 14 mg teriflunomid per dag. Ingen upptrappning behövs. En förpackning med Aubagio 14 mg, 84 tabletter, kostar 21 217,44 kronor (AUP). Vilket motsvarar en årlig kostnad på 92 258 kronor.

Biverkningskostnader och administrationskostnader har liten inverkan på resultatet, TLV reviderar dem därför inte närmre i underlaget.

Tabell 9. Läkemedelskostnad per år

Läkemedel	Läkemedelskostnad	
	År 1	År 2+
Ponvory	123 290 kr	123 267 kr
Aubagio	92 258 kr	92 258 kr
Mavenclad*	294 895 kr	294 895 kr
Gilenya**	206 626 kr	206 626 kr
Tysabri**	206 626 kr	206 626 kr
Ocrevus**	205 028 kr	205 028 kr
Bästa understödande behandling**	0 kr	0 kr

*Behandling med Mavenclad ges för det mesta enbart i 2 år.

**Enbart efterföljande behandling i modellen.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Sjukdomshantering

I företagets grundscenario inkluderas enbart direkta kostnader för sjukdomshantering och skov men i en känslighetsanalys inkluderas även indirekta kostnader i form av produktionsförlust och informell vård, se tabell 10. Kostnaderna är baserade på Brundin et al., 2017 [13] samt justerade efter 2021 års penningvärde. Kostnader antas vara desamma för SPMS patienter som RRMS patienter.

Tabell 10. Årliga direkta och indirekta kostnader för sjukdomshantering och skov

EDSS-stadie	Direkta kostnader		Indirekta kostnader	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
<i>Sjukdomshanteringskostnader</i>				
0	35 921 kr	-	20 651 kr	-
1	52 500 kr	52 500 kr	85 583 kr	85 583 kr
2	99 474 kr	99 474 kr	125 954 kr	125 954 kr
3	70 461 kr	70 461 kr	155 810 kr	155 810 kr
4	189 277 kr	189 277 kr	176 665 kr	176 665 kr
5	132 632 kr	132 632 kr	229 987 kr	229 987 kr
6	191 349 kr	191 349 kr	287 760 kr	287 760 kr
7	279 080 kr	279 080 kr	287 760 kr	287 760 kr
8	804 081 kr	804 081 kr	398 105 kr	398 105 kr
9	1 463 096 kr	1 463 096 kr	459 617 kr	459 617 kr
<i>Kostnader för skov</i>				
0–9	30 370 kr	30 370 kr	9 591 kr	9 591 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antagandet om att patienter med SPMS innefattar samma vårdkostnader som patienter med RRMS patienter med samma EDSS nivå ter sig rimligt.

TLV inkluderar ej indirekta kostnader i sin analys.

Efterföljande behandling

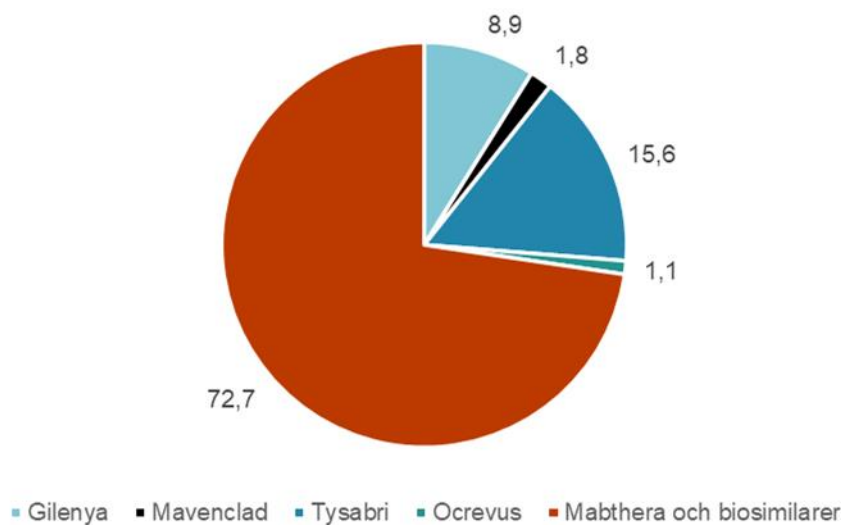
I företagets grundscenario antas att vid avbruten behandling får samtliga patienter bästa understödande behandling. Företaget hänvisar till att detta antagande har använts i tidigare MS-modeller av NICE samt att det inkluderar fördelen att enbart fokusera på skillnader i inledande behandlingsalternativ.

Företaget inkluderar även en alternativ fördelning för efterföljande behandling. Här antas en jämlig fördelning mellan samtliga efterföljande behandlingsalternativ förutom Gilenya som av företaget ej anses vara relevant efterföljande behandling för Ponvory. Företaget har inte inkommit med en motivering till detta antagande.

TLV:s diskussion

TLV bedömer i samråd med TLV:s kliniska expert att det är vanligare att patienterna får efterföljande behandling i form av nytt läkemedel än att de får bästa understödande behandling. Företagets alternativa fördelning för efterföljande behandling bedöms dock ej motsvara svensk klinisk praxis. Enligt data från svenska MS-registret ser fördelningen mellan behandlingsalternativ i andra behandlingslinjen annorlunda ut, se figur 3.

Figur 3. Andelen patienter (%) som behandlas med de olika behandlingsalternativen inom s.k. andra linjen. Biosimilarer till Mabthera: Rimtevia²², Rixathon, Ruxience och Truxima. Källa: svenska MS-registret, 2021.



Då företaget ej inkluderat rituximab (Mabthera och biosimilarer) i sin hälsoekonomiska modell har TLV antagit att rituximab har en effekt motsvarande Ocrevus. Rituximab och Ocrevus är snarlika preparat. Båda är antikroppar riktade mot CD20 och verkar på samma sätt. Enligt EMA är samtliga anti-CD20, inklusive rituximab och Ocrevus, högeffektiva preparat. Detta antagande leder till att andelen patienter som får Ocrevus som efterföljande behandling motsvarar 73,8 procent (72,7+1,1). Läkemedelskostnaderna varierar i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det mest troligt att patienter byter till ett nytt läkemedel vid avslutad behandling. TLV justerar fördelningen mellan olika behandlingsalternativ utefter data från svenska MS-registret i TLV:s grundscenari. TLV har inte utrett huruvida efterföljande behandling skiljer sig åt för Ponvory respektive Aubagio då det ej har en omfattande påverkan på resultatet. I TLV:s grundscenari antas efterföljande behandling därmed vara samma för Ponvory som för Aubagio.

²² Notera att Rimtevia avregistrerades den 21 juni 2021.

3 Resultat

I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant vid jämförelse mot Aubagio. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 165 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,29. Företagets grundscenario presenteras i avsnitt 3.1 och deras känslighetsanalyser i stycke 3.1.3

I TLV:s grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant vid jämförelse mot Aubagio. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 163 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,26. TLV:s grundscenario presenteras i avsnitt 3.2 och TLV:s känslighetsanalyser i avsnitt 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Modellen har en tidshorisont på 50 år.
- En modelcykel motsvarar ett år.
- Patienter avslutar behandling när de når EDSS-stadie 7 alternativt progredierar till SPMS.
- När man progredierar till SPMS förflyttas patienten upp ett EDSS-stadie.
- Patienter med SPMS beräknas ha en lägre nyttovärd om 0,045.
- Mortalitetsrisken varierar beroende på EDSS-stadie.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario vid jämförelse mot Aubagio redovisas en total kostnadsbesparing på cirka 165 000 kronor samt en vinst om 0,29 kvalitetsjusterade levnadsår. Detta resulterar i en dominant ICER till följd av att behandling med Ponvory är både kostnadsbesparande samt mer effektiv än Aubagio, se tabell 11.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario för Ponvory jämfört med Aubagio

	Ponvory	Aubagio	Skillnad
Läkemedelskostnader	494 042 kr	376 499 kr	117 543 kr
Administrationskostnader	31 382 kr	28 617 kr	2 765 kr
Direkta vårdkostnader	12 081 257 kr	12 358 228 kr	-276 971 kr
Direkta skovkostnader	292 349 kr	300 341 kr	-7 991 kr
Totala kostnader	12 900 370 kr	13 065 847 kr	-165 478
Levnadsår, RRMS (odiskonterat)	8,58	8,34	0,24
Levnadsår, SPMS (odiskonterat)	13,23	13,43	-0,21
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,08	4,79	0,29
Kostnad per vunnet levnadsår	Dominant		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Dominant		

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser är samtliga resultat dominanta. Kostnadsbesparingen varierar mellan cirka 101 000 och 441 000 och vinsten i kvalitetsjusterade levnadsår varierar mellan 0,25 – 0,84. Känslighetsanalysen med störst påverkan på resultatet är variation av antagandet för avtagande behandlingseffekt.

3.2 TLV:s grundscenari

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- TLV justerar de negativa nyttovikterna i EDSS-stadie 8 och 9 till att vara linjärt avtagande mot noll samt exkluderar nyttoförlusten till följd av SPMS.
- TLV justerar efterföljande behandling utefter data från svenska MS-registret.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant vid jämförelse mot Aubagio. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 163 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,26, se tabell 12.

Tabell 12. Resultat i TLV:s grundscenari

	Ponvory	Aubagio	Skillnad
Läkemedelskostnader	494 042 kr	376 499 kr	117 543 kr
Administrationskostnader	31 382 kr	28 617 kr	2 765 kr
Direkta vårdkostnader	11 481 615 kr	11 805 093 kr	-323 478 kr
Direkta skovkostnader	275 061 kr	284 406 kr	-9 345 kr
Totala kostnader	12 923 212 kr	13 086 697 kr	-163 485 kr
Levnadsår, RRMS (odiskonterat)	9,15	8,86	0,29
Levnadsår, SPMS (odiskonterat)	12,75	13,00	-0,25
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	8,61	8,36	0,26
Kostnad per vunnet levnadsår	Dominant		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Dominant		

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för att testa osäkerheter i resultaten, för mer detaljer se tabell 13. Det som har störst påverkan på resultatet är variation av effektfördelen för Ponvory på progressionsrisken. I samtliga känslighetsanalyser är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår dominant. Kostnadsbesparingen varierar mellan 30 000 – 340 000 kronor och vinsten i kvalitetsjusterade levnadsår varierar mellan 0,20 – 0,38.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Inkrementella Kostnader	Inkrementella QALYs	ICER
Grundscenario		-163 485 kr	0,26	dominant
Tidshorisont	40 år	-163 840 kr	0,25	dominant
	30 år	-142 397 kr	0,24	dominant
	20 år	-64 432 kr	0,20	dominant
Alternativa källor för sjukdomsprogression till EDSS-stadie	Dimethyl fumarate trails & London Ontario	-105 125 kr	0,23	dominant
Behandlingsavbrott	5% av patienterna avbryter behandling per år oavsett behandling	-176 687 kr	0,34	dominant
	Ingen avbryter behandling vid progression till SPMS	-205 640 kr	0,30	dominant
	Ingen avbryter behandling vid progression till EDSS-stadie 7	-165 020 kr	0,26	dominant
Behandlingseffekt för Ponvory på skovfrekvens	-10 %	-160 208 kr	0,25	dominant
	+10 %	-166 761	0,26	dominant
Behandlingseffekt för Ponvory på progressionsrisk	-10 %	-31 502 kr	0,15	dominant
	+10%	-296 930 kr	0,36	dominant
Avtagande behandlingseffekt	Behandlingseffekten minskar med 50% efter 10 år för samtliga behandlingslinjer	-247 224 kr	0,34	dominant
	Behandlingseffekten avtar med 100% efter 10 år	-87 525 kr	0,23	dominant
Mortalitetsrisk	Ingen förhöjd mortalitetsrisk	-231 158 kr	0,26	dominant
Diskonteringsränta	0%	-343 433 kr	0,38	dominant
	5%	-95 724 kr	0,20	dominant

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms vara medelhög, vilket främst beror på osäkerheten i effektfördelen gällande sjukdomsprogression för Ponvory jämfört med Aubagio samt avseende behandlingseffekten på lång sikt. För att hantera dessa osäkerheter har TLV, likt företaget, antagit en avtagande effekt redan efter två år. Effektfördelen för Ponvory gällande sjukdomsprogression varierar även i känslighetsanalyser men resulterar fortfarande i resultat med en dominant ICER.

3.3 Budgetpåverkan

Baserat på en dosering om 20 mg/dag är den årliga läkemedelskostnaden för Ponvory 123 290 kronor (AUP) per patient. Företaget gör antagandet att patienter aktuella för behandling med Ponvory [-----] per år baserat på historiska data mellan 2018–2020. Företagets marknadsprognos för patienter aktuella för behandling med Ponvory presenteras i tabell 15.

Tabell 15. Marknasprognos över aktuella patienter för behandling med Ponvory.

	År					
	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Antal nya patienter	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Marknadsandel	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Ponvory patienter	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag består utav en hälsoekonomisk modell där Ponvory jämförs mot Aubagio. TLV:s grundscenariot visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är dominant. Detta till följd av en kostnadsbesparing om cirka 163 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,26.

Resultaten omfattas av osäkerheter främst gällande antagande om effektfördelen samt klinisk effekt över tid för Ponvory. TLV har genomfört ett flertal känslighetsanalyser varav samtliga analyser påvisar ett dominant resultat.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Behandling med Ponvory för aktuell indikation har enligt TLV:s vetenskap ej utvärderats av andra HTA-myndigheter.

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

I tabellen nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 2. Uppgifter om priser och subvention i andra länder

Land	14 tabletter, 2–10 mg	28 tabletter, 20 mg	Subventionsstatus
Österrike	717,91 €	1 405,30 €	Under utredning
Tyskland	763,11 €	1 516,76 €	Godkänd
Norge	7 750 NOK	15 500 NOK	Godkänd
Slovenien	747,76 €	1 495,02 €	Under utredning

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Synpunkter från externa parter

6.1 Synpunkter från andra myndigheter

Läkemedelsverket, LV

TLV har konsulterat Läkemedelsverket angående Ponvory. Nedan redovisas den fullständiga dialogen mellan TLV och Läkemedelsverket.

”Vi på TLV har en fråga angående den godkända indikationen för läkemedlet Ponvory.

*Indikationstexten i den svenska produktresumén lyder: Ponvory är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis **förlöpande** multipel skleros (**RMS**) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.*

Indikationstexten från EMA lyder: Ponvory is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.

*Enligt gängse nomenklatur brukar RMS vara en förkortning för skovvis MS och RRMS används för skovvis **förlöpande** MS. RMS inkluderar RRMS men även SPMS. Den svenska indikationstexten är därför tvetydig. Hur ser ni på Läkemedelsverket på den svenska indikationstexten, vilken patientgrupp/grupper är det som avses i indikationen?”*

Svar från LV:

Den svenska indikationstexten avser att vara en direkt översättning av den engelska originaltexten och avser därmed samma patientpopulation som originalet, dvs RMS, vilket inkluderar såväl RRMS som SPMS. Vi förstår att ordet "förlöpande" kan vålla förvirring. I SmPC stycke 5.1 beskrivs dock tydligt att "The efficacy of ponesimod was evaluated in the phase 3 study, OPTIMUM, a multicentre, randomised, double blind, parallel group active-controlled superiority study in patients with relapsing MS (RMS) treated for 108 weeks. The study included patients with relapsing course of MS from onset (RRMS or SPMS with superimposed relapses)..//."

Hoppas detta förtydligar indikationen.

7 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.

Ponvory, som innehåller den aktiva substansen ponesimod, 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. Ponvory 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. Utifrån Ponvorys tillgängliga kliniska data bedömer TLV, i likhet med företaget, att Ponvory kan komma i fråga som ett behandlingsalternativ för patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Svårighetsgraden för RMS kan variera beroende på sjukdomens fas och sett till hela patientpopulationen. TLV bedömer i likhet med tidigare utredningar, exempelvis Aubagio dnr 4048/2015 och Zeposia dnr 3023/2020, att svårighetsgraden för RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.

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. TLV har tidigare bedömt att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen, se dnr 4048/2015. TLV finner inte skäl att frånga den tidigare bedömningen och bedömer därför att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Ponvory.

I en pivotal fas III-studie visades Ponvory vara statistiskt signifikant mer effektivt (eng. superior) än Aubagio när det gäller att minska antalet skov hos patienter med RMS (primärt effektmått). TLV bedömer, i likhet med EMA, att effektstorleken är kliniskt relevant. Studieresultaten visar även att Ponvory är statistiskt signifikant mer effektivt än Aubagio när det gäller att minska antalet av nya aktiva MS-lesioner synliga på MR. Vidare visar studieresultaten en numerisk fördel för Ponvory jämfört med Aubagio avseende effekten på progression av funktionsnedsättning, även om statistisk superioritet avseende detta effektmått inte demonstrerades. Att inte påvisa statistiskt signifikanta skillnader i progression av funktionsnedsättning mellan ett nytt läkemedel och andra DMT:s är inte ovanligt i RMS-studier, med tanke på den allmänt låga skovsfrekvensen och långsamma progressionen av funktionsnedsättning hos RMS-patienter som inkluderas i kliniska studier, men resultaten bör tolkas med försiktighet. Biverkningarna för Ponvory som sågs i studierna liknar dem som ses med andra läkemedel mot MS som verkar på ett likartat sätt.

Företaget har även redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) som visar bland annat att behandlingseffekten av Ponvory inte är sämre än samtliga behandlingar inom den så kallade första linjen med avseende på att minska skovsfrekvensen hos patienter med RMS. Vidare visar resultaten av NMA:n att Ponvory är mindre effektivt än preparat inom den så kallade andra linjen såsom Tysabri och Ocrevus. 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.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Ponvory jämförs mot Aubagio. Företaget uppskattar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid denna jämförelse är dominant. Ett dominant resultat innebär att behandlingen är både kostnadsbesparande samt resulterar i en vinst i QALYs. Kostnadsbesparingen uppgår, i företagets analys, till cirka 165 000 kronor och QALY-vinsten till 0,29.

TLV bedömer företagets hälsoekonomiska analys som rimlig med några få justeringar gällande nyttovikter respektive efterföljande behandling. Efter TLV:s justeringar visar den hälsoekonomiska analysen att användningen av Ponvory resulterar i en kostnadsbesparing om cirka 163 000 kronor samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår på 0,26.

Resultaten i företagets hälsoekonomiska analys är behäftade med osäkerhet med anledning av osäkerheten i effektfördelen gällande sjukdomsprogression för Ponvory jämfört med Aubagio samt avseende behandlingseffekten på lång sikt. För att hantera osäkerheten i resultaten har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser varav samtliga analyser påvisar ett dominant resultat.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset.

8 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] L. Kappos *et al.*, "Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 78, no. 5, pp. 558-567, May 1 2021, doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.
- [7] European Medicines Agency (EMA), "Ponvory: EPAR - Public assessment report (EMA/CHMP/206970/2021)," 2021-03-25 2021.
- [8] Janssen, "Subventionsansökan för Ponvory (ponesimod) ", 2021.
- [9] 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.
- [10] J. Mauskopf, M. Fay, R. Iyer, S. Sarda, and T. Livingston, "Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States," (in eng), *J Med Econ*, vol. 19, no. 4, pp. 432-42, 2016, doi: 10.3111/13696998.2015.1135805.
- [11] R. J. Pokorski, "Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis," (in eng), *J Insur Med*, vol. 29, no. 2, pp. 101-6, 1997.
- [12] Kerrigan J Orme M, Tyas D, Russell N, Nixon R. , "The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK.," *Value Health*, vol. 10(1), pp. 54-60, 2007.
- [13] 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.

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.

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.