

Datum  
2022-06-16

Vår beteckning  
4038/2021

## SÖKANDE

Bristol-Myers Squibb AB  
Box 1172  
171 23 Solna

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 17 juni 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zeposia	Kapsel, hård	0,92 mg	Blister, 28 kapslar	149175	11 831,00	12 113,87
Zeposia	Kapsel, hård	0,23 mg + 0,46 mg	Blister, 4 kaps 0,23 mg + 3 kaps 0,46 mg	578804	2 958,00	3 063,41

### Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel där tofacitinib inte är lämpligt.

### Villkor

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

## ANSÖKAN M.M.

Bristol Myers Squibb (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Zeposia är sedan tidigare godkänt för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros med aktiv sjukdom. I juni 2021 avslog TLV företagets ansökan om att ingå i läkemedelsförmånerna för den indikationen (dnr 3023/2020).

I december 2021 godkändes Zeposia för behandling av vuxna med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som har haft otillräckligt svar, förlorat svar eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel. Företaget ansöker nu om att Zeposia ska subventioneras för denna nya indikation.

## UTREDNING I ÄRENDET

Zeposia innehåller den aktiva substansen ozanimod och används vid behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit. Ulcerös kolit är en inflammatorisk immunologisk sjukdom som drabbar kolon och rektum i tarmen och har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet. Utbredningen och graden av inflammation kan variera hos en enskild patient. Typiska symtom är diarré med blod och slem, ibland med buksmärta vid tarmtömning. Vid ett svårt skov får patienten förutom frekventa, blodiga diarréer även tecken på systempåverkan med till exempel feber, takykardi och lågt blodtryck.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom från 2021 individanpassas valet av läkemedelsbehandling vid ulcerös kolit utifrån diagnos, sjukdomslokalisering, svårighetsgrad, samsjuklighet, tidigare behandlingssvar, annan samtidig behandling samt patientens ålder och förutsättningar. Vid induktionsbehandling rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare, men även vedolizumab kan övervägas i vissa fall.

Vid underhållsbehandling av ulcerös kolit rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination), men även vedolizumab kan övervägas vid vissa fall. Ustekinumab, tofacitinib och vedolizumab ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare eller tiopuriner.

Företaget har angett tre möjliga jämförelsealternativ till behandling med Zeposia; Xeljanz, Entyvio och Stelara. Valet motiveras utifrån hur användningen i klinisk praxis ser ut i Sverige. De tre läkemedlen används, enligt företaget, som andra linjens biologiska läkemedel när patienterna har använt och testat konventionell terapi och första linjens behandling biologiska läkemedel som TNF-alfa hämmare. Enligt företaget kommer Zeposias plats i behandlingen vara parallell med Xeljanz, Entyvio och Stelara.

Effekt och säkerhet för Zeposias godkännande för ulcerös kolit har utvärderats i två studier, Touchstone och True North. EMA anger utifrån studiernas resultat att Zeposia har effekt på klinisk remission för behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling.

Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys, där Zeposia jämförs med andra biologiska läkemedel, däribland Xeljanz och Entyvio, vid måttlig till svår ulcerös kolit. Enligt företaget har Zeposia i både induktionsfas och underhållsfas

4038/2021

jämförbar klinisk remission och respons med samtliga behandlingsalternativ som finns tillgängliga för behandling av måttlig till svår ulcerös kolit.

Den hälsoekonomiska analys som företaget kommit in med baseras på kostnadsjämförelser mellan Zeposia, Xeljanz, Entyvio och Stelara. Priset för Zeposia som används i den hälsoekonomiska analysen är 3 063,41 respektive 12 113,87 kronor per förpackning, vilket ger en genomsnittlig läkemedelskostnad på 427 kronor om dagen. Läkemedelskostnaden är den mest drivande faktorn i analysen, följt av kostnader för monitorering och administrering.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

### TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att svårighetsgraden för ulcerös kolit hos patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är medelhög. Ulcerös kolit är en kronisk sjukdom som löper i skov med mellanliggande intervall av lugnare sjukdomsaktivitet. Symtomen på ulcerös kolit varierar beroende på hur svår attacken är och hur stor del av tjocktarmen som är inflammerad. Vissa får enstaka skov under sin livstid medan andra har upprepade sjukdomsperioder.

### *Jämförelsealternativ*

TLV anser att Xeljanz i första hand utgör det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Zeposia. Xeljanz ingår idag i förmånerna med begränsning till när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig (dnr 3590/2019). TLV har tidigare bedömt att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av ulcerös kolit (dnr 1654/2018). Xeljanz har lägre fastställt AUP jämfört med Entyvio. Den faktiska kostnaden för användningen av Xeljanz är dock lägre med beaktande av den sidoöverenskommelse som finns för Xeljanz och som omfattar all försäljning av produkten.

TLV:s kliniska expert anger att Zeposia kommer att användas i de fall då TNF hämmare och tiopuriner och 5-ASA inte har haft tillräcklig effekt. Vidare anger experten att Zeposia kommer att vara ett alternativ till främst Xeljanz, men även till Entyvio.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation rekommenderas emellertid inte Xeljanz för patienter med ulcerös kolit, som har en förhöjd risk för infektioner, venös tromboembolism och malignitet. TLV anser mot denna bakgrund att det finns grupper av patienter med ulcerös kolit där behandling med Xeljanz inte är lämpligt. För dessa patienter utgör i stället Entyvio i subkutan form det relevanta jämförelsealternativet. Entyvio ingår i förmånerna sedan 2014 (dnr 2204/2014) med begränsning till andra linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med konventionell terapi och som inte är lämpliga för behandling med en TNFa-antagonist. I tredje linjen subventioneras Entyvio för patienter som inte nått behandlingsmålet med en TNFa-antagonist.

### *Relativ effekt*

TLV bedömer, i likhet med EMA, att Zeposia i jämförelse mot placebo har effekt vid behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling med avseende på primära effektmåttet klinisk remission och sekundära effektmått som endoskopisk förbättring, slemhinne-läkning och histologisk remission.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Zeposia i förhållande till både Xeljanz och Entyvio. TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i företagens indirekta jämförelse är tillräckligt väl matchade med avseende på både studiedesign och patientpopulation. Resultaten utifrån företagens nätverksanalys visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan Zeposia och Xeljanz eller mellan Zeposia och Entyvio. I underhållsfasen ses en trend mot numeriskt något sämre effekt av Zeposia jämfört med Entyvio. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) är det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), det vill säga att varken Zeposia eller Entyvio har en sämre klinisk effekt än det andra jämfört med Xeljanz.

Utifrån rådande underlag gör TLV bedömningen att det inte finns tillräcklig evidens som visar att någon av behandlingarna är överlägsen den andra, varför Zeposia, Xeljanz och Entyvio får anses vara jämförbara.

4038/2021

### *Kostnadsjämförelse*

TLV har genomfört analyser av kostnaden för behandling med Zeposia jämfört med kostnaden för behandling med Xeljanz respektive Entyvio. Den avtalade återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen för Xeljanz omfattas av sekretess. Det finns ingen offentlig information om den faktiska kostnaden för användning efter återbäring. Läkemedelskostnaden för Xeljanz baseras därför på fastställt AUP. I TLV:s grundscenario är den totala behandlingsskostnaden per patient över en treårshorisont cirka 120 000 kronor högre för Zeposia jämfört med Xeljanz och cirka 30 000 kronor lägre jämfört med Entyvio. Den totala behandlingsskostnaden för Zeposia bedöms med andra ord vara lägre jämfört med Entyvio, men högre jämfört med Xeljanz.

Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög och ligger främst i de antaganden som görs rörande doseskalering, kostnad för monitorering och administreringskostnader. Osäkerheterna kan främst härledas till att antagandena inte baseras på kliniska studier utan på expertutlåtanden och produktresuméerna för respektive läkemedel. TLV har dock utfört känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta även vid variationer av antagandena.

TLV bedömer att kostnaden för användningen av Zeposia är rimlig för delar av läkemedlets användningsområde. Eftersom kostnaden för behandling med Zeposia bedöms vara högre jämfört med Xeljanz, men lägre jämfört med Entyvio kan TLV inte bevilja subvention för all användning inom indikationen ulcerös kolit. Subventionen begränsas därför till de fall av ulcerös kolit där behandling med Xeljanz inte är lämpligt. Eftersom företaget endast har ansökt om subvention för indikationen ulcerös kolit ska subventionen vidare även begränsas till att endast avse den indikationen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel där tofacitinib inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och läkemedelsenhetschef Maria Landgren. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Wing Cheng. I den slutliga handläggningen har även hälsoökonomerna Ina Schaffner och juristen Lena Telerud Vaerlien deltagit.

Staffan Bengtsson

Wing Cheng

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.