

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Zeposia (ozanimod)

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna med måttligt till svårt aktiv ulcerös kolit som har haft otillräckligt svar, förlorat svar eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt medel.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Zeposia
Aktiv substans	ozanimod
ATC-kod	Lo4AA38
Beredningsform	Hård kapsel
Företag	Bristol Myers Squibb
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-07-03
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av ulcerös kolit
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Xeljanz
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zeposia	0,23 mg + 0,46 mg	Blister, 4 kaps 0,23 mg + 3 kaps 0,46 mg	2 958,00	3 063,41
Zeposia	0,92 mg	Blister, 28 kapslar	11 831,00	12 113,87

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (medicinsk utredare), Ina Schaffner (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (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.

Kliniska experter: Pontus Karling docent/överläkare. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 4038/2021

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 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 Xeljanz (tofacitinib) inte är lämpligt.

Villkorstext

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

- Ulcerös kolit är en inflammatorisk immunologisk sjukdom som drabbar kolon och rektum i tarmen. Sjukdomen har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet.
- Zeposia är sedan tidigare indicerat för behandling av vuxna med skovvis multipel skleros. Nyttillkommen indikation är 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. Företagets ansökan omfattar endast indikationen ulcerös kolit.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för ulcerös kolit patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är medelhög.
- TLV bedömer att Xeljanz är relevant jämförelsealternativ till Zeposia. Det finns dock patienter som inte är aktuella för behandling med Xeljanz men som har ett behov av fler behandlingsalternativ. För denna patientgrupp är Entyvio i subkutan beredningsform det relevanta jämförelsealternativet.
- TLV anser i likhet med EMA att Zeposia har effekt för behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling.
- Utifrån rådande underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens som indikerar att någon av behandlingarna är bättre än den andra, varför Zeposia, Xeljanz och Entyvios effekt är jämförbar
- 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.
- Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys baserad på kostnadsjämförelser mellan Zeposia, Xeljanz, Entyvio och Stelara.
- Läkemedelskostnaden är den mest drivande faktorn i analysen, följt av kostnader för monitorering och administrering.
- I TLV:s grundscenario är den totala behandlingsskostnaden per patient över en treårs-horisont cirka 120 000 kronor högre för Zeposia jämfört med Xeljanz och cirka 30 000 kronor lägre jämfört med Entyvio. Den totala behandlingsskostnaden för Zeposia är därför lägre jämfört med Entyvio men högre jämfört med Xeljanz.
- Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög och ligger främst i antaganden om doseskalering, kostnad för monitorering och administreringskostnader.

- Företaget har inte ansökt om subvention för MS indikationen, varav subventionen ska begränsas till gällande indikation för ulcerös kolit. Vidare är kostnaden för Zeposia högre jämfört med Xeljanz men lägre jämfört med Entyvio, varav subventionen ska ytterligare begränsas när Xeljanz (tofacitinib) inte är lämpligt.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökte priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsning: Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel där Xeljanz (tofacitinib) inte är lämpligt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Ulcerös kolit	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	13
4	Resultat	16
4.1	Företagets grundscenario.....	16
4.2	TLV:s grundscenario	17
4.3	Budgetpåverkan.....	18
4.4	Samlad bedömning av resultaten	18
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	19
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	19
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	19
6	Regler och praxis.....	20
6.1	Den etiska plattformen	21
6.2	Författningstext m.m.	21
6.3	Praxis.....	21
7	Sammanvägning.....	22
8	Referenser.....	25
	Bilagor	26
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	26

1 Bakgrund

Zeposia godkändes i maj 2020 av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros med aktiv sjukdom. I juni 2021 avslog TLV företagets ansökan att ingå i läkemedelsförmånen för den indikationen, dnr. 3023/2020.

I december 2021 godkände EMA Zeposia för behandling av vuxna med måttligt till svår aktiv ulcerös kolit som har haft otillräckligt svar, förlorat svar eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt medel. Företaget ansöker nu om att Zeposia ska subventioneras för enbart patienter med ulcerös kolit.

2 Medicinskt underlag

2.1 Ulcerös kolit

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [1].

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett samlingsnamn för flera inflammatoriska immunologiska sjukdomar i tarmen. De vanligaste är Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). IBD har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet. Särskilt vid debut i ungdomen kan skolgång, etablering på arbetsmarknaden, intima relationer och familjebildning påverkas negativt.

Det som skiljer de olika IBD sjukdomarna är lokalisering på sjukdomen i tarmen. Vid CD kan inflammationen förekomma i hela magtarmkanalen. UC drabbar endast kolon och rektum. Man skiljer på proktit¹ som engagerar rektum, vänstersidig kolit som omfattar kolon fram till vänster flexur² och extensiv kolit som omfattar inflammation proximalt om vänster flexur. Inflammationen är kontinuerlig, men kan i läkningsfas förekomma fläckvis. 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. Vid proktit kan man paradoxalt få förstoppning, dock ofta med inblandning av blod och slem.

Cirka 0,8 procent av befolkningen i Sverige har IBD. Årligen drabbas nu cirka 10 personer av CD och 20 personer av UC per 100 000 invånare i Sverige. År 2019 var antalet patienter 27 665 som diagnostiseras med UC och som har hämtat ut ett läkemedel mot sjukdomen [2]. De flesta som får UC insjuknar mellan 20 och 40 års ålder.

2.2 Läkemedlet

Zeposia innehåller den aktiva substansen ozanimod. Läkemedlet godkändes i den centrala proceduren den 20 maj 2020. I december 2021 godkändes Zeposia för den nya indikationen ulcerös kolit.

2.2.1 Indikation

Zeposia är sedan tidigare indicerat för behandling av vuxna med skovvis multipel skleros (MS). Nyttillkommen indikation är behandling av vuxna patienter med måttligt till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel.

¹ Inflammation i mukosan i rektum

² Plats i tjocktarmen böjer av mot naveln

2.2.2 Verkningsmekanism

Ozanimod är en potent sфingosin 1-fosfatreceptormodulator (S1P), som binder med hög affinitet till sфingosin 1-fosfatreceptorerna 1 och 5. Ozanimod har minimal eller ingen aktivitet på S1P2, S1P3, och S1P4. *In vitro*, har ozanimod och dess aktiva huvudmetaboliter visat liknande aktivitet och selektivitet till S1P1 and S1P5.

Mekanismen genom vilken ozanimod utövar terapeutiska effekter vid MS och UC är okänd, men kan involvera reduktion av lymfocytmigration till centrala nervsystemet (CNS) och tarmarna. Minskningen av lymfocyter i perifera cirkulationen, inducerad av ozanimod, har differentiella effekter på subpopulationer av leukocyter, med större minskning av celler involverade i det adaptiva immunsvaret.

Ozanimod har minimal påverkan på celler involverade i det medfödda immunsvaret, vilka bidrar till immunövervakning.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 0,92 mg ozanimod en gång dagligen. Det initiala dosupptrappningsschemat för ozanimod från dag 1 till dag 7 som visas nedan ska följas. Efter dosupptrappningen under sju dagar är doseringen 0,92 mg en gång dagligen, med början på dag 8.

Dag 1–4 0,23 mg en gång dagligen
Dag 5–7 0,46 mg en gång dagligen
Dag 8 och därefter 0,92 mg en gång dagligen

Vid återinsättning av behandling efter avbrott i behandlingen rekommenderas samma upptrappningsschema som beskrivs ovan, om behandling avbryts under:

- 1 dag eller mer under de första 14 behandlingsdagarna.
- mer än 7 dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 i behandlingen.
- mer än 14 dagar i följd efter dag 28 i behandlingen.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovan ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom 2021 [1].

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC) är kroniska sjukdomar som ofta kräver livslång läkemedelsbehandling. Behandlingen syftar till god hälsa och livskvalitet för patienten samt till att minska risken för framtida komplikationer. Behandlingen bör vara individualiserad och målstyrd.

Det övergripande behandlingsmålet är att patienten blir fri från symtom och inflammation. Oftast behövs en inledande intensiv behandling (induktionsbehandling) för att patienten ska bli symtomfri. Den fortsatta underhållsbehandlingen siktar mot läkning av inflammation i tarmslemhinnan för att minimera risken för kroniska tarmskador och bibehålla patienten symtomfri.

Val av läkemedelsbehandling individanpassas utifrån diagnos, sjukdomslokalisering, svårighetsgrad, samsjuklighet, tidigare behandlingssvar, annan samtidig behandling samt patientens ålder och förutsättningar. För att uppnå behandlingsmålet kan olika läkemedelsgrupper behöva kombineras. Monitorering av sjukdomsaktivitet, utvärdering av behandlingseffekt och behandlingsoptimering är grunden för modern IBD-behandling.

Vid induktionsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare men även vedolizumab kan övervägas i vissa fall.

Vid underhållsbehandling av UC 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.

Säkerhetsaspekter för läkemedel som används vid IBD

I Läkemedelsverket behandlingsrekommendation omnämns flera riskfaktorer för IBD-patienter där ulcerös kolit ingår, vid val av läkemedel [1].

Infektionsrisk

Hög sjukdomsaktivitet av IBD ger en ökad infektionsrisk, men även kirurgi och immunhämmande läkemedel ökar risken för svårare sjukdom vid infektioner och risk för att utveckla opportunistiska infektioner.

Infektionsrisken för personer med ulcerös kolit ökar med stigande ålder (särskilt över 65 år) och vid samsjuklighet.

TNF-hämmare ger en tydligt ökad risk för opportunistiska infektioner, t ex tuberkulos, men även tiopuriner och tofacitinib ger en ökad risk för infektioner. Vedolizumab, ustekinumab och metotrexat däremot har lägre dokumenterad infektionsrisk

Tromboembolism

Patienter med IBD har två till tre gånger ökad risk för venös tromboembolism (VTE). Sjukdomsaktiviteten är en viktig riskfaktor och försvårar bedömningen av vad som orsakar risken – om det är läkemedlet eller sjukdomsaktiviteten.

Det föreligger en ökad risk för VTE för IBD-patienter vid användning av kortikosteroider och tofacitinib. Tofacitinib bör användas med försiktighet hos patienter med UC och kända riskfaktorer för VTE, oavsett dosering. Rekommendationerna grundas på en säkerhetsstudie på patienter med RA, äldre än 50 år och med minst en kardiovaskulär riskfaktor, som visade en dosberoende ökad incidens av VTE jämfört med TNF-hämmarbehandling. Mortaliteten var förhöjd jämfört med TNF-hämmargruppen och bestod i en kombination av kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter.

Malignitetsrisk

Maligniteter hos patienter med ulcerös kolit kan associeras till olika typer av immunhämmande behandling.

Uppföljningstiden är begränsad för att värdera malignitetsrisken för vedolizumab och ustekinumab men hittills finns inga signaler för en ökad risk. Data för malignitetsrisk och tofacitinib är motstridiga. Data från studier med ulcerös kolit-patienter har inte visat någon ökad risk men en randomiserad säkerhetsstudie på reumatoid artrit-patienter mellan tofacitinib och TNF-hämmare (ålder > 50 år med minst en kardiovaskulär riskfaktor) visade på ett signifikant ökat och dosberoende antal maligniteter i tofacitinibgruppen. Vid malignitet i anamnesen bör tofacitinib i nuläget undvikas.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har angett tre möjliga jämförelsealternativ till Zeposia: Xeljanz(tofacitinib), Entyvio(vedolizumab) och Stelara(ustekinumab). Enligt företaget är detta baserat på hur användningen i klinisk praxis är i Sverige, då dessa läkemedel används som andra linjens biologiska läkemedel när patienterna har använt och testat konventionell terapi och första linjens behandling biologiska läkemedel som TNF hämmare. Enligt företaget kommer Zeposias plats i behandlingen vara parallell med Xeljanz, Entyvio och Stelara.

Vidare anger företaget att Entyvio är den mest använda andra linjens behandling i Sverige. Xeljanz är den minsta använda vilket kan bero på biverkningsprofilen. Enligt företaget har FDA och EMA under 2021 infört skärpta restriktioner på användande av Xeljanz på grund av en förhöjd risk för allvarlig hjärtrelaterade sjukdom, cancer, blodproppar och dödsfall eller risk för död vid användning av Xeljanz.

TLV:s diskussion

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [1] rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination). Stelara, Xeljanz, och Entyvio ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare eller tiopuriner.

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

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 pris på AUP-nivå jämfört med Entyvio. Därför är Xeljanz relevant jämförelsealternativ till Zeposia. Den faktiska kostnaden för Xeljanz är lägre med beaktande av den sidoöverenskommelse finns för Xeljanz som omfattar all försäljning av produkten.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation rekommenderas emellertid inte Xeljanz för patienter med ulcerös kolit som har en förhöjd risk för infektioner, venös tromboembolism och malignitet. Xeljanz har också under 2021 uppmärksamats av EMA [3] och FDA [4] för ökad risk för allvarliga hjärtrelaterade händelser såsom hjärtattack eller stroke, blodproppar, cancer och död.

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 istället Entyvio i subkutan form vara 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 TNF-antagonist. I tredje linjen subventioneras Entyvio för patienter som inte nått behandlingsmålet med en TNF-antagonist. År 2020 ingår en ny beredningsform av Entyvio i subkutan form i förmånen (dnr 1193/2020). Behandlingskostnaden för Entyvio i subkutan beredningsform befanns vara vid underhållsbehandling lägre jämfört med den intravenösa beredningsformen.

TLV:s bedömning:

TLV anser att Xeljanz är det relevanta jämförelsealternativet till Zeposia. Vid utredningen av Xeljanz för indikation ulcerös kolit, dnr 1654/2018, bedömde TLV att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av ulcerös kolit (dnr 1654/2018). Xeljanz har lägre pris på AUP nivå jämfört med Entyvio.

Enligt Läkeemedelsverkets behandlingsrekommendation rekommenderas inte Xeljanz att användas till ulcerös kolit patienter som har en förhöjd risk för infektioner, venös tromboembolism och malignitet. Det finns därför grupper av ulcerös kolit patienter där behandling med Xeljanz inte är lämplig. För dessa patienter är därför Entyvio subkutan form vara relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet**TLV:s diskussion**

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. Det vanligaste symtomet är diarré, med varierande grad av blod och slem i avföringen.

Sjukdomsbilden vid ulcerös kolit varierar. Vissa får enstaka skov under sin livstid medan andra har upprepade sjukdomsperioder. Ett akut svårt skov av ulcerös kolit kan i sällsynta fall vara allvarligt och vara ett potentiellt livshotande tillstånd [5].

TLV har i ett tidigare beslut Entyvio, dnr 2204/2014, bedömt att en patientgrupp med måttlig till svår ulcerös kolit innebär ett tillstånd med måttlig svårighetsgrad, vilket motsvarar medelhög nivå. TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för ulcerös kolit patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet**2.4.1 Kliniska studier**

Effekt och säkerhet för ozanimods godkännande för ulcerös kolit har utvärderats i två studier [6] (se tabell 1).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
True North [7]	Fas 3, Randomiserad, dubbelblindad, multicenter	Placebo	1012 patienter med måttlig till svår UC	Primär effektmått klinisk remission. Andel i klinisk remission var ozanimodgruppen bättre jämfört med i placebogruppen både i induktions och underhållsfas.
Touchstone [8]	Fas 2, Randomiserad, dubbelblindad, multicenter	Placebo	197 patienter med måttlig till svår UC	Primär effektmått klinisk remission. Andel i klinisk remission var ozanimodgruppen bättre jämfört med i pla-

				cebogruppen både i induktions- och underhållsfas.
--	--	--	--	---

TRUE NORTH

Studien delades i två delar dels i en induktionsperiod på tio veckor och en underhållsperiod på 52 veckor (10+42 veckor).

Till induktionsdelen deltog 645 vuxna patienter som randomiserades i 2:1-fördelning. Medelåldern var 42 år och 60 procent var män. Genomsnittlig tid sedan diagnos var sju år och genomsnittlig total Mayo poäng³ 8,9 (\pm 1,5). Andel med tidigare behandling med TNF-hämmare var 30 procent.

Utöver de 645 patienterna i randomiseringen inkluderades 367 patienter i en oblindad öppen kohort där alla fick ozanimod 1 mg per dag.

Patienter från dessa två kohorter som efter 10 veckors behandling med ozanimod uppnått klinisk respons. Sammanlagt 457 patienter – gick efter omrandomisering i 1:1-fördelning vidare till studiens underhållsperiod.

Patientpopulationen var måttlig till svår UC definierad som total Mayo poäng 6 - 12 med ≥ 2 poäng för endoskopifynd. Patienterna skulle ha stabil pågående behandling med perorala aminosalicylsyror (exempelvis 5-ASA), prednison eller budesonid under hela induktionsperioden.

Primärt effektmått för induktionsfasen var klinisk remission vid vecka 10, och de huvudsakliga sekundära effektmåtten vid vecka 10 var kliniskt svar, förbättring på endoskopi och slemhinne-läkning.

För underhållsfasen var primärt effektmått andelen patienter i klinisk remission vid vecka 52. Huvudsakliga sekundära effektmått vid vecka 52 var andelen patienter med kliniskt svar, endoskopisk förbättring, bibehållen klinisk remission vid vecka 52 bland patienter i remission vid vecka 10, klinisk remission utan kortikosteroider, slemhinne-läkning och varaktigt klinisk remission.

Resultatet visar att andel patienter i klinisk remission efter tio veckor vid induktionsfasen var 18,4 procent i ozanimodgruppen jämfört med 6 procent i placebogruppen motsvarande en absolut procentuell skillnad på 12,4 procentenheter med 95 procent konfidensintervall på 7,5 – 17,2 procentenheter. Skillnaden var statistiskt signifikant (Figur 1A).

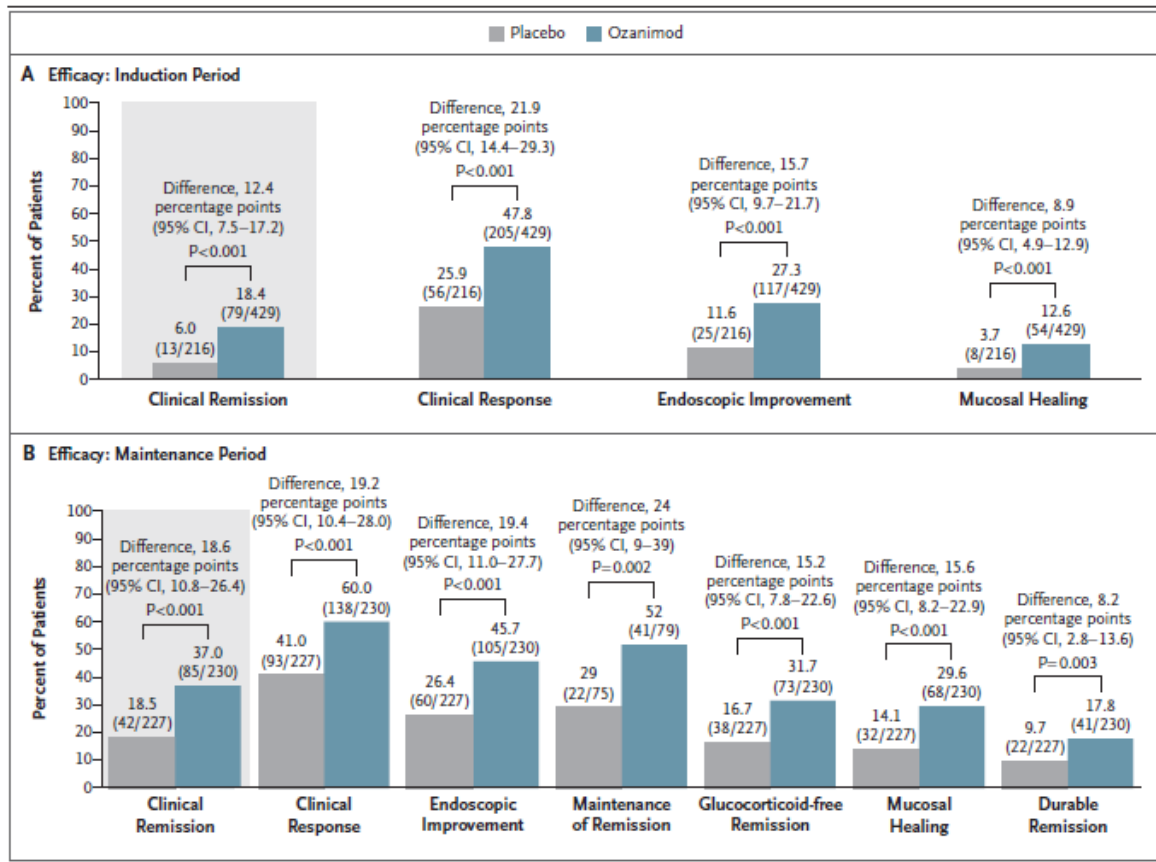
Av de sekundära effektmåtten var det signifikant större andel patienter som behandlades med ozanimod som uppnådde kliniskt svar, förbättring på endoskopi och slemhinne-läkning jämfört med placebo vecka 10 vilket visas i figur 1A.

Andel i klinisk remission vid underhållsfasen efter 52 veckor var 37 procent i ozanimodgruppen jämfört med 18,5 procent i placebogruppen motsvarande en absolut procentuell skillnad på 18,5 med 95 procent konfidensintervall på 10,8 – 26,4. Skillnaden var statistiskt signifikant (Figur 1B)

De viktigaste sekundära effektmåtten (kliniskt svar, förbättring på endoskopi, slemhinne-läkning, bibehållen remission, glukokortikoidfri remission och hållbar remission) i underhållsfasen visade att en förbättring för de patienterna som behandlades med ozanimod jämfört med de patienter som fick placebo (Figur 1B).

³ Mayo poäng är ett system med poäng som kan ge mellan 0 och 12 poäng där högre poäng indikerar högre sjukdomsaktivitet. Poängen inkluderar 4 komponenter: avföringsfrekvens (0-3 p), rektal blödning (0-3 p), läkarens bedömning av sjukdomsaktivitet (0-3 p) samt endoskopifynd (0-3 p)

Figur 1 Effekresultat i True North A) Induktionsfas B) Underhållsfas



Långtidsdata True North

Patienter som inte uppnådde kliniskt svar i slutet av induktionsperioden, inte längre svarade på behandling i underhållsperioden eller fullföljde True North studien kunde ingå i en öppen förlängningsstudie och fick ozanimod 0,92 mg. Bland patienter som ingick i den öppna förlängningsstudien bibehölls generellt sett klinisk remission, kliniskt svar, endoskopisk förbättring och symtomatisk remission under 142 veckor. Inga nya säkerhetsproblem identifierades i denna studieförlängning hos patienter med ulcerös kolit (med en genomsnittlig behandlingstid på 22 månader) [9].

TOUCHSTONE

Studien delades in i en blindad induktionsfas på 8 veckor och en underhållningsfas på 32 veckor (24 + 8 veckor). 197 patienter inkluderades i 1:1:1 fördelning till induktionsdelen. Patienterna fick placebo, 0,5 mg ozanimod eller 1 mg ozanimod.

Genomsnittlig Mayo score var 8,5 och jämnt fördelade mellan de tre grupperna. De patienter som induktionsfasen som bedömdes ha kliniskt förbättrats gick vidare till den blindade underhållningsperioden – 25, 36 respektive 42 patienter i placebo-, 0,5 och 1 mg-gruppen. Totalt 103 patienter.

Resultatet visar att andelen patienter som uppnått klinisk remission efter 8 veckor var: 16 procent för 1 mg ozanimod, 14 procent för 0,5 mg ozanimod och 6 procent för placebogruppen. Enbart skillnaden mellan 1 mg gruppen och placebogruppen var statistiskt signifikant (p=0,048)

Eftersom skillnaden i primärt utfallsmått mellan placebo- och 0,5 mg gruppen inte var signifikanta ansågs resultaten för studiens alla sekundära utfallsmått vara enbart explorativa.

Klinisk remission i underhållsfasen vid vecka 32 var 21 procent för gruppen som fick 1 mg ozanimod jämfört med 6 procent i placebogruppen medan den kliniska responsen vid vecka 32 var 51 procent för gruppen som fick 1 mg ozanimod respektive 20 procent för placebo.

Biverkningar

Från True North studien slutförde 94 % respektive 89 % av ozanimod- och placebogruppen induktionsfasen och 80 % respektive 55 % i av ozanimod- och placebogruppen slutförde underhållningsperioden. Största orsaken till bortfall var sjukdomsåterfall (34 % för placebo och 13,5 % för ozanimod)

Under induktionsperioden var den vanligaste biverkningen som var behandlingsrelaterad i ozanimod- respektive placebogruppen: anemi (4,2% vs 5,6 %), nasofaryngit (3,5 % vs 1,4 %) och huvudvärk (3,3 % vs 1,9 %).

Allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE) skedde i 4 % respektive 3,2 % i ozanimod- och placebogruppen varav 4 fall (0,9 %) av anemi och 4 fall (0,9 %) av infektion i ozanimodgruppen jämfört med 0 respektive 1 fall (0,5 %) i placebogruppen.

Under underhållningsperioden var den vanligaste TEAE för ozanimod respektive placebo: ALAT-stegring (4,8 % vs 0,4%; inga allvarliga händelser, huvudvärk (3,5 % vs 0,4 %), GGT-stegring (3 % vs 0,4 %) och nasofaryngit (3 % vs 1,8 %)

TLV:s diskussion

EMA anser att Zeposia har effekt på klinisk remission för behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling. Fördelarna med behandlingen har visats både på nivån av förbättring av symtom (främst diarré och blod i avföring), och på de tecken som är relevanta för den långsiktiga prognosen, såsom endoskopisk förbättring, slemhinne-läkning och histologisk remission.

EMA anser också att säkerhetsprofilen för ozanimod i UC-populationen är överlag i linje med säkerhetsprofilen som fastställts för MS-indikationen och är hanterbar.

TLV:s bedömning: TLV anser i likhet med EMA att Zeposia har effekt för 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.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Zeposia (ozanimod) i förhållande till Xeljanz (tofacitinib) och Entyvio (vedozumlimab). Företaget redovisar därför en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys, där ozanimod jämförs med andra biologiska läkemedel för måttlig till svår ulcerös kolit.

Analysen inkluderar [-----]. För att identifiera relevanta studier till nätverksmetaanalysen har företaget gjort en systematisk litteraturgenomgång i enlighet med rekommendationer från Cochrane [10] och rapporterat i enlighet med Preferred Reporting Items for Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [11, 12] Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study (PICOS) ramverket användes i sökstrategin.

Studier med [-----]
-----] hanterades i separata nätverk.

För [-----] undersöktes utfallsmått som:

- [-----]
- [-----]
- [-----]

Inklusionskriterier [-----]
-----]. Grundläggande patientkaraktäristika [-----]
-----].

Parvisa jämförelser av interventioner uppskattade från NMA:er presenteras genom Forest Plots som rapporterar Oddsquot (OR) med 95 procent konfidensintervall. Med tanke på skillnader i patientegenskaper och studiedesign är heterogenitet att förvänta inom nätverket. Både modeller för Fixed Effects och Random Effects undersöktes, när det var möjligt.

Resultat

I resultaten från nätverksmetaanalysen är det framför allt jämförelsen mellan ozanimod och tofacitinib, samt vedolizumab som är av intresse för subventionsansökan. [-----]
-----].

För behandling [-----]

-----].

Figur 2: [-----]



Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen
(2009:400)

Figur 3: [-----]

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen
(2009:400)

TLV:s diskussion

TLV bedömer att nätverksmetaanalysen och den systematiska litteraturgenomgången som ingår är genomförda i enlighet med internationell standard. Dock finns det kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten. Nätverksmetaanalyser bygger på antagandet att de ingående studierna är homogena vad gäller bland annat patientkaraktäristika. Företaget hanterar denna osäkerhetsfaktor genom att undersöka olika modeller för den statistiska analysen och effekten av justering för skillnader i studiernas placebosvar.

I enlighet med vad som tidigare angetts under 2.3.2 bedömer TLV [-----]. TLV har därför i första hand bedömt resultatet [-----].

De studier med ozanimod som ingår [-----]
-----]. Eftersom studieresultaten visar att ozanimod ger [-----]
-----], anser TLV att resultatet från [-----].

Resultaten utifrån företagets nätverksanalys visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan ozanimod och tofacitinib, samt mellan ozanimod och vedolizumab. I underhållsfasen finns det en trend mot numeriskt något sämre effekt av ozanimod jämfört med vedolizumab. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) var det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), alltså att något av ozanimod eller vedolizumab inte har en sämre klinisk effekt än det andra.

TLV bedömer därför baserat på den befintliga analysen att behandlingseffekten är jämförbar mellan ozanimod och tofacitinib, samt mellan ozanimod och vedolizumab.

TLV:s bedömning:

TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med högre osäkerhet än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i den indirekta jämförelsen är tillräckligt väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation.

I enlighet med vad som tidigare angetts under 2.3.2 [-----]
-----]. TLV har därför i första hand bedömt resultatet [-----].

Resultaten utifrån företagets nätverksanalys visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan Zeposia och Xeljanz, samt mellan Zeposia och Entyvio. I underhållsfasen finns det en trend mot numeriskt något sämre effekt av Zeposia jämfört med Entyvio. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) var det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), alltså att något av Zeposia eller Entyvio inte har en sämre klinisk effekt än det andra

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

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys som jämför de totala kostnaderna för behandling med Zeposia, Stelara, Entyvio och Xeljanz.

Populationen som analyseras är patienter som omfattas av Zeposias godkända indikation inom UC. Analysen görs över en tidshorisont på [-----] och inkluderar kostnader för läkemedel, administrering, monitorering och biverkningar vid både introduktions- och underhållsbehandling.

TLV har tidigare bedömt att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av UC. Xeljanz har lägre pris på AUP-nivå jämfört med Entyvio. Därför är Xeljanz relevant jämförelsealternativ till Zeposia. Den faktiska kostnaden för Xeljanz är lägre med beaktande av den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget för Xeljanz.

Samtliga kostnader är diskonterade med 3 procent per år.

TLV:s diskussion

Xeljanz är det mest kostnadseffektiva, kliniskt relevanta jämförelsealternativ för Zeposia, se avsnitt 2.3.2. Det finns dock patienter inom den aktuella indikationen som inte är aktuella för behandling med Xeljanz. Xeljanz är därför inte ett relevant jämförelsealternativ för dessa patienter. Eftersom det finns behov av fler behandlingsalternativ för patienter som inte är aktuella för behandling med Xeljanz, bedömer TLV att en separat analys bör göras för denna patientgrupp. Relevant jämförelsealternativ i den analysen är Entyvio (sc), som anses vara det mest kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingen för den aktuella patientgruppen.

Företaget antar att den genomsnittliga behandlingens längd med Zeposia är [-----]. Enligt Läkemedelsverket rekommenderas läkemedelsbehandling av UC i minst tre år. TLV bedömer därför att en tidshorisont på tre år i den hälsoekonomiska analysen är lämpligare för att belysa behandlingens kostnad för respektive läkemedelsbehandling. Detta motsvarar även TLV:s analyser av liknande behandlingar (dnr. 1262/2021, dnr. 1254/2021 mfl.).

TLV:s bedömning: TLV presenterar separata analyser för patienter som är aktuella respektive inte är aktuella för behandling med Xeljanz. Detta eftersom olika jämförelsealternativ är relevanta för dessa analyser vilket medför olika kostnader.

TLV bedömer dessutom att en rimlig genomsnittlig behandlingens längd med Zeposia är tre år och använder därför detta som tidshorisont i analysen.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaderna som tillämpas baseras på den rekommenderade dosen i produktresumén för respektive läkemedel samt en genomsnittlig kroppsvikt på 74,4 kilogram vid vikt-baserad dosering (endast relevant för Stelara). Läkemedelskostnaden för Zeposia är 3 063,41 kronor för den sju dagar långa introduktionsfasen och 12 113,87 kronor per 28 dagarsperiod under underhållsfasen. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden per dag för respektive läkemedlet enligt företagets analys framgår i **Tabell 2**.

Tabell 2 Läkemedelskostnad per dag i företagets analys

	Zeposia	Xeljanz	Entyvio (SC)	Entyvio (IV)	Stelara
Läkemedelskostnad per dag	430 kr	414 kr	446 kr	538 kr	1017 kr

Företaget gör dessutom ett antagande att [-----] av patienterna med Xeljanz, Stelara och Entyvio (IV) får mellan 50 och 100 procent högre dos än vad som rekommenderas i respektive läkemedlets produktresumé, så kallad doseskalering. [-----].

Kostnader för kassation av läkemedel inkluderas inte i företagets grundscenario.

3.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets analys ingår förutom läkemedelskostnader även kostnader för monitorering och administrering. Förutom läkemedelskostnader har monitoreringskostnader störst påverkan på analysens resultat. Vidare inkluderas kostnader för biverkningar i analysen, vilka dock inte har en betydande påverkan på resultaten påverkar resultaten i nämnvärd omfattning.

Administrering

Företaget antar att [-----] av patienterna som får en subkutan behandling får hjälp av en läkare, medan resterande [-----] sköter administreringen själva. Detta antagande baserar företaget på ett expertutlåtande. För intravenös administrering av Entyvio räknar företaget med ett läkarbesök per dos. Enhetskostnader per vårdkontakt (2 024 respektive 1 737 kronor) baseras på södra sjukvårdsregionens prislista 2021⁴. Orala läkemedel är inte förknippade med någon administreringskostnad i företagets analys.

Monitorering

Företagets antaganden om frekvensen för olika tester i syfte att monitorera läkemedelsbehandling i induktions- respektive underhållsfas presenteras i *Tabell 3* och baseras på produktresumén samt expertintervjuer. Enhetskostnader baseras på södra sjukvårdsregionens prislista 2021.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 3 Antal tester för monitorering av läkemedelsbehandling i företagets grundscenario

Biverkningar

Företaget inkluderar enbart allvarliga infektioner som biverkning i sin analys. Förekomsten för respektive läkemedelsbehandling är baserat på en litteraturstudie och framgår i **Tabell 4**.

⁴ <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2021/?wpdmdl=21717&refresh=625e7b5b476901650359131>

Tabell 4 Förekomst av allvarliga infektioner per 2 veckorsperiod

Läkemedel	Induktionsfas	Underhållsfas
Zeposia	[-----]	[-----]
Stelara	[-----]	[-----]
Entyvio (IV)	[-----]	[-----]
Entyvio (SC)	[-----]	[-----]
Xeljanz	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Företaget har inte kommit in med underlag som stödjer antagandet om att [-----] av patienter får en ökad dos av Entyvio och Xeljanz. Enligt TLV:s kliniska expert är doseskalering mycket ovanligt vid behandling med Xeljanz men förekommer i liten utsträckning vid behandling med Entyvio. TLV antar därför i sitt grundscenario ingen doseskalering för Xeljanz och en doseskalering hos fem procent av patienterna med Entyvio. Dessa antaganden varierar i känslighetsanalyser.

Behandling med läkemedlen som ingår i analysen är förknippade med flera biverkningar. Företaget inkluderar enbart allvarliga infektioner som biverkning i analysen med motiveringen att dessa är förknippade med de högsta kostnaderna. Att inte fler biverkningar inkluderas kan anses vara ett konservativt antagande. TLV bedömer att antagandet kring allvarliga infektioner är behäftat med osäkerhet. Känslighetsanalyser som TLV har gjort visar dock att påverkan på resultatet är liten och bedömer företagets förenkling därför som godtagbar.

Företaget uppskattar att [-----] av patienterna administrerar sin subkutana behandling med Entyvio själva, medan [-----] får hjälp av en läkare. TLV bedömer att det förefaller rimligt men varierar antagandet i känslighetsanalyser för att belysa påverkan på analysens resultat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande kring doseskalering är förknippat med mycket höga osäkerheter. TLV antar istället en doseskalering för fem procent av patienterna som behandlas med Entyvio men ingen doseskalering vid behandling med Xeljanz.

4 Resultat

TLV har gjort separata analyser för patienter som är aktuella för behandling med Xeljanz och patienter som inte är aktuella för behandling med Xeljanz. Jämförelsealternativen i analyserna är Xeljanz respektive Entyvio i subkutan beredningsform (Entyvio (SC)).

Företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

Resultaten i TLV:s analys visar att behandling med Zeposia är dyrare än med Xeljanz men billigare än med Entyvio (SC) se stycke 4.14.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

4.1 Företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.14.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

Följande antaganden ligger till grund för företagets analys:

- Relevanta jämförelsealternativ är Xeljanz, Entyvio (subkutant och intravenöst) och Stelara
- Tidshorisont i företagets analys är ett och ett halvt år
- Doseskalering antas för [-----] av patienterna som får Xeljanz, Stelara och Entyvio (IV)
- Endast kostnader för allvarliga infektioner inkluderas som biverkning
- Administreringskostnader inkluderas endast vid intravenös och till viss del vid subkutan behandling

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.14.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

Enligt företagets analys ligger kostnadsbesparingen per patient med Zeposia jämfört med Xeljanz, Entyvio och Stelara mellan 46 684 och 378 421 kronor. Resultaten framgår i Tabell 5.

Tabell 5 Resultat i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.14.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

	Zeposia	Xeljanz	Entyvio (SC)	Entyvio (IV)	Stelara
Läkemedelskostnad	235 367 kr	226 490 kr	244 443 kr	294 477 kr	556 590 kr
Administrationskostnad	0 kr	0 kr	10 722 kr	23 168 kr	3 087 kr
Monitoreringskostnad	3 834 kr	59 396 kr	59 187 kr	59 187 kr	57 789 kr
Biverkningskostnader	161 kr	159 kr	432 kr	717 kr	317 kr
	239 361 kr	286 045 kr	314 784 kr	377 549 kr	617 782 kr
Totalkostnad					
Inkrementell kostnad		- 46 684 kr	- 75 422 kr	- 138 188 kr	- 378 421 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna som företaget har kommit in med framgår i Tabell 6.

Tabell 6 Företagets känslighetsanalyser

	Xeljanz	Stelara	Entyvio (IV)	Entyvio (SC)
Grundscenarioredovisas i stycke 4.14.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.	- 46 684	- 378 421	-138 188 kr	- 75 422
Känslighetsanalyser				
1-års tidshorisont	- 36 022	- 356 151	-99 578 kr	- 61 820
3-års tidshorisont	- 77 740	- 443 287	-251 604 kr	- 115 044
5-års tidshorisont	- 117 062	- 525 421	-396 69	- 165 212

Kassation inkluderad	- 46 164	- 381 472	-132 22	- 74 966
[-----]	- 2 291	- 349 052	- 81 372 kr	- 75 422
Biverkningar exkluderade	- 46 686	- 378 265	-137 632 kr	- 75 152
Patientvikt, 60 kg (-20%)	- 46 684	- 314 012	-138 188 kr	- 75 422
Patientvikt, 90 kg (+20%)	- 46 684	- 448 197	-138 188 kr	- 75 422

4.2 TLV:s grundscenari

Enligt TLV:s analys är behandling med Zeposia dyrare än med Xeljanz, medan den är kostnadsbesparande jämfört med Entyvio.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

TLV gör följande antaganden som skiljer sig från företagets grundscenari

- Xeljanz är relevant jämförelsealternativ för patienter som är aktuella för behandling med Xeljanz. Entyvio (subkutant) är relevant jämförelsealternativ för patienter som inte är aktuella för behandling med Xeljanz.
- Ingen eskalering av dosen för Xeljanz; eskalering av dosen för fem procent av patienter med Entyvio
- Tidshorisonten för analysen är tre år

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari är behandling med Zeposia cirka 120 000 kronor dyrare jämfört med Xeljanz. Behandling med Zeposia jämfört med subkutant administrerat Entyvio leder däremot till en kostnadsbesparing på cirka 30 000 kronor, se Tabell 7.

Tabell 7 Resultat i TLV:s grundscenari

	Zeposia	Xeljanz	Entyvio (SC)
Läkemedelskostnad	467 068 kr	344 828 kr	478 836 kr
Administrationskostnad	0 kr	0 kr kr	19 003 kr
Monitoreringskostnad	110 932 kr	113 044 kr	110 545 kr
Biverkningskostnader	252 kr	248 kr	0 kr
Totalkostnad	578 252 kr	458 121 kr	608 384 kr
Inkrementell kostad		120 131 kr	- 30 133 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I Tabell 8 nedan redovisas de känslighetsanalyser TLV har gjort samt vilken påverkan variationerna har på resultatet. De största osäkerheterna i analysen ligger i antagandena kring dosskalering, monitorering och administrering. Trots betydande variationer av antagandena förblir tendenserna samma som i TLV:s grundscenari. Det vill säga att behandlingen med Zeposia är dyrare än med Xeljanz och billigare än med Entyvio (i alla scenarier förutom vid 40 procent minskning av monitoreringskostnader för Entyvio och Xeljanz).

Tabell 8 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Zeposia jämf. med Xeljanz	Zeposia jämf. med Entyvio (sc)
Grundscenari	Variation	120 131 kr	- 30 133 kr
Tidshorisont (3 år)	1 år	30 478 kr	- 30 650 kr
	5 år	204 638 kr	- 29 645 kr
Biverkningskostnader	Utesluts	120 128 kr	- 30 384 kr
	0 % med Entyvio	120 131 kr	- 8 970 kr
	10 % med Entyvio	120 131 kr	- 51 295 kr

Doseskalering (hos 5% av patienterna med Entyvio, 0% med Xeljanz)	5 % med Xeljanz	89 061 kr	- 30 133 kr
Enhetskostnad per subkutan injektion (2 024 kr)	- 50 %	120 131 kr	- 22 368 kr
	+ 50 %	120 131 kr	- 45 662 kr
Hjälp av vårdpersonal vid subkutan injektion (10%)	0 %	120 131 kr	- 14 603 kr
	20 %	120 131 kr	- 45 662 kr
Monitoreringskostnader	+ 20 % för Entyvio och Xeljanz	97 522 kr	-52 242 kr
	- 20 % för Entyvio och Xeljanz	142 740 kr	- 8 024 kr
	+ 40 % för Entyvio och Xeljanz	74 913 kr	-74 351 kr
	- 40 % för Entyvio och Xeljanz	165 349 kr	14 085 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög. Detta beror främst på osäkerheter kopplade till antagandena om doseskalering, monitorering och administrering. Känslighetsanalyserna visar dock att resultatens tendenser är stabila även vid variationer av värdena.

4.3 Budgetpåverkan

Företagets anger att det totalt finns [-----] med UC i Sverige som är aktuella för andra linjens biologisk behandling. Enligt företagets uppskattning kommer [-----] av dessa patienter att få behandling med Zeposia vid fullskalig försäljning, vilket innebär en kostnad på [-----] (se Tabell 9).

Tabell 9 Uppskattat antal patienter och försäljning enligt företaget

	2022	2023	2024
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]
Omsättning	[-----]	[-----]	[-----]

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Xeljanz är det mest kostnadseffektiva, kliniskt relevanta jämförelsealternativ för Zeposia inom den aktuella indikationen. TLV bedömer att det finns behov av fler behandlingsalternativ för patienter som inte är aktuella för behandling med Xeljanz. En separat analys har därför gjorts för dessa patienter, där behandlingskostnaden för Zeposia jämförs med Entyvio (sc).

TLV utgår ifrån att effekten av Zeposia vid behandling av UC är jämförbar med Xeljanz respektive Entyvio. Enligt TLV:s grundscenario är kostnaden för behandling med Zeposia högre än med Xeljanz och bedöms därför inte som rimlig i förhållande till effekten. Det finns dessutom en sidoöverenskommelse som gör att den faktiska kostnaden för Xeljanz är lägre än priset som används i analysen, vilket gör kostnadsskillnaden mellan Xeljanz och Zeposia ännu större. Jämfört med Entyvio (sc) är kostnaden för behandling med Zeposia lägre och bedöms därmed som rimlig.

Företaget har lämnat in en kostnadsminimeringsanalys för Zeposia jämfört med Stelara, Entyvio och Xeljanz. Analysen visar att kostnaden för behandling med Zeposia är lägre än för samtliga jämförelsealternativ.

Läkemedelskostnaden utgör den största delen av den totala behandlingskostnaden. De parametrar i analysen som har störst påverkan på resultaten därefter är monitoreringskostnader, följt av administreringskostnader. Känslighetsanalyser visar att resultaten är stabila mot variation av inputvärdena. Osäkerheten i resultaten bedöms därför som medelhög.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Det pågår för tillfället en utvärdering av Zeposia för indikationen UC hos NICE, Storbritanniens HTA-myndighet. Beslutet beräknas publiceras i september 2022. Även hos den kanadensiska HTA-myndigheten, CADHTA, och den skotska HTA-myndigheten, SMC, pågår det utvärderingar just nu.

Den tyska HTA-myndigheten IQWiG har värderat den kliniska effekten av Zeposia för indikationen UC och drog slutsatsen att nyttan med Zeposia inte överstiger den för befintliga preparat.

HTA-myndigheten NCPE i Irland har genomfört en snabbutvärdering av Zeposia i den aktuella indikationen som landade i att en utförlig utvärdering krävs för att kunna värdera kostnadseffektiviteten för produkten.

5.2 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.

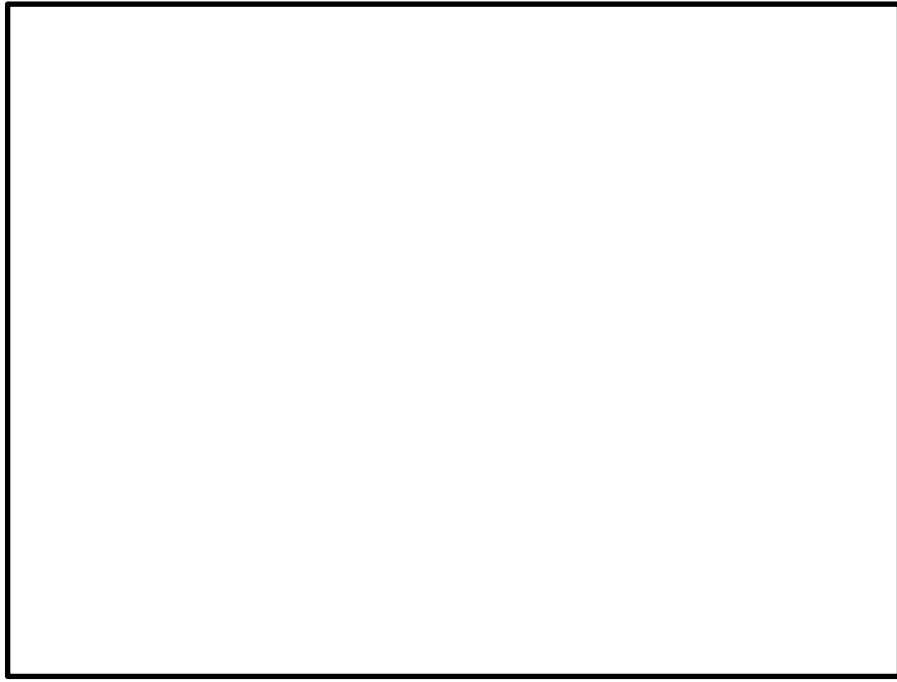
Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. 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.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 10 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)



6 Regler och praxis

6.1 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.

6.2 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.

6.3 Praxis

6.3.1. Sidoöverenskommelse hos relevant jämförelsealternativ

Ibland finns sidoöverenskommelser som sänker de faktiska behandlingarkostnaderna för det läkemedel som omfattas av sidoöverenskommelsen. Eftersom sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess kan de faktiska behandlingarkostnaderna då inte öppet redovisas. TLV har tidigare haft ärenden där relevanta jämförelsealternativ har sidoöverenskommelser och där uppgifter om den faktiska kostnaden för behandlingen med läkemedlen till följd av detta inte kunnat tillföras ärendet.

Olumiant (dnr 3411/2020)

Under mars 2021 beviljade TLV utökad subvention för Olumiant avseende indikationen atopisk dermatit. Olumiant subventionerades dessförinnan endast med begränsning till måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (dnr 0480/2017). Efter Olumiant's inträde i förmånerna 2017 avseende indikationen reumatoid artrit, hade företaget som marknadsför Olumiant och regionerna ingått en sidoöverenskommelse om återbäring som innebar att kostnaderna för användningen av Olumiant minskade (dnr 1582/2017).

Vid TLV:s prövning av indikationen atopisk dermatit bedömde TLV, i likhet med företaget, att Dupixent utgjorde det relevanta jämförelsealternativet vid aktuellt sjukdomstillstånd. Baserat på en indirekt jämförelse bedömde TLV sammantaget att Olumiant hade en något sämre behandlingseffekt än Dupixent för den aktuella patientpopulationen. I TLV:s grundscenario medförde behandling med Olumiant en sämre effekt på cirka 0,43 QALYs, men en lägre behandlingarkostnad på cirka 350 000 kronor jämfört med Dupixent för aktuell patientgrupp. Resultaten beräknades utifrån fastställt AUP för både Olumiant och Dupixent.

Rinvoq (dnr 2006/2021)

Företaget ansökte om utökad subvention för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Sedan inträdet i förmånerna hade företaget som marknadsför Rinvoq tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen tillfördes ärendet och utgjorde därmed en del av beslutsunderlaget. För svår atopisk dermatit var Olumiant det behandlingalternativ som hade lägst fastställt pris (AUP). Olumiant utgjorde därför relevant jämförelsealternativ till

Rinvoq för den vuxna populationen. Dupixent var det enda alternativet med indikation för ungdomar och utgjorde relevant jämförelsealternativ till Rinvoq för ungdomar från 12 år.

Baserat på resultaten från en indirekt jämförelse bedömde TLV att företaget visat att behandlingseffekten av Rinvoq var jämförbar med effekten av Olumiant och Dupixent. Företagets kostnadsjämförelse visade att läkemedelskostnaderna för Rinvoq var högre än läkemedelskostnaderna för Olumiant och något lägre än för Dupixent, utifrån fastställt AUP för respektive läkemedel. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Rinvoq blev dock läkemedelskostnaderna för Rinvoq lägre än läkemedelskostnaderna baserat på fastställt AUP för Olumiant och Dupixent. TLV bedömde att kostnaden för användning av Rinvoq för svår atopisk dermatit var rimlig.

6.3.2. Ulcerös kolit

Xeljanz (dnr 1329/2018, 1654/2018)

Under oktober 2018 fattade TLV beslut för ytterligare två indikationer avseende Xeljanz, varav den ena indikationen utgjordes av behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv UC som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar, eller varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel. Xeljanz ingick dessförinnan i förmånerna med en begränsning till behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (dnr 0698/2017). Efter Xeljanz inträde i förmånerna för indikationen måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna hade företaget och regionerna ingått en sidoöverenskommelse som innebar att kostnaden för användningen av Xeljanz minskade. Sidoöverenskommelse omfattade all försäljning av produkten och tillfördes även ärendet rörande UC.

Avseende indikationen UC bedömde TLV att de relevanta jämförelsealternativen utgjordes av Humira, Entyvio, Simponi och Remsima. TLV bedömde vidare att Xeljanz hade jämförbar effekt med både TNF-hämmarna och Entyvio vid behandling av UC. Företaget hade inkommit med en kostnadsminimeringsanalys där Xeljanz och jämförelsealternativens behandlingssvar för UC beräknades på produkternas fastställda AUP. I företagets grundscenario var Xeljanz kostnadsbesparande jämfört med jämförelsealternativen. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Xeljanz bedömde TLV att kostnaden för behandling med Xeljanz var lägre än kostnaden för jämförelsealternativen.

7 Sammanvägning

Zeposia är sedan tidigare indicerat för behandling av vuxna med skovvis multipel skleros (MS). Nyttillkommen indikation är behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv UC som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel.

UC 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

Val av läkemedelsbehandling individanpassas utifrån diagnos, sjukdomslokalisering, svårighetsgrad, samsjuklighet, tidigare behandlingssvar, annan samtidig behandling samt patientens ålder och förutsättningar. Vid induktionsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare men även vedolizumab kan övervägas i vissa fall.

Vid underhållsbehandling av UC 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 Zeposia: Xeljanz, Entyvio och Stelara. Detta är baserat på hur användningen i klinisk praxis är i Sverige, då dessa läkemedel används som andra linjens biologiska läkemedel när patienterna har använt och testat konventionell terapi och första linjens behandling biologiska läkemedel som TNF hämmare. Enligt företaget kommer Zeposias plats i behandlingen vara parallell med Xeljanz, Entyvio och Stelara.

TLV anser att Xeljanz är det relevanta jämförelsealternativet till Zeposia. Vid utredningen av Xeljanz för indikation ulcerös kolit, dnr 1654/2018, bedömde TLV att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av ulcerös kolit. Xeljanz har lägre pris på AUP nivå jämfört med Entyvio.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation ska Xeljanz inte användas till UC patienter som har en förhöjd risk för infektioner, venös tromboembolism och malignitet. Det finns därför grupper av UC patienter där behandling med Xeljanz inte är lämplig. För dessa patienter är därför Entyvio i subkutan form relevant jämförelsealternativ

TLV anser i likhet med EMA att Zeposia har effekt för behandling av UC, både på kort sikt och vid långtidsbehandling.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Zeposia, Xeljanz och Entyvio. Företaget redovisar därför en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys, där Zeposia jämförs med andra biologiska läkemedel för måttlig till svår UC.

Resultaten utifrån företagens nätverksanalys visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan Zeposia och Xeljanz, samt mellan Zeposia och Entyvio. I underhållsfasen finns det en trend mot numeriskt något sämre effekt av Zeposia jämfört med Entyvio. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) var det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), alltså att något av Zeposia eller Entyvio inte har en sämre klinisk effekt än det andra.

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

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys baserad 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.

I TLV:s grundscenario är den totala behandlingarkostnaden 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 behandlingarkostnaden för Zeposia är därför lägre jämfört med Entyvio men högre jämfört med Xeljanz. Det finns en sidoöverenskommelse som gör att den faktiska kostnaden för Xeljanz är lägre än priset som används i analysen, vilket gör kostnadsskillnaden mellan Xeljanz och Zeposia ännu större.

Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög och ligger främst i antaganden om dosskalering, kostnad för monitorering och administreringskostnader.

Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. Företaget har inte ansökt om subvention för MS indikationen, varav subventionen ska begränsas till gällande indikation för UC. Vidare är kostnaden för Zeposia högre jämfört med Xeljanz men lägre jämfört med Entyvio, varav subvention ska ytterligare begränsas till när Xeljanz (tofacitinib) inte är lämpligt.

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

8 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) - behandlingsrekommendation," (2021, 20220531). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/4b013c/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-inflammatorisk-tarmsjukdom-ibd.pdf>.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) - Kartläggning av läkemedelsanvändning för personer med inflammatorisk tarmsjukdom i Sverige," (2021, 20220531). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/4b015b/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/kompletterande-bakgrundsdokumentation-lakemedelsbehandling-vid-inflammatorisk-tarmsjukdom.pdf>.
- [3] EMA, "PRAC recommendations on signals," (2021, 20220531). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf.
- [4] FDA, "FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions," (2021, 20220531). [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.
- [5] V. Götalandsregionen, "Ulcerös kolit, akut svårt skov. Handläggning vid SÄS," (2021, 20220531). [Online]. Available: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/AS9642-738863596-191/SURROGATE/Ulcer%20kolit%20akut%20sv%c3%a5rt%20skov.%20Handl%c3%a4ggning%20vid%20S%c3%84S.pdf>.
- [6] EMA, "Zeposia: EPAR- Assessment Report - Variation," (2021, 20220531). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zeposia-h-c-4835-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [7] W. J. Sandborn *et al.*, "Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N Engl J Med*, vol. 385, no. 14, pp. 1280-1291, Sep 30 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2033617.
- [8] W. J. Sandborn *et al.*, "Long-Term Efficacy and Safety of Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Open-Label Extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE Study," *J Crohns Colitis*, vol. 15, no. 7, pp. 1120-1129, Jul 5 2021, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab012.
- [9] EMA, "Produktresumé Zeposia," (2021, 20220531). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_sv.pdf.
- [10] H. J. GS., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2011.
- [11] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, and P. Group, "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement," *PLoS Med*, vol. 6, no. 7, p. e1000097, Jul 21 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [12] A. Liberati *et al.*, "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration," *PLoS Med*, vol. 6, no. 7, p. e1000100, Jul 21 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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