

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Zeposia (ozanimod)

Utvärderad indikation

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

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Zeposia
Aktiv substans	ozanimod
ATC-kod	Lo4AA38
Beredningsform	Hårda kapslar
Företag	Celgene AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-07-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevanta jämförelsealternativ	För hela det godkända användningsområdet: Aubagio För patienter till vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga: Extavia Vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera: Mabthera och dess biosimilarer
Antal patienter i Sverige	12 708 patienter ¹
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar [REDACTED]
Terapiområdets omsättning per år	480 miljoner kronor (år 2020) ²

Ansökta förpackningar

Produkt	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zeposia	Kapsel, hård	0,92 mg	Blistert, 28 kapslar	149175	11831,00	12113,87
Zeposia	Kapsel, hård	0,23 mg + 0,46 mg	Blistert, 4 kaps 0,23 mg + 3 kaps 0,46 mg	578804	2958,00	3063,41

¹ Antal patienter i Sverige med diagnosen skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Källa: Svenska MS-registret, 2021-05-05.

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Kristine Lukins (hälsoekonom) och 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: 3023/2020

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 1	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 **Avslag**

- Zeposia är ett läkemedel som är avsett att behandla vuxna med skovvis förlöpande multipel skleros (eng. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS). Vid RRMS har patienten återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom, så kallade skov, följt av perioder med mildare eller inga symtom. Zeposia 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 Zeposia kan betraktas som ett alternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och bedömer att svårighetsgraden för tillståndet är medelhög.
- I två fas III-studier visades den aktiva substansen i Zeposia, ozanimod, vara effektiv när det gäller att minska antalet skov och inflammatorisk aktivitet hos patienter med RRMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av ozanimod är kliniskt relevant. Vidare bedömer TLV, i likhet med EMA, att säkerhetsprofilen för ozanimod är godtagbar och att den överensstämmer med vad som förväntas av läkemedelsklassen.
- Företagets anser Tecfidera (dimetylfumarat) är relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation och har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Tecfidera. TLV bedömer, till skillnad från företaget, att Aubagio (teriflunomid) utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation. Företaget har erbjudits möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Aubagio men har valt att inte inkomma med det.
- Företaget har istället föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet där Aubagio eller Tecfidera inte har haft tillräcklig effekt (så kallad terapivikt) eller när dessa två alternativ inte är lämpliga. Företaget inkom då med tre hälsoekonomiska analyser i vilka Zeposia jämförts mot Ocrevus (okrelizumab), Gilenya (fingolimod) respektive Tysabri (natalizumab).
- TLV bedömer att Extavia (interferon beta-1b) utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia för de patienter till vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga. För de patienter med terapivikt på Aubagio eller Tecfidera bedömer TLV att Mabthera och dess biosimilarer (rituximab) utgör relevant jämförelsealternativ. Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med hälsoekonomiska analyser där Zeposia jämförs mot Extavia och Mabthera och dess biosimilarer men har valt att inte inkomma med något sådant underlag.
- Företagets ansökta pris är 3 063,41 kronor (AUP) för en kombinationsförpackning med 7 tabletter (0,23 mg och 0,46 mg) respektive 12 113,87 kronor för en förpackning med 28 tabletter (0,92 mg). Företaget uppskattar att den årliga läkemedelskostnaden för Zeposia uppgår till cirka 160 000 kronor.
- I samband med ansökan om subvention har företaget framfört önskemål om att inleda trepartsöverläggning med regionerna för Zeposia. Det gemensamma ställningstagandet från regionerna på företagets fråga var nej.
- Företagets analyser mot Tecfidera, Ocrevus, Gilenya och Tysabri utvärderas inte av TLV eftersom Zeposia inte jämförs mot de jämförelsealternativ som TLV bedömt som relevanta.
- Eftersom företaget har valt att inte redovisa någon hälsoekonomisk analys jämförande Zeposia med relevanta jämförelsealternativ bedömer TLV att företaget inte har visat om kostnaderna för användning av Zeposia för hela eller delar av läkemedlets användningsområde är rimliga i relation till nyttan av behandlingen och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Multipel skleros.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	10
3	Hälsoekonomi	16
3.1	Budgetpåverkan.....	16
3.2	Samlad bedömning av resultaten	17
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	17
5	Regler och praxis.....	17
5.1	Den etiska plattformen	17
5.2	Författningstext m.m.	18
5.3	Praxis.....	18
6	Sammanvägning.....	18
7	Referenser.....	21
	Bilagor	22
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	22

1 Bakgrund

Företaget har i samband med ansökan om subvention framfört önskemål om trepartsöverläggning med regionerna. Det gemensamma ställningstagandet från regionerna på företagets fråga om intresse att inleda trepartsöverläggningar för Zeposia var nej.

2 Medicinskt underlag

2.1 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 21 288 patienter i Sverige med diagnosen MS⁵. Kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män, förutom vad gäller primärprogressiv MS (PPMS) 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] [3].

Skovvist förlöpande MS

Skovvist förlöpande MS (eng. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 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 upp 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.

Ättiofem procent av MS-patienter debuterar med denna förloppsform där skov omväxlar med remissioner [3]. Successiv försämring sker varvid sjukdomen övergår i ett sekundärt progressivt förlopp (SPMS), vilket definieras som kontinuerlig försämring av neurologisk funktion som inte kan förklaras av skov.

RRMS karakteriseras utifrån inflammatorisk sjukdomsaktivitet. Sjukdomsaktivitet bedöms utifrån skovens frekvens, antal och utbredning av förändringar som ses vid bilddiagnostik (magnetröntgen, MR) i hjärna och ryggmärg, samt utifrån skovens allvarlighetsgrad.

Det saknas formella kriterier för vad som karakteriserar låg och hög inflammatorisk aktivitet. Tecken på hög aktivitet anses dock vara att det antingen finns kvarstående, signifikant inflammatorisk aktivitet diagnosticerad med MR, eller täta skov trots behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel, eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten [4].

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, 2021-05-31.

⁵ Dagens data, 2021-05-31.

Enligt aktuella data från det svenska MS-registret, finns det 12 708 patienter i Sverige med diagnosen RRMS⁶ (motsvarar 60 procent av MS-patienterna i Sverige). 11 679 av dessa (motsvarar 91,9 procent) har någon gång behandlats med sjukdomsmodifierande behandling⁷. 9 829 (motsvarar 77,3 procent av alla patienter med RRMS) behandlas i dag med sjukdomsmodifierande behandlingar⁸.

2.2 Läkemedlet

Zeposia innehåller den aktiva substansen ozanimod. Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen den 20 maj 2020 (EMA/H/C/004835).

2.2.1 Indikation

Zeposia är indicerat för behandling av vuxna patienter med RRMS med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

2.2.2 Verkningsmekanism

Ozanimod binder selektivt till, och blockerar därmed verkan av, sfingosin-1-fosfatreceptorer som finns på lymfocyterna (en typ av immunceller). Genom att binda till dessa mål förhindrar ozanimod aktiverade lymfocyter från att ta sig från lymfkörtlarna till hjärnan och ryggmärgen, och begränsar därigenom de skador lymfocyterna orsakar vid MS.

2.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Zeposia ska inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Zeposia finns som kapslar (0,23 mg, 0,46 mg och 0,92 mg) som tas en gång om dagen. För att minska risken för hjärtrelaterade biverkningar bör behandlingen inledas med en lägre dos, som sedan höjs långsamt. Detsamma gäller då behandlingen återupptas efter att ha avbrutits under en tid. Startdosen är en kapsel på 0,23 mg per dag under de första fyra dagarna. Under de tre påföljande dagarna (dag 5, 6 och 7) tas en kapsel på 0,46 mg per dag, varefter en kapsel på 0,92 mg tas varje dag från dag 8 och framåt.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Enligt gällande nationella riktlinjer (Socialstyrelsen, 2016) [1] bör hälso- och sjukvården erbjuda patienter med RRMS med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet behandling med beta-interferoner⁹ (prioritet 2)¹⁰, dimetylfumarat (prioritet 3), teriflunomid (prioritet 3) eller glatiramer acetat (prioritet 3). Samtliga läkemedel minskar antalet skov per år med 30 till 50 procent, och de minskar antalet nya eller tillväxande MS-lesioner med mer än 50 procent.

Vid högaktiv RRMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet. 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

⁶ Antal patienter i Sverige med skovvist förloppande MS (RRMS). Källa: Svenska MS registret, 2021-05-05.

⁷ Antal patienter med RRMS i riket som någonsin behandlats med sjukdomsmodifierande behandling. Källa: Svenska MS registret, 2021-05-05.

⁸ Andelen patienter med RRMS med pågående sjukdomsmodifierande behandling i riket. Källa: Svenska MS registret, 2021-05-05.

⁹ Interferon beta-1b, interferon beta-1a och peginterferon beta-1a.

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

av den tilltagande funktionsnedsättningen. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer framgår det även att anti-CD20-antikroppar, en läkemedelsklass som i dag består av substanserna rituximab, okrelizumab och ofatumumab¹¹, i studier har visat stor minskning av den inflammatoriska aktiviteten.

Läkemedelsverket

Det finns även behandlingsrekommendationer framtagna av Läkemedelsverket (2015) [4]. Läkemedelsverket rekommenderar, i likhet med Socialstyrelsen, behandling med dimetylfumarat, teriflunomid, betainterferoner eller glatiramer acetat till patienter med RRMS med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet. Låg till måttlig sjukdomsaktivitet karakteriseras i dessa rekommendationer som mindre än tre gadolinium-kontrastladdande (Gd⁺)-lesioner och mindre än två skov senaste året.

Vid högaktiv sjukdom eller vid terapivikt på så kallad första linjens behandling rekommenderas behandling med 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 att rituximab har använts för behandling av MS i Sverige under flera år, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel 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 har inte haft möjlighet att granska fullständiga data från studier av rituximab vid MS och att de har därför inte kunnat göra den nytta-riskbedömning som krävs för att utfärda en värdering av rituximabs roll som sjukdomsmodifierande behandling av MS.

Vid publiceringen av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer var okrelizumab fortfarande inte tillgängligt på den svenska marknaden (godkännande inom EU januari 2018). Läkemedlet nämns 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 (senast versionen hösten 2019) [5]. Alla patienter med en RRMS bör, enligt Svenska MS-Sällskapet, erbjudas eller rekommenderas behandling redan efter första skovet om utredningen entydigt pekar på att det rör sig om MS-debut. Detta eftersom en sammanvägning av samtliga läkemedelsstudier genomförda vid MS visat en tydlig trend åt att de positiva resultaten är större i studier där patienterna behandlats redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet.

Vid RRMS med lägre sjukdomsaktivitet rekommenderas behandling med betainterferoner, glatiramer acetat, dimetylfumarat och teriflunomid.

Angående behandling av patienter med högaktiv RRMS skriver Svenska MS-Sällskapet att randomiserade studier som specifikt studerat högaktiv MS saknas. Då patientunderlaget för fleratalet 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 RRMS, och detta ur effektsynpunkt. Alemtuzumab skall enbart initieras vid RRMS som är högaktiv trots behandling med två eller fler sjukdomsmodifierande MS behandlingar eller där andra alternativ saknas, med tanke på de ökade risker som föreligger vid denna behandling (allvarliga autoimmuna reaktioner, hjärt

¹¹ Tillhandahålls fortfarande inte i Sverige.

och kärleksjukdomar). Fingolimod har sannolikt något lägre effekt, och rituximab har, enligt Svenska MS-Sällskapet, i en svensk observationell studie uppvisat betydligt bättre effekter vid behandling av högaktiv RRMS. 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 AHST ytterligare ett behandlingsalternativ. AHST 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 (varje tredje till 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 [6]. 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 försvarssystem inte fungerar ordentligt).

Lemtrada ska nu endast användas för behandling av RRMS om sjukdomen är högaktiv trots behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling eller om sjukdomen förvärras snabbt. Lemtrada får heller inte längre ges till patienter med vissa hjärt-, cirkulations- eller blödningsstörningar eller till patienter med andra autoimmuna sjukdomar än multipel skleros.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Zeposias hela godkända indikation

Företaget ansökte inledningsvis om generell subvention. Företaget anger att Zeposia är ett behandlingsalternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och anser att Tecfidera (dimetylfumarat) är relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation.

Företaget anger att Tecfidera, enligt svenska MS-registret, är det läkemedel som används mest i den patientpopulation där företaget menar att Zeposia bör användas. Vidare menar företaget att Tecfidera är liksom Zeposia en tablettbehandling. Företaget hävdar att Zeposia (1 mg, en gång per dag) har en bättre biverkningsprofil jämfört med Tecfidera (240 mg, två gånger om dagen).

Patienter till vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt

Företaget har under utredningens gång även föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter till vilka Aubagio (teriflunomid) eller Tecfidera inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt (så kallad terapivikt). [REDACTED]

Till denna patientgrupp finns det endast, enligt företaget, behandlingsalternativ inom så kallad andra linjen. Tolerabilitetsprofilen för interferonpreparaten gör att dessa inte kan anses som kliniskt relevanta behandlingsalternativ till patienter där Tecfidera eller Aubagio inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt.

Företaget anser att flera behandlingsalternativ inom andra linjen kan bedömas som relevanta jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera eller när dessa inte är lämpliga. Till dessa räknas Tysabri (natalizumab), Gilenya (fingolimod) och Ocrevus (okrelizumab).

Eftersom Tysabri är den produkt med godkänd MS-indikation som har störst användning så är detta läkemedel, enligt företaget, ett relevant jämförelsealternativ. Företaget anser att även Gilenya är ett relevant jämförelsealternativ till patienter där Tecfidera eller Aubagio inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt.

Företaget anger att TLV tidigare, i utredningen av Maveclad (kladribin), dnr 2808/2017, har diskuterat användning Mabthera (rituximab), och att TLV då konstaterat att det saknades både effektdata och nationella rekommendationer för rituximab vid RRMS. Företaget uppger att även i klinikläkemedelsärendet gällande Ocrevus (okrelizumab), dnr 335/2016, angav TLV att rituximab saknar fas III-data och att det därför finns en svårighet att göra jämförelser med rituximab. Därför har företaget i stället valt att ta med Ocrevus som möjligt jämförelsealternativ inom anti-CD20-läkemedlen.

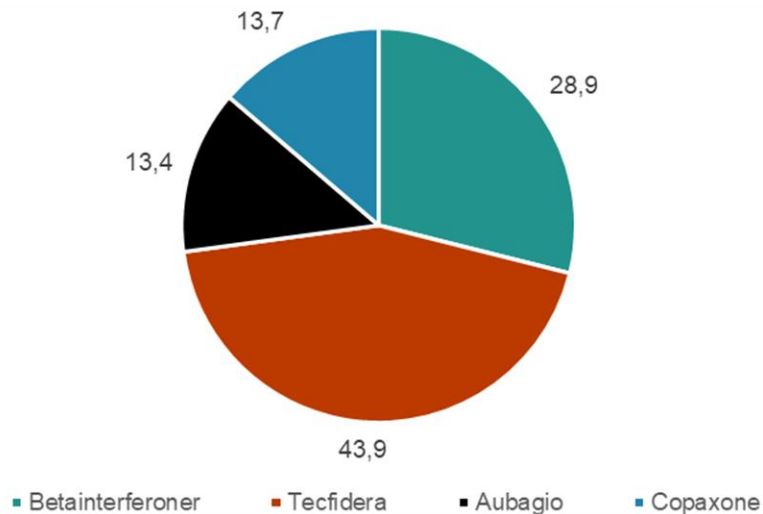
TLV:s diskussion

Zeposias plats i terapin

Företaget anser att Zeposia är ett behandlingsalternativ till patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. De patienter som ingick i de pivotala studierna av Zeposia hade i genomsnitt 1,3 skov året innan inklusion, se avsnitt 2.4. Vidare hade 45 procent av patienterna en eller fler Gd+ lesioner (medelvärde 1,7). RRMS med dessa karakteristika (mindre än tre Gd+ lesioner och mindre än två skov senaste året) betraktas, enligt behandlingsrekommendationer framtagna av Läkemedelsverket [4], ha låg till måttlig sjukdomsaktivitet, se avsnitt 2.3.1. TLV bedömer att Zeposia kan betraktas som ett alternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. TLV:s bedömning stöds av TLV:s anlitate kliniska expert.

Relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation

Patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone (glatiramer acetat), Tecfidera och Aubagio, se avsnitt 2.3.1 samt Figur 1. Betainterferoner och Copaxone injiceras subkutant medan Tecfidera och Aubagio tas peroralt (tablett). På senare tid har, enligt TLV:s anlitate kliniska expert, tablettbehandling med Aubagio och Tecfidera blivit mer använd som ett första handsalternativ än andra alternativ inom första linjen. Vid tillfredsställande effekt med Aubagio eller Tecfidera men biverkningsproblematik övervägs dock injektionsbehandling med ett interferonpreparat.



Figur 1 Andelen patienter (%) som behandlas med de olika behandlingsalternativen inom s.k. första linjen. Betainterferoner: Rebif, Avonex, Plegridy, Betaferon och Extavia. Källa: svenska MS-registret.

I omprövningen av subventionsbeslutet för Aubagio dnr 4048/2015 bedömde TLV att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen för patienter med RRMS. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen, och anser därför, till skillnad från företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Aubagio men har valt att inte redovisa det. Företaget har istället föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter med RRMS med låg-måttlig sjukdomsaktivitet där Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt.

Eventuell begränsning till patienter till vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt

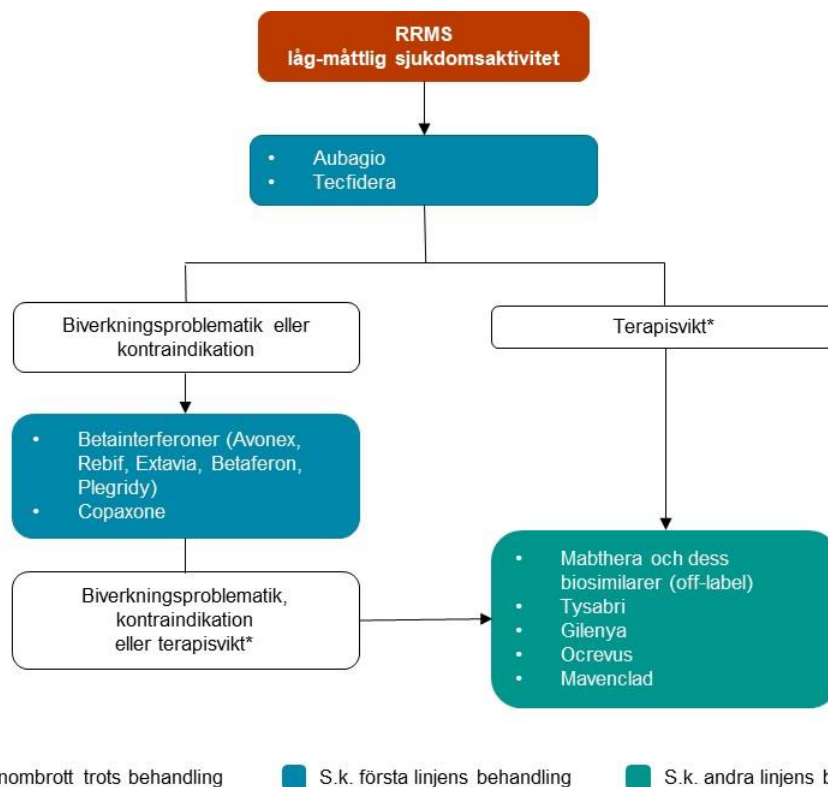
Val av behandling vid RRMS baseras framför allt på sjukdomsaktivitet, effektivitet av behandlingen samt biverkningsprofil, se avnitt 2.3.1. Byte av behandling är aktuell vid terapisivikt dvs. att patienten får ett skov trots pågående behandling, eller vid biverkningsproblematik. Behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv sjukdom ingick i de kliniska studierna för Zeposia, se avsnitt 2.4.1. Post hoc-subgruppanalyser visade att Zeposia har effekt på både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv RRMS.

Enligt TLV:s anlitate kliniska expert så är det medicinskt rimligt att välja att behandla med Zeposia när Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, eller vid terapisivikt på någon av dessa två alternativ inte är lämpliga.

TLV har därför vidare utrett om kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda om subventionen förenas med en begränsning till patientgruppen som utgörs av patienter med RRMS med låg-måttlig sjukdomsaktivitet där Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga (dvs. patienter som inte tål Aubagio eller Tecfidera eller till vilka dessa är kontraindicerade) eller inte haft tillräcklig effekt. Företaget har inte motiverat varför de valt att inte inkomma med en analys där Zeposia jämförs mot Aubagio.

Relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid behandling av patienter till vilka Aubagio och Tecfidera inte är lämpliga

Som ovan nämnts så används i första hand Aubagio och Tecfidera vid behandling av patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Vid tillfredsställande effekt med Aubagio eller Tecfidera men biverkningsproblematik, eller vid kontraindikation, övervägs, enligt TLV:s kliniska expert, injektionsbehandling med ett interferon-preparat (Figur 2). Data från svenska MS-registret visar att användning av betainterferoner uppgår till 28,9 procent av läkemedelsanvändningen inom första linjen (Figur 1). Förutom betainterferoner så kan patienter behandlas med Copaxone om Aubagio och Tecfidera inte är lämpliga (Figur 2).



Figur 2 Behandlingsstrappa i svensk klinisk praxis vid RRMS med låg-måttlig sjukdomsaktivitet. Figuren är framtagen av TLV och är avstämd med TLV:s anlitade kliniska expert.

Vid omprövningen av subventionsbeslut för samtliga interferon beta-preparat och glatirameracetat, dnr 621/2014 och 623/2014, bedömde TLV att preparatens effekt på skovreduktion och sjukdomsprogression i huvudsak är likvärdiga. Extavia bedömdes då utgöra det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet av betainterferoner och Copaxone. Subventionen för Copaxone begränsades till följd av denna omprövning till de patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte är ett lämpligt alternativ.

TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen och anser därför att Extavia utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid behandling av patienter där Aubagio och Tecfidera inte är lämpliga.

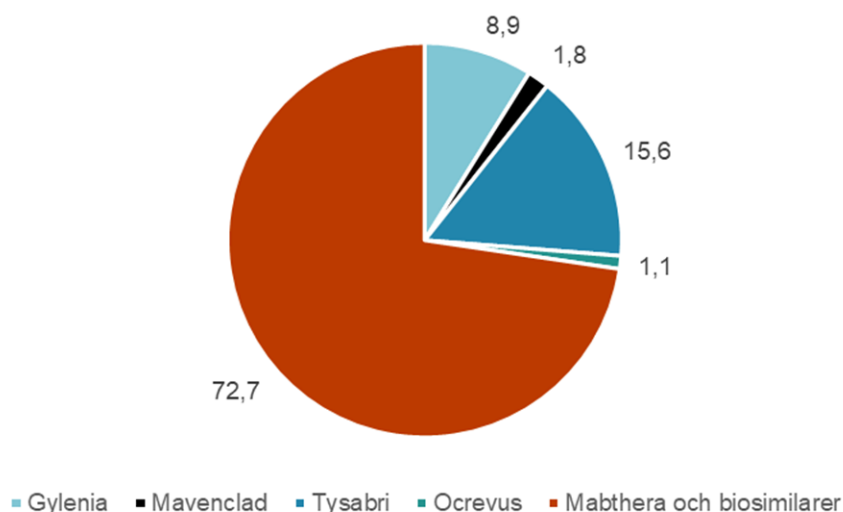
Relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid behandling av patienter med terapisvikt på Aubagio eller Tecfidera

Vid terapisvikt på Aubagio eller Tecfidera är andra linjens behandling aktuell även vid RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet (Figur 2). Andra linjens behandling utgörs av Tysabri, Gilenya, Mavenclad och anti-DC20 monoklonala antikropparna Mabthera och dess biosimilärer¹³ samt Ocrevus.

¹³ Biosimilärer till Mabthera: Rimtevia, Rixathon, Ruxience och Truxima.

TLV:s anlidade kliniska expert anger att i klinisk praxis används rituximab, Tysabri eller Gilenya vid behandlingsbyte på grund av skovgenombrott även vid låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Rituximab är den behandling som, enligt experten, i regel erbjuds först.

Användning av Mavenclad och Ocrevus är väldigt liten i förhållande till andra preparat inom andra linjen (Figur 3). Enligt TLV:s anlidade kliniska expert är Ocrevus en monoklonal antikropp som är närmast identiskt med rituximab vad gäller bindning till CD20-receptorn på de vita blodkropparna. Skillnaden är att Ocrevus är en så kallad humaniserad antikropp medan rituximab är framtagen från djurart. Denna skillnad behöver inte betyda någonting när det gäller biologisk effekt. Det har diskuterats att det kan finnas en större risk för att patientens eget immunsystem med tiden neutraliserar läkemedlet när det inte är den ”humaniserade” varianten. Rituximab har dock använts länge och det finns inte, enligt TLV:s anlidade kliniska expert, några större hållpunkter för att det skulle tappa i effekt. Enligt experten så har det, mot denna bakgrund, sammantaget inte bedömts rimligt att acceptera den mycket stora prisskillnaden mellan Ocrevus och rituximab. Avseende Mavenclad så beror den begränsade användningen, enligt den kliniska experten, med stor sannolikhet på att risken för biverkningar bedöms hög i förhållande till nyttan. Risken för nedsatt immunförsvar och viss risk för malignitet (cancer) anses, enligt experten, särskilt problematisk.



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

Rituximab är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen (Figur 3), och det rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Svenska MS-Sällskapet, se avsnitt 2.3.1. Rituximab är dessutom det behandlingsalternativ som har lägst behandlingkostnad. Rituximab är inte registrerat som MS-behandling, men är godkänt sedan i slutet av 1990-talet för behandling av olika cancerformer och sedan 2006 för behandling av reumatologiska sjukdomar. Läkemedelsverket framhåller att rituximab har använts för behandling av MS i Sverige under flera år och dess användning är omfattande, vilket innebär att det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel vid behandling av patienter med MS [4].

I ett pilotprojekt, som genomförts inom ramen för ett regeringsuppdrag, utvärderade Läkemedelsverket användning av rituximab vid MS. Syftet med uppdraget var att utreda möjligheterna att genomföra nytta/risk-bedömningar för vissa läkemedel som ordinerar utanför godkänd indikation, så kallad off label-användning. Av Läkemedelsverkets rapport, vilken publicerats i december 2019 [7], framgår att säkerhetsprofilen för rituximab är väletablerad och att inga nya säkerhetsaspekter och således inget behov av regulatoriska åtgärder har identifierats för användning av rituximab i patienter med aktiv MS. Av Läkemedelsverkets rapport framgår även

att en rimlig farmakodynamisk/biologisk rational finns, samt kliniska studier i tidig fas och observationella data, som stödjer effekt av rituximab vid MS. Det som inte visats, i relation till regulatoriska krav, är effektstorlek för vald dos och därmed kunde inte storleken av nyttan vägas mot riskerna för att nå fram till en slutsats om nytta/risk-balans utifrån ett regulatoriskt perspektiv.

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

TLV bedömde mot denna bakgrund att rituximab var relevant jämförelsealternativ i utredningen av ett annat MS-specifikt läkemedel, Mayzent, dnr 3403/2019.

Mabthera och dess biosimilarer utgör därmed relevanta jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Extavia samt med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs med Mabthera och dess biosimilarer men har valt att inte inkomma med efterfrågat underlag.

Företaget har inte inkommit med någon analys där Zeposia jämförs med Extavia, då de anser att betainterferoner på grund av dess tolerabilitetsprofil inte är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Zeposia vid behandling av patienter till vilka Aubagio och Tecfidera inte är lämpliga. Företagets uppfattning är att dessa patienter idag inte erbjuds interferon eller Copaxone (undantag om de har en graviditetsönskan), utan i stället erbjuds Gilenya eller Tysabri.

I svensk klinisk praxis är dock betainterferoner den behandling som, enligt TLV:s anlitade kliniska expert, används på patienter med RRMS med låg-måttlig sjukdomsaktivitet vid biverkningsproblematik eller vid kontraindikation på Aubagio eller Tecfidera. Vidare visar data från svenska MS-registret att användning av betainterferoner uppgår till nästan 30 procent av läkemedelsanvändningen inom första linjen vilket visar att storleken på användning av betainterferoner inte är obetydlig och därmed inte utgör ett undantag i klinisk praxis.

Företaget har inte heller inkommit med någon analys där Zeposia jämförs med rituximab, med hänvisning till att det inte finns fas III studier där effekten av rituximab utvärderats vid behandling av patienter med RRMS. Denna brist i underlag avseende effekten av rituximab medför, enligt företaget, att det blir svårt för dem att genomföra en jämförelse med rituximab som ger ett signifikant resultat.

Denna problematik med bristfälliga underlag är inte unik för läkemedel som används utanför godkänd indikation, utan kan exempelvis även gälla för äldre läkemedel. Ofta finns dock annan gedigen erfarenhet av läkemedlet. Dokumentation i form av exempelvis registerdata, riktlinjer och rekommendationer från myndigheter utgör även viktiga former av evidens, även om de inte är lika vetenskapligt robusta som kontrollerade kliniska studier. Brister i de kliniska studierna behöver därmed inte utgöra ett hinder för att ett läkemedel ska kunna ingå i förmånerna eller användas som jämförelsealternativ.

TLV noterar, genom en sökning på databasen PubMed¹⁴, att det finns ett flertal studier där effekten av rituximab på relevant patientpopulation (det vill säga patienter med RRMS) har

¹⁴ PubMed databasen omfattar mer än 30 miljoner referenser för biomedicinsk litteratur, biovetenskapliga tidskrifter och onlineböcker. PubMed utvecklades och underhålls av National Center for Biotechnology Information (NCBI), vid U.S. National Library of Medicine (NLM), beläget vid National Institute of Health (NIH).

utvärderats. TLV har bland annat identifierat en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, fas II-studie av Hauser et al. 2008 där behandlingseffekten av rituximab utvärderats under 48 veckor på patienter med RRMS [8].

Eftersom det finns åtminstone en placebokontrollerad klinisk studie på patienter med RRMS anser TLV att en indirekt jämförelse mellan ozanimod och rituximab skulle kunna genomföras.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Zeposia kan betraktas som ett alternativ för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation.

Vidare bedömer TLV att behandling med Zeposia är medicinskt rimlig till patienter till vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga samt till patienter med terapivikt på någon av dessa två alternativ. För de patienter till vilka Aubagio och Tecfidera inte är lämpliga bedömer TLV att Extavia utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia. För de patienter med terapivikt på Aubagio eller Tecfidera bedömer TLV att Mabthera och dess biosimilarer utgör relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

Personer med högaktiv RRMS har en periodvis funktionsnedsättning som i vissa fall även leder till sjukhusinläggning. Funktionsnedsättningen och skoven påverkar patientens livskvalitet negativt, men kan även innebära en ökad risk att dö i förtid. TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för högaktiv RRMS som hög¹⁵ senast i utredningen av Mavenclad, dnr 2808/2017 och i klinikläkemedelsärende gällande Ocrevus, dnr 335/2016.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som medelhög, exempelvis i utredningen av Aubagio, dnr 4048/2015. Det eftersom sjukdomen i detta stadium har en mindre inverkan på det dagliga livet samt att patienterna idag sannolikt erhåller behandling i tidigt skede.

Zeposia förväntas komma in som ett behandlingsalternativ till patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Ozanimod utvärderades i två randomiserade, dubbelblindade, aktivt kontrollerade fas III-studier med liknande studiedesign och effektmått, hos patienter med skovvis MS med aktiv sjukdom (Tabell 1) [9] [10] [11].

Tabell 1 Sammanfattning över de pivotala kliniska studierna

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
--------	--------------	----------------------	------------------	--------

¹⁵ Svårighetsgrad kan av TLV bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög.

SUNBEAM (Comi et al. 2019) [9]	Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie 1-årig studie	Interferon beta-1a (IFN β -1a), 30 μ g i.m. en gång i veckan	1 346 patienter med skovvis MS med aktiv sjukdom • ozanimod 1 mg (n=447) • ozanimod 0,5 mg (n=451) • IFN β -1a (n=448)	Ozanimod 1 mg var bättre än IFN β -1a avseende ARR, antalet T1-Gd+ lesioner, antalet nya eller förstörade aktiva T2-lesioner
RADIANCE (Cohen et al. 2019) [10]	Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad fas III-studie 2-årig studie	IFN β -1a, 30 μ g i.m. en gång i veckan	1 313 patienter med skovvis MS med aktiv sjukdom • ozanimod 1 mg (n=433) • ozanimod 0,5 mg (n=439) • IFN β -1a (n=441)	Ozanimod 1 mg var bättre än IFN β -1a avseende ARR, antalet T1-Gd+ lesioner, antalet nya eller förstörade aktiva T2-lesioner

MS, multipel skleros; i.m., intramuskulär; ARR, årliga skovfrekvensen; Gd+, gadolinium-kontrastladdande.

Metod

Både Sunbeam och Radiance studierna inkluderade patienter med skovvis MS med aktiv sjukdom definierat som minst ett skov under det föregående året eller ett skov inom de föregående två åren med minst en bekräftad Gd+ lesion under det föregående året och som haft från 0 till 5,0 poäng på EDSS-skalan (eng. Expanded Disability Status Scale)¹⁶. Både DMT-naiva och tidigare behandlade patienter med aktiv sjukdom ingick i studierna. Neurologiska bedömningar utfördes i början av studien, var tredje månad och vid misstänkt skov. Magnetrontgen (MR) utfördes i början av båda studierna, vid sex månader (SUNBEAM), ett år (båda studier) och två år (RADIANCE).

Inkluderade patienter randomiserades i förhållandet 1:1:1 till dagliga engångsdoser av ozanimod antingen 1 mg eller 0,5 mg (peralt) eller till interferon beta-1a (IFN β -1a) 30 μ g en gång per vecka (intramuskulärt). För att upprätthålla den dubbelblindade studiedesignen fick deltagarna i IFN β -1a-gruppen dagliga orala placebokapslar identiska till utseendet med ozanimodkapslar, och de i ozanimod-grupperna fick intramuskulära placeboinjektioner varje vecka. En initial sjudagars dosökning användes för ozanimod.

Det primära effektmåttet i både SUNBEAM och RADIANCE var den årliga skovfrekvensen (ARR) under behandlingsperioden (minst tolv månader) i SUNBEAM och 24 månader i RADIANCE.

Viktiga sekundära effektmått var: 1) antalet nya eller förstörade aktiva T2-lesioner på MR under 12 respektive 24 månader, 2) antalet T1-Gd+ lesioner på MR under 12 respektive 24 månader, och 3) tiden till säkerställd progression av funktionsnedsättning (eng. Confirmed Disability Progression, CDP), definierad som en ökning på minst en poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som kvarstod i minst tolv veckor. CDP utvärderades prospektivt i en sammanlaggen analys av SUNBEAM och RADIANCE.

Resultat

I studien SUNBEAM randomiserades 1 346 patienter till antingen ozanimod 1 mg (n=447), ozanimod 0,5 mg (n=451) eller IFN β -1a (n=448). 94 procent av patienterna som behandlades med ozanimod 1 mg, 94 procent av patienterna som behandlades med ozanimod 0,5 mg och 92 procent av patienterna som behandlades med IFN β -1a genomförde hela studien. I studien RADIANCE randomiserades 1 313 patienter till antingen ozanimod 1 mg (n=433), ozanimod 0,5

¹⁶ 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.

mg (n=439) eller IFN β -1a (n=441). 90 procent av patienterna som behandlades med ozanimod 1 mg, 85 procent av patienterna som behandlades med ozanimod 0,5 mg och 85 procent av patienterna som behandlades med IFN β -1a genomförde hela studien.

Patienterna som registrerades i de två studierna hade en genomsnittsålder på 35,5 år (intervall 18–55 år), 67 procent var kvinnor och genomsnittlig tid sedan debut av MS-symtom var 6,7 år. Medianpoängen på EDSS-skalan vid baslinjen var 2,5. Cirka en tredjedel av patienterna hade tidigare fått en sjukdomsmodifierande behandling, huvudsakligen betainterferon eller glatirameracetat. Vid studiestart var medelantalet skov under föregående år 1,3 och 45 procent av patienterna hade en eller flera T1-Gd-kontrastladdande lesioner (medelvärde 1,7).

Resultaten för SUNBEAM visas i Figur 4. Resultaten för RADIANCE visas i Figur 5.

Figuren skickas av upphovsrättsliga skäl istället i papperskopia vid begäran

Figur 4 Resultat för SUNBEAM [9].

Figuren skickas av upphovsrättsliga skäl istället i papperskopia vid begäran

Figur 5 Resultat för RADIANCE [10].

I både SUNBEAM och RADIANCE visades ozanimod 1 mg vara effektivt när det gäller att minska antalet skov (ARR) och inflammatorisk aktivitet (antalet T1-Gd-kontrastladdande lesioner, antalet nya eller förstörade aktiva T2-lesioner) hos patienter med aktiv skovvis MS.

I både SUNBEAM och RADIANCE hade behandling med ozanimod 1 mg en statistiskt signifikant bättre effekt än IFN β -1a på dessa effektmått.

Subgruppanalyser

Resultaten från post hoc-subgruppsanalyser visade på en varierande men konsekvent minskning av ARR med ozanimod i jämförelse med IFN β -1a i subgrupper baserade på bland annat kön, ålder, antal skov året före studien, förekomst av Gd-kontrastladdande lesioner vid behandlingsstart, funktionsnedsättning vid behandlingsstart (EDSS), samt DMT-naiva och tidigare behandlade patienter.

Långtidsdata

De patienter som fullföljde studierna SUNBEAM och RADIANCE kunde fortsätta över i en fortfarande pågående öppen förlängningsstudie (DAYBREAK) där samtliga patienter behandlats med ozanimod 1 mg. Effekten av ozanimod på ARR, på antalet nya eller förstörade aktiva T2-lesioner på MR och på antalet T1-Gd+ lesioner på MR fortsatte att ses i upp till tre år (interim analys, cutoff 20 december 2019; presenterades på *MS Virtual 2020 - 8th Joint Actrims-Ectrims meeting*, 11-13 september 2020) [12].

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som orsakas av Zeposia, och som kan förekomma hos fler än en av tio patienter, är nasofaryngit (inflammation i näsa och hals), och lymfopeni¹⁷.

¹⁷ Minskning i antalet lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) i blodet.

Andra vanliga biverkningar, som kan förekomma hos fler än en av 100 patienter upp till en av tio personer, är faryngit (inflammation i hals), luftvägsinfektion orsakad av virus och urinvägsinfektion (minst en av dessa biverkningar rapporterats som allvarlig), bradykardi (onormalt långsam hjärtfrekvens)¹⁸, förhöjt blodtryck, ortostatisk hypotension (lågt blodtryck i stående med samtidigt höjning av hjärtfrekvens) samt förhöjda nivåer av leverenzymmer (ett tecken på leverproblem). Omkring en av 100 patienter fick avsluta behandlingen under de kliniska studier för Zeposia på grund av allvarligt förhöjda leverenzymnivåer.

Den totala frekvensen av infektioner (35 procent) med ozanimod 1 mg var i de kliniska studierna jämförbar med den för IFN β -1a. Den totala frekvensen av allvarliga infektioner var likartad för ozanimod (1 procent) och IFN β -1a (0,8 procent). I de kliniska studierna för Zeposia rapporterades herpes zoster som biverkning hos 0,6 procent av patienterna som behandlades med ozanimod 1 mg och hos 0,2 procent av patienterna som stod på IFN β -1a.

Långtidssäkerhet

Biverningarna (och dess frekvens) som rapporterats under den öppna förlängningsstudien DAYBREAK liknade dem som observerades under de pivotala studier [12].

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i DAYBREAK hos patienter som ursprungligen randomiserats till ozanimod 1 mg och som fortsatt behandlas med ozanimod under DAYBREAK (n=846) var nasofaryngit (17,9 procent), huvudvärk (14,1 procent), övre luftvägsinfektion (9,5 procent), lymfopeni (8,2 procent), ont i ryggen (6,6 procent), urinvägsinfektion (5,0 procent), ökning av gamma-glutamyltransferas (GGT)¹⁹ (4,7 procent) och högt blodtryck (4,3 procent).

8,4 procent av patienter utvecklade lymfopeni av grad 4 (dvs. mindre än 200 celler/ μ L) under DAYBREAK. Om lymfopeni av grad 4 bestod vid upprepad testning, pausades behandlingen med ozanimod tillfälligt tills det totala lymfocytantalet var högre än 500 celler/ μ L. Hos 25 patienter (1,0 procent) bestod grad 4-lymfopeni vid upprepad testning. Lymfopeni led till behandlingsavbrott hos mindre än 0,1 procent av patienterna.

Inga allvarliga opportunistiska infektioner har rapporterats.

Sammanlagt har 1,2 procent av patienterna i SUNBEAM, RADIANCE och DAYBREAK utvecklat maligniteter.

TLV:s bedömning: I två fas III-studier visades ozanimod vara effektiv när det gäller att minska antalet skov och inflammatorisk aktivitet hos patienter med RRMS. TLV bedömer, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av ozanimod är kliniskt relevant.

Vidare bedömer TLV, i likhet med EMA, att säkerhetsprofilen för ozanimod är godtagbar och att den överensstämmer med vad som förväntas av läkemedelsklassen.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har redovisat en matchad-justerad indirekt jämförelse (eng. matched-adjusted indirect comparison, MAIC) mellan ozanimod och dimetylfumarat samt mellan ozanimod och teriflunomid [13]. I den matchade-justerade indirekta jämförelsen företaget kommit in med utvärderades behandlingseffekten av ozanimod relativt till dimetylfumarat samt teriflunomid, med avseende på ARR, CDP, andelen biverkningar, andelen allvarliga biverkningar samt andel patienter som avbröt behandling.

¹⁸ Med onormal avses färre än 50 slag per minut.

¹⁹ Detta prov ingår i utredning av leverns funktion. Höga nivåer GGT talar för sjukdom i levern, alternativt förekomst av hinder i gallvägarna.

Företaget har även kommit in med en nätverksmetaanalys (NMA) där ozanimod jämförts mot samtliga läkemedel som används vid MS med avseende på ARR, CDP, andelen biverkningar, andelen allvarliga biverkningar samt andel patienter som avbröt behandling [14]. Resultaten av jämförelsen mot rituximab presenterades dock inte då företaget bedömde att rituximab inte var ett kliniskt relevant behandlingsalternativ.

Eftersom företaget inte inkommit med någon hälsoekonomisk analys mot relevanta jämförelsealternativ (se avsnitt 3) utvärderas inte företagets indirekta jämförelser av TLV och redovisas inte i detta underlag för beslut.

3 Hälsoekonomi

Företaget inkom vid ansökan med en hälsoekonomisk analys mellan Zeposia och Tecfidera. Företaget uppskattar att läkemedelskostnaden för Zeposia uppgår till cirka 160 000 kronor per patient och år medan Tecfidera uppgår till cirka 140 000 kronor per patient och år, baserat på AUP.

TLV bedömer att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation, se avsnitt 2.3.2. Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Aubagio men har valt att inte inkomma med en sådan analys.

Företaget har istället föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter där Tecfidera eller Aubagio inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt. Företaget inkom då med tre hälsoekonomiska analyser jämförande Zeposia med Ocrevus, Gilenya och Tysabri. Företaget uppskattar att Zeposia är kostnadsbesparande med 60 000, 50 000 och 110 000 kronor jämfört med Ocrevus, Gilenya och Tysabri respektive.

TLV bedömer att Extavia utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid behandling av patienter där Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, se avsnitt 2.3.2. Vidare bedömer TLV att MabThera och dess biosimilarer utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio och Tecfidera. Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med hälsoekonomiska analyser där Zeposia jämförs mot Extavia och Mabthera och dess biosimilarer men har valt att inte inkomma med något sådant underlag.

Företagets analyser mot Tecfidera, Ocrevus, Gilenya och Tysabri utvärderas inte av TLV och redovisas inte i detta underlag då Zeposia inte jämförs mot de alternativ som TLV bedömt som relevanta.

Företaget har i de analyser de inkommit med uppskattat att den årliga läkemedelskostnaden för Zeposia uppgår till cirka 160 000 kronor per patient och år. TLV har sammanställt kostnaden för behandling med Aubagio, Extavia och MabThera. Läkemedelskostnaden för Aubagio uppskattas i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros uppgå till cirka 90 000 kronor per patient och år [15]. I TLV:s utredning med dnr 3403/2019 bedömdes att läkemedelskostnaden per år för Extavia uppgår till cirka 78 000 kronor. I Sveriges kommuner och landstings tidiga bedömningsrapport uppskattas läkemedelskostnaden för rituximab till ca 19 000 kronor per år, beräknad på fastställt pris för paralleldistribuerad MabThera. Den faktiska kostnaden kan variera regionalt till följd av upphandlingar och kan därför vara lägre [16].

3.1 Budgetpåverkan

Företaget uppger att

Således uppskattar företaget att

Företaget uppskattar att

Företaget uppskattar vidare att

Den aktuella patientpopulation skulle då att vara

Företaget har inte inkommit med underlag för antal patienter och budgetpåverkan vid jämförelse av Zeposia med Extavia och MabThera och dess biosimilarer.

3.2 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inte inkommit med något hälsoekonomiskt underlag för de jämförelsealternativ som TLV bedömt som relevanta; Aubagio, Extravia och MabThera och dess biosimilarer. TLV kan därför inte utvärdera huruvida kostnaden för användning av Zeposia är rimlig i relation till nyttan av behandlingen.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 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.

Land	Apotekets inköpspris	Valuta	Subventionsstatus
██████	██████	██	██████
██████	██████	██	██████
██████	██████	██	██████
██████████	██████	██	██████
████	██████	██	██████
██████	██████	██	██████

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

5.3 Praxis

Mayzent, dnr 3403/2019, angående val av relevant jämförelsealternativ (TLV:s beslut har överklagats, förvaltningsrätten i Stockholm har ännu inte avgjort målet)

TLV beslutade den 3 juli 2020 att Mayzent ska ingå i förmånen med begränsad subvention. Begränsningen innebär att Mayzent endast subventioneras när behandling med rituximab inte är lämplig. Mayzent är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med en avancerad form av MS som kallas sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS).

TLV bedömde utifrån TLV:s allmänna råd att rituximab är relevant jämförelsealternativ. Rituximab är ett godkänt läkemedel men är inte godkänt för behandling av MS. Det används därmed utanför godkänd indikation, så kallad off-label. Rituximab är det behandlingsalternativ som har störst användning och lägst läkemedelskostnad vid behandling av patienter med SPMS. Vidare rekommenderas rituximab i gällande behandlingsriktlinjer från exempelvis Svenska MS-Sällskapet för aktuell patientgrupp. TLV bedömde att det finns både klinisk erfarenhet och vetenskapligt stöd för användning av rituximab vid SPMS.

6 Sammanvägning

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

Zeposia, som innehåller substansen ozanimod, är ett läkemedel som används för att behandla vuxna med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Vid RRMS har patienten återkommande avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom, så kallade skov, följt av perioder med mildare eller inga symtom. Zeposia ges till patienter med aktiv sjukdom, vilket innebär att patienterna har skov eller att tecken på aktiv inflammation kan ses vid bildiagnostik.

Företagets ansökta pris är 3 063,41 kronor (AUP) för en kombinationsförpackning med 7 tabletter (0,23 mg och 0,46 mg) respektive 12 113,87 kronor för en förpackning med 28 tabletter (0,92 mg).

I två fas III-studier visades ozanimod vara effektiv när det gäller att minska antalet skov och inflammatorisk aktivitet hos patienter med RRMS. Biverkningarna för ozanimod som sågs i studierna liknar dem som ses med andra läkemedel mot MS som verkar på ett likartat sätt. Vidare visade studieresultaten att Zeposia har effekt på både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter. TLV bedömer, i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), att behandlingseffekten av ozanimod är kliniskt relevant samt att dess säkerhetsprofil är godtagbar och överensstämmer med vad som förväntas av läkemedelsklassen.

RRMS 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 bildiagnostik, eller täta skov trots behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel, eller att den inflammatoriska aktiviteten visar sig vara hög direkt efter sjukdomsdebuten.

Patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med så kallad första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner (Rebif, Avonex, Plegridy,

Betaferon och Extavia), Copaxone (glatiramer acetat), Tecfidera (dimetylfumarat) och Aubagio (teriflunomid).

Vid högaktiv RRMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet, så kallad andra linjens behandling. Andra linjens behandling utgörs av Tysabri (natalizumab), Gilenya (fingolimod), Mavenclad (kladribin), Lemtrada (alemtuzumab) och anti-CD20 monoklonala antikropparna Ocrevus (okrelizumab) och Mabthera och dess biosimilarer (rituximab). Användningen av Lemtrada bör dock endast övervägas om sjukdomen är högaktiv trots behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling eller om sjukdomen förvärras snabbt, med tanke på de ökade riskerna som föreligger vid denna behandling (allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall).

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

Prövning av läkemedlets hela användningsområde

Patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet behandlas i första hand med första linjens behandling, vilken utgörs av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. Tablettbehandling med Aubagio eller Tecfidera är det som i regel erbjuds först i svensk klinisk praxis.

Företagets val av jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation är Tecfidera. Företaget anger att Tecfidera är liksom Zeposia en tablettbehandling och att, enligt svenska MS-registret, är det läkemedel som används mest vid behandling patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Tecfidera. Företaget uppskattar att den årliga läkemedelskostnaden för Zeposia uppgår till cirka 160 000 kronor per patient och år till ansökt pris, medan läkemedelskostnaden för Tecfidera uppgår till cirka 140 000 kronor per patient och år (fastställt AUP).

Företaget har i samband med ansökan om subvention framställt önskemål om trepartsöverläggning med regionerna. Det gemensamma ställningstagandet från regionerna på företagens fråga om intresse att inleda trepartsöverläggningar för Zeposia var nej.

I omprövningen av subventionsbeslutet för Aubagio, dnr 4048/2015, bedömde TLV att Aubagio utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom första linjen för patienter med RRMS. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen, och anser därför, till skillnad från företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation. TLV bedömer därför, till skillnad från företaget, att Aubagio utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposias hela godkända indikation.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med en hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Aubagio men har valt att inte komma in med det. Mot denna bakgrund bedömer TLV att företaget inte har visat om kostnaderna för användning av Zeposia för hela läkemedlets användningsområde är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Prövning av en del av läkemedels användningsområde

Företaget har även föreslagit en subventionsbegränsning till en avgränsad patientgrupp som utgörs av patienter med RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet där Tecfidera eller Aubagio inte är lämpliga eller inte haft tillräcklig effekt. Företaget har avseende den begränsade patientgruppen kompletterat ansökan med tre hälsoekonomiska analyser jämförande Zeposia

med Tysabri, Gilenya och Ocrevus. Enligt företagets resultat är Zeposia kostnadsbesparande jämfört med dessa tre behandlingsalternativ.

Mot bakgrund av företagets föreslagna subventionsbegränsning har TLV även utrett om en del av läkemedlets användningsområde ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

Val av behandling vid RRMS baseras framför allt på sjukdomsaktivitet, effektivitet av behandlingen samt biverkningsprofil. Byte av behandling är aktuell vid terapivikt, det vill säga om patienten får skov trots pågående behandling, eller vid biverkningsproblematik. Subgruppsanalyser av resultat från kliniska studier visade att Zeposia har effekt på både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med aktiv RRMS. TLV bedömer att det är medicinskt rimligt att behandla med Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera, eller när dessa två alternativ inte är lämpliga och har därför utrett förutsättningar för en subventionsbegränsning till dessa patientgrupper.

Till patienter för vilka Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, samt till patienter med terapivikt på någon av dessa två alternativ finns det endast, enligt företaget, behandlingsalternativ inom andra linjen. Företaget anser att flera behandlingsalternativ inom andra linjen kan bedömas som relevanta jämförelsealternativ till dessa patientgrupper. Till dessa räknas Tysabri, Gilenya och Ocrevus.

Vid tillfredsställande effekt med Aubagio eller Tecfidera men vid biverkningsproblematik eller vid kontraindikation övervägs dock, i svensk klinisk praxis, injektionsbehandling med ett interferonpreparat alternativt med Copaxone. Vid omprövningen av subventionsbeslut för samtliga betainterferoner och Copaxone, dnr 621/2014 och 623/2014, bedömde TLV att preparatens effekt på skovreduktion och sjukdomsprogression i huvudsak är likvärdiga. Extavia bedömdes då utgöra det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet av betainterferoner och Copaxone. TLV finner inte skäl att frångå den tidigare bedömningen och anser därför att Extavia utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia för de patienter där Aubagio eller Tecfidera inte är lämpliga, det vill säga de patienter som inte tål Aubagio eller Tecfidera eller till vilka dessa är kontraindicerade.

Vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera, det vill säga att patienten får ett skov trots pågående behandling, är andra linjens behandling aktuell även vid RRMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Rituximab är det behandlingsalternativ som har störst användning inom andra linjen och är den behandling som i svensk klinisk praxis i regel erbjuds först vid terapivikt på första linjens behandling. Rituximab är dessutom det behandlingsalternativ som har lägst läkemedelskostnad. TLV bedömer att MabThera och dess biosimilarer utgör relevant jämförelsealternativ till Zeposia vid terapivikt på Aubagio eller Tecfidera.

Företaget erbjöds möjlighet att komplettera ansökan med hälsoekonomiska analyser där Zeposia jämförs mot Extavia och Mabthera och dess biosimilarer men har valt att inte komma in med något sådant underlag. Eftersom företaget har valt att inte redovisa någon hälsoekonomisk analys där Zeposia jämförs mot Extavia eller Mabthera och dess biosimilarer bedömer TLV att företaget inte visat om kostnaderna för användning av Zeposia för delar av läkemedlets användningsområde är rimliga i relation till nyttan av behandlingen.

Företagets analyser mot Tecfidera, Ocrevus, Gilenya och Tysabri utvärderas inte av TLV eftersom Zeposia inte jämförs mot de jämförelsealternativ som TLV bedömt som relevanta.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Zeposia för hela eller delar av läkemedlets användningsområde inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer: Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom, stöd för styrning och ledning," 2016.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – bakgrundsdokumentation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 26-78, 2015.
- [3] Petra N. "Multipel Skleros (MS), utredning." <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/neurologi/multipel-skleros-ms-utredning/> (accessed 2021-05-06).
- [4] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 13-25, 2015.
- [5] Svenska MS-Sällskapet. "Uppdaterade behandlingsriktlinjer hösten 2019." <http://www.mssallskapet.se/lakemedel/> (accessed 2021-05-19).
- [6] European Medicines Agency, "Åtgärder för att minimera risken för allvarliga biverkningar av läkemedlet Lemtrada mot multipel skleros, EMA/45853/2020," 2020.
- [7] Läkemedelsverket, "Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation - Rapport från Läkemedelsverket," 2019.
- [8] S. L. Hauser *et al.*, "B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 358, no. 7, pp. 676-88, Feb 14 2008, doi: 10.1056/NEJMoao706383.
- [9] G. Comi *et al.*, "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 18, no. 11, pp. 1009-1020, Nov 2019.
- [10] J. A. Cohen *et al.*, "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 18, no. 11, pp. 1021-1033, Nov 2019.
- [11] European Medicines Agency, "Assessment report Zeposia, EMA/CHMP/199869/2020 Rev 2," 2020.
- [12] Selmaj K. W. *et al.*, "Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open label extension study of ozanimod phase 1–3 trial," Interim analys, cutoff 20 december 2019; presenterades på MS Virtual 2020 - 8th Joint Actrimis-Ectrimis meeting, 11-13 september 2020.
- [13] ██████████ "Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) of Ozanimod versus Dimethyl fumarate and Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis - Final report," 2020.
- [14] Celgene, "Systematic review and network meta-analysis of treatments for RRMS - Full Technical Report," 2019.
- [15] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS) - Hälsoekonomisk modellrapport, Bilaga," 2016.
- [16] Sveriges Kommuner och Landsting, "Siponimod (Mayzent) vid sekundärprogressiv Multipel skleros (MS) - En preliminär bedömning," 2019.

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.