

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Vumerity (diroxi- melfumarat)

Utvärderad indikation

Vumerity är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Vumerity
Aktiv substans	Diroximelfumarat
ATC-kod	Lo4AX09
Beredningsform	Enterokapsel
Företag	Biogen Sweden AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-06-02
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Skovvis förloppande multipel skleros
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Ponvory
Antal patienter i Sverige	13 367 patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[---] miljoner kronor (AUP) år 2026
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 464 miljoner kronor (AUP) år 2021 ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vumerity	231 mg	120 kapslar	9 676,00	9 915,77

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (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: 3547/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ AUP exklusive moms. Värdet för terapiområdets omsättning inkluderar följande läkemedel: Kesimpta, Ponvory, Avonex/Rebif, Betaferon/Extavia, Plegrixy, Copaxone, Tecfidera, Aubagio, Gilenya, Mavenclad, Tysabri, Ocrevus, Mabthera och dess biosimilärer, Lemtrada och Mayzent. Observera att omsättningen avser hela MS-området, och inte specifikt för RMS, då det ej är möjligt att specificera omsättningen efter typ av MS.

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: **Bifall**

- Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där en central del i sjukdomsprocessen är att vita blodkroppar från blodbanan går ut i nervvävnaden och angriper nervtrådar.
- Vumerity(diroximelfumarat) är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande MS.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter med skovvis förlöpande MS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet är medelhög.
- TLV bedömer att Ponvory är relevant jämförelsealternativ till Vumerity. Vid utredningen av Ponvory, dnr 1575/2021, befanns Ponvory vara kostnadseffektivt mot Aubagio som då betraktades som det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta jämförelsealternativen. Svenska MS sällskapet har också givit en rekommendation där de skriver Ponvory bedöms vara lämplig första behandling vid lätt till måttlig sjukdomsaktivitet.
- EMA bedömer att Vumeritys effektdata kan extrapoleras från studierna med Tecfidera, Tecfidera har visat minska den årliga skovfrekvensen och kumulativ funktionsnedsättning mot placebo.
- Resultaten från företagets indirekta analys visar att effekten är jämförbar mellan Vumerity och Ponvory.
- För att visa att kostnaderna för behandling med Vumerity är rimliga har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Ponvory.
- Företagets ansökan omfattar Vumerity 213 mg som säljs i förpackningar om 120 kapslar. Ansökt pris (AUP) för Vumerity är 9 915,77 kronor per förpackning.
- Behandlingskostnad per patient och år för Vumerity uppgår till 119 483 kronor år ett och 120 640 kronor följande år.
- Resultaten i företagets samt TLV:s analyser visar att läkemedelskostnaderna för Vumerity är lägre än läkemedelskostnaderna för Ponvory. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnader per patient och år är 3 724 kronor år ett och 2 544 kronor följande år.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Multipel Skleros	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
3	Resultat	15
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	Budgetpåverkan.....	16
3.3	Samlad bedömning av resultaten	16
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	17
5	Regler och praxis.....	18
5.1	Den etiska plattformen	18
5.2	Författningstext m.m.	18
6	Sammanvägning.....	18
7	Referenser.....	20
Bilagor		22
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	22

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipel Skleros

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där en central del i sjukdomsprocessen är att vita blodkroppar från blodbanan går ut i nervvävnaden och angriper nervtrådar [1]. Nervtrådar omges av ett fettrikt skikt, myelin, som anses vara det primära målet som de vita blodkropparna reagerar emot. Den inflammation som uppstår när immunförsvaret angriper vävnaden kan leda till ärrbildning, som får till följd att nervsignaler inte kan överföras som vanligt mellan hjärnan och resten av kroppen. Detta leder i slutändan till att nervcellerna skadas och förstörs.

Diagnos av MS bygger på sjukhistoria, neurologisk status, magnetröntgen av hjärnan och ibland ryggmärg samt stöds ofta av undersökning av cerebrospinalvätska. Bevis för att sjukdomen drabbat 2 eller flera områden i centrala nervsystemet vid minst 2 olika tillfällen ska vara uppfyllda utan att någon annan uppenbar förklaring finns.

Sjukdomen är mer eller mindre kontinuerligt aktiv trots perioder av klinisk stabilitet och utan behandling kommer flertalet patienter att utveckla påtagliga funktionsnedsättningar, endast ett fåtal får ett godartat sjukdomsförlopp.² Om man inte behandlar sjukdomen medför det att medellivslängden är fem till tio år kortare än förväntat och tiden till behov av gånghjälpmedel är 15–20 år.

Antalet patienter med MS är 22 116 patienter i Sverige [2] och MS är efter trauma den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsförlust hos unga vuxna. De flesta insjuknar vanligtvis mellan 20-40 års ålder och kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män.

MS delas vanligen in i följande förloppstyper: skovvist förlöpande MS, sekundärprogressiv MS och primärprogressiv MS beroende på hur sjukdomsförloppet fortskrider [3].

- Skovvis förlöpande MS (RRMS): Symtomen kommer i skov, det vill säga patienten har omväxlande symtomrika och symtomfattiga perioder. Denna form av MS, så kallad RRMS ("relapsing-remitting MS"), drabbar 80 procent av alla med MS.
- Sekundärprogressiv MS (SPMS): Hos flertalet patienter med skovvis förlöpande MS sker efter en tid en gradvis försämring. Sjukdomen är då inne i en sekundär progressiv fas.
- Primärprogressiv MS (PPMS): Ungefär 15 till 20 procent av dem som får MS har inte skov. I stället ökar symtomen och funktionsnedsättningen kontinuerligt. Denna typ av MS är idag svår att behandla.

Skov utgörs av nya eller förvärrade symtom som varar i minst 1–2 dygn. Vanligtvis pågår de under dagar till veckor för att övergå i perioder med relativ symtomfrihet under månader till år (remission). Skoven kan antingen helt gå över eller lämna kvarstående symtom.

1.2 Läkemedlet

Vumerity innehåller den aktiva substansen diroximelfumarat.

Läkemedlet godkändes i november 2021 i en centraliserad procedur.

² Betyder att sjukdomens symtom inte ger upphov till funktionsnedsättningar

1.2.1 Indikation

Vumerity är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Vumerity, diroximelfumarat, omvandlas i kroppen till den aktiva metaboliten monometylfumarat³. Prekliniska studier indikerar att monometylfumarat verkar genom att öka effekten av ett protein som kallas nukleärfaktor-liknande 2 (Nrf2). Detta protein kontrollerar specifika gener som producerar antioxidanter.

Genom att aktivera Nrf2 och därmed öka produktionen av antioxidanter minskar monometylfumarat immuncellsaktivering och begränsar således skadorna på hjärnan och ryggmärgen som dessa celler orsakar hos patienter med multipel skleros.”

Prekliniska studier indikerar att monometylfumarat åtminstone delvis verkar förmedlas via aktivering av den nukleärfaktor (erytroidhärledd 2) liknande 2 (Nrf2) transkriptionella kanalen.

Monometylfumarat minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli.

1.2.3 Dosering/administrering

Startdosen är 231 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade underhållsdosen 462 mg två gånger dagligen.

Tillfälliga dosreduktioner till 231 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar i form av hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom 1 månad ska den rekommenderade dosen på 462 mg två gånger dagligen återupptas.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket

Behandlingsrekommendationen kom 2015 [4]. Grunden för val av behandlingsstrategi baseras på kliniska faktorer såsom antal och svårighetsgrad av skov, antal och typ av lesioner på MR, sjukdomsförlopp/fenotyp och ålder. Den inflammatoriska aktiviteten påverkar frekvensen av skov och utvecklingen av bestående funktionsnedsättning. MS naturalförlopp talar för att den inflammatoriska aktiviteten är högre i yngre åldrar och avtar med åren. Värdering av risk för sjukdomsprogress och biverkningar samt administreringssätt behöver vägas in vid val av behandlingsstrategi.

Läkemedelsverket rekommenderar behandling med dimetylfumarat (Tecfidera), teriflunomid (Aubagio), betainterferoner (Rebif, Avonex, Plegridy, Betaferon och Extavia), eller glatirameracetat (Copaxone) till patienter med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet. Låg till måttlig sjukdomsaktivitet karakteriseras som mindre än tre gadolinium-förstärkande (Gd+) lesioner och mindre än två skov senaste året.

³ Den aktiva substansen i Tecfidera, dimetylfumarat, omvandlas i kroppen till samma aktiva metabolit som Vumerity, dvs monometylfumarat

Vid högaktiv sjukdom eller vid terapivikt på första linjens behandling rekommenderas behandling med de monoklonala antikropparna, alemtuzumab(Lemtrada)⁴, fingolimod(Gilenya) eller natalizumab(Tysabri).

Socialstyrelsen

Enligt de nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom [1] bör hälso- och sjukvården erbjuda patienter med RRMS med låg till måttlig inflammatorisk aktivitet behandling med betainterferoner (prioritet 2)⁵, dimetylfumarat (prioritet 3), teriflunomid (prioritet 3) eller glatirameracetat (prioritet 3). Samtliga läkemedel minskar antalet skov per år med 30 till 50 procent, och de minskar antalet nya eller tillväxande MS-lesioner med mer än 50 procent.

Vid högaktiv RRMS behöver läkemedel med hög antiinflammatorisk effekt användas för att begränsa skadeverkningarna av sjukdomen i det centrala nervsystemet. Dessa läkemedel är natalizumab (prioritet 1), fingolimod (prioritet 3), alemtuzumab⁴ (prioritet 3) eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT; prioritet 3). Dessa läkemedel minskar skovaktiviteten med 50–70 procent och nybildningen av MS-lesioner med 80–90 procent. De ger också en bättre hämning av den tilltagande funktionsnedsättningen. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer framgår även att anti-CD20-antikroppar, en läkemedelsklass som i dag består av substanserna rituximab(Mabthera), okrelizumab(Ocrevus) och ofatumumab(Kesimpta), i studier har visat stor minskning av den inflammatoriska aktiviteten.

Svenska MS-Sällskapet

Svenska MS-Sällskapet publicerar fortlöpande behandlingsriktlinjer [5]. Alla patienter med en skovvis MS bör, enligt Svenska MS-Sällskapet, erbjudas behandling redan efter första skovet om utredningen entydigt pekar på att det rör sig om MS-debut. Detta eftersom man vid en sammanvägning av samtliga läkemedelsstudier genomförda vid MS ser en tydlig trend åt att de positiva resultaten är större i studier där man behandlat redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet.

Vid RMS med lägre sjukdomsaktivitet rekommenderas behandling med betainterferoner, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid och ponesimod(Ponvory).

Anledningen att Ponvory rekommenderas vid RMS med lägre sjukdomsaktivitet är effekt på sjukdomsaktivitet på Ponvory motsvarande den som uppnått med andra S1P receptor modulatorer och bättre än den för teriflunomid. Biverkningar och risker liknar dem för fingolimod. En stor fördel är emellertid att första dosen inte kräver kardiell övervakning och att ögonbottenundersökning endast görs när ökad risk finns för makulaödem. Den kortare halveringstiden medför att behandlingen är lättstyrd.

Även siponimod(Mayzent) rekommenderas vid aktiv sjukdom, dock endast för de patienter vars sjukdom övergått i ett sekundärt progressivt förlopp.

Angående behandling av patienter med högaktiv MS skriver Svenska MS-Sällskapet att randomiserade studier som specifikt studerat högaktiv MS saknas. Då patientunderlaget för flertalet fas III-studier har utgjorts av behandlingsnaiva patienter, sannolikt till största del patienter med mildare sjukdom, saknas formell evidensgrund för att gradera olika terapier eller rekommendera en specifik terapi inom gruppen högeffektiva läkemedel. Baserat på tillgängliga data anser dock Svenska MS-Sällskapet att natalizumab, rituximab, ocrelizumab eller ofatumumab i första hand bör övervägas till patienter med högaktiv MS ur effektsynpunkt. Alemtuzumab rekommenderas av Svenska MS-Sällskapet enbart vid MS som är högaktiv trots behandling med två eller fler DMT:s eller där andra alternativ saknas, med tanke på de ökade risker som

⁴ Godkännandet av Lemtrada(alemtuzumab) har begränsats av EMA efter att riktlinjerna från LV och SoS publicerats

⁵ Behandlingsrekommendationerna från Socialstyrelsen rangordnas enligt prioriteringsskalan 1–10, där åtgärder med prioritering 1 har störst angelägenhetsgrad och 10 lägst.

föreligger vid denna behandling (allvarliga autoimmuna reaktioner, hjärt- och kärlsjukdomar). Fingolimod har sannolikt något lägre effekt, och rituximab har, enligt Svenska MS-Sällskapet, i en svensk observationell studie uppvisat betydligt bättre effekt vid behandling av högaktiv MS.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger två möjliga relevant jämförelsealternativ till Vumerity. Tecfidera och Aubagio.

Enligt företaget kan Tecfidera vara relevant jämförelsealternativ för att Vumerity och Tecfidera har samma verkningsmekanism. Vumerity kan därför användas för samma typer av patienter i första linjens behandling som patienter som behandlats med Tecfidera.

Företagets motivering för att Aubagio kan vara relevant jämförelsealternativ är att Aubagio jämfört med andra MS läkemedel i första linjens behandling för RRMS kan vara relevant jämförelsealternativ till Vumerity.

TLV:s diskussion

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

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

TLV bedömer att Ponvory är relevant jämförelsealternativ till Vumerity. Vid utredningen av Ponvory, dnr 1575/2021 befanns Ponvory vara kostnadseffektivt mot Aubagio som då betraktades som det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta jämförelsealternativen. En annan orsak är att Svenska MS sällskapet också har givit en rekommendation där de skriver Ponvory bedöms vara lämplig första behandling vid lätt till måttlig sjukdomsaktivitet. Vidare anger de att effekt på sjukdomsaktivitet motsvarande den som uppnåtts med andra S1P receptor modulatorer och bättre än den för Aubagio. Biverkningar och risker liknar dem för Gilenya. En stor fördel är emellertid att första dosen inte kräver kardiell övervakning och att ögonbottenundersökning endast görs när ökad risk finns för makulaödem. Den kortare halveringstiden medför att behandlingen är lättstyrd.

TLV anser inte att Kesimpta är relevant jämförelsealternativ till Vumerity då Kesimpta enligt rekommendationer från Svenska MS sällskapet främst betraktas som ett alternativ till patienter som är aktuella för terapi med antikropp mot CD20, såsom rituximab och bör övervägas som ett förstahandsalternativ till patienter med högaktiv sjukdom vilket stöds av TLV:s kliniska expert.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att Ponvory är relevant jämförelsealternativ till Vumerity.

Vid utredningen av Ponvory, dnr 1575/2021, befanns Ponvory vara kostnadseffektivt mot Aubagio som då betraktades som det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta jämförelsealternativen. En annan orsak är att Svenska MS sällskapet också har givit en rekommendation där de skriver Ponvory bedöms vara lämplig första behandling vid lätt till måttlig sjukdomsaktivitet.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet som medelhög, exempelvis i utredningarna av Aubagio, dnr 4048/2015 och Ponvory, dnr 1575/2021. Anledningen är att sjukdomen i detta stadium har en mindre inverkan på det dagliga livet samt att patienterna idag sannolikt erhåller behandling i tidigt skede.

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

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

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Vumerity (diroximelfumarat) och Tecfidera (dimetylfumarat) metaboliseras snabbt till samma aktiva metabolit, monometylfumarat innan de når den systemiska cirkulationen.

Enligt EMA har den farmakokinetiska jämförbarheten av diroximelfumarat(DRF) och dimetylfumarat(DMF) påvisats genom analys av exponering för monometylfumarat [6]. Därför anser EMA att effektprofilerna för DRF och DMF är jämförbara.

Vid EMAs godkännande för DRF har därför effektstudier för DMF användas för att bedöma effekt och säkerhet för DRF.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
DEFINE	Fas III, Randomiserad/dubbelblindad	Placebo	1237 RRMS patienter med aktiv sjukdom	Årlig skovfrekvens bättre för DMF patienter än placebo
CONFIRM	Fas III, Randomiserad/dubbelblindad	Glatirameracetat	1417 RRMS patienter med aktiv sjukdom	Årlig skovfrekvens bättre för DMF patienter än placebo. DMF numerisk bättre på ARR än glatirameracetat
ENDORSE	Öppen förlängningsstudie från DEINFE och CONFIRM	Alla fick DMF	1738 RRMS patienter med aktiv sjukdom	Årlig skovfrekvens bibehölls 8 år för patienterna från CONFIRM och DEFINE
EVOLVE-MS-1	Fas III, Enarmad	Alla fick diroximelfumarat	1057 RRMS patienter med aktiv sjukdom	Effekt och säkerhet på DRF. Interimsdata visar på snarlika effekt som DMF enligt EMA
EVOLVE-MS-2	Fas III, Randomiserad/dubbelblindad	DMF	506 RRMS patienter med aktiv sjukdom	Gastrointestinala biverkningar: Numerisk bättre för DRF gruppen jämfört med DMF

DEFINE och CONFIRM

Effekten av DMF har studerats två placebokontrollerade studier, DEFINE [7] och CONFIRM [8]. I CONFIRM har man inkluderat en arm för glatirameracetat utan att studien designats för en jämförande studie med DMF. Dosering av två respektive tre gånger dagligen av DMF studerades. Endast dosering två gånger om dagen blev godkänt och därför redovisas endast dessa resultat i underlaget

Patienterna var mellan 18-55 år med en diagnos av RRMS baserad på McDonalds kriterierna [9]. Patienterna var tvungna att ha en EDSS mellan 0 och 5 och ha en sjukdomsaktivitet definierad som åtminstone ett dokumenterat skov inom tolv månader före randomisering. Exklusionskriterierna var bland annat om patienterna hade fått en behandling med interferon alpha eller beta inom tre månader innan randomisering.

Det primära effektmåttet i DEFINE var andelen patienter som fått skov vid studiens slut efter två år (där skov definierades som nya eller återkommande neurologiska symptom som inte var kopplat till feber eller infektion). Andelen patienter som fick ett skov under denna tvåårsperiod var 27 procent för DMF och 46 procent för de patienter som fick placebo. Årlig skovfrekvens var en sekundär effektparameter och var för patienter som fick DMF 0,17 och 0,36 för placebo, vilket ger relativ riskreduktion på 53 procent på ARR.

Andelen patienter som hade tremånader progression av funktionsnedsättning var lägre hos de patienter som hade fått DMF. Hasardkvoten var runt 0,62 och resultatet var signifikant. Andelen som hade sex månaders progression var också lägre hos de patienter som hade DMF än placebo. Dessa resultat nådde dock inte statistisk signifikans till skillnad från mätningen vid tre månader.

Tabell 2: Effektmått i de kliniska studierna bakom godkännandet för Vumerity

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat	Placebo	Dimetylfumarat	Glatirameracetat
Årlig skovfrekvens (ARR) (95% konfidensintervall)	0,36	0,17	0,40	0,22	0,29
ARR relativ riskreduktion mot placebo	-	53%	-	44%	31%
Andel med skov	0,461	0,270	0,410	0,291	0,321
Hasardkvot (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 3 månaders kvarstående progression av funktionsnedsättning (SAD3)	0,27	0,16	0,17	0,13	0,16
Hasardkvot (95 % KI)	-	0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 6 månaders kvarstående progression av funktionsnedsättning (SAD6)	0,17	0,13	0,13	0,08	0,11
Hasardkvot (95 % KI)	-	0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)

Primära effektmåttet i CONFIRM var årlig skovfrekvens (ARR) efter två år. De patienter som fick placebo hade en ARR på 0,44. Patienter som fick DMF fick en ARR på 0,22, vilket ger relativ riskreduktion av ARR med 44% jämfört med placebo. De patienter som fick glatiramacetat hade 0,29 i ARR vilket ger en relativ riskreduktion på 31%. Andelen patienter som hade 3 respektive 6 månaders kvarstående progression av funktionsnedsättning hade ett numeriskt bättre värde för de patienter som hade DMF än de som fick placebo och glatiramacetat även om dessa värden inte var statistisk signifikanta.

ENDORSE

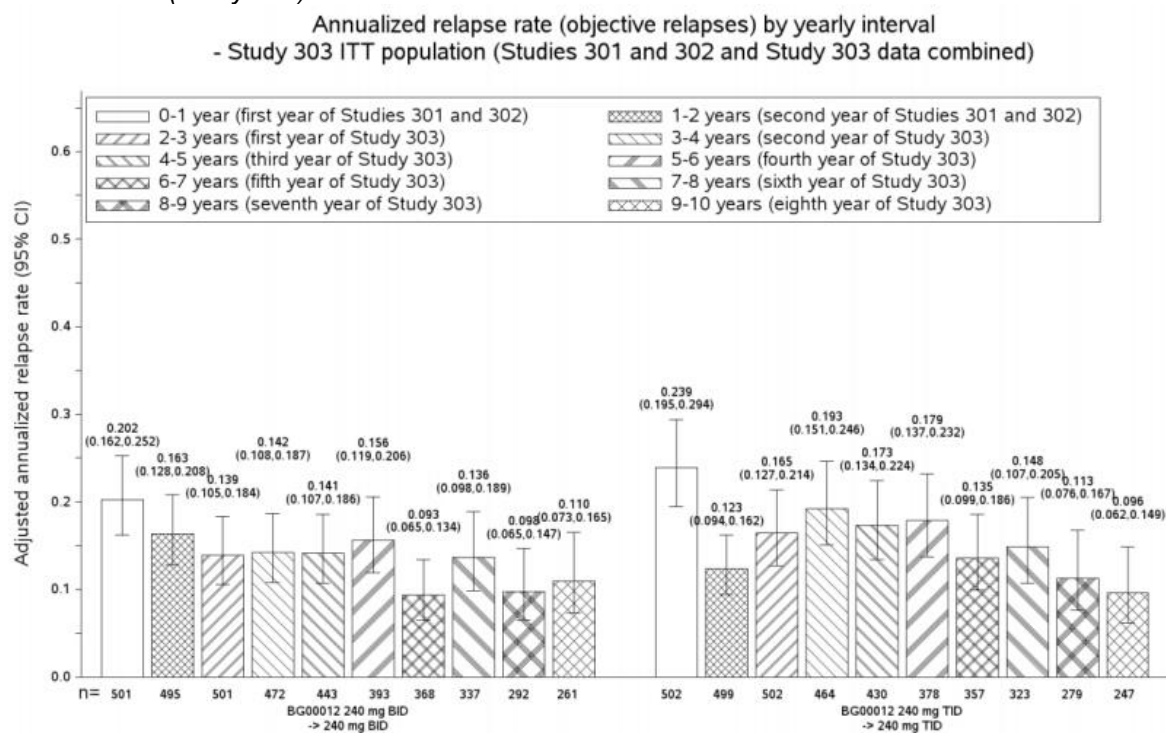
I en öppen, okontrollerad, 8-årig förlängningsstudie (ENDORSE) registrerades 1 736 lämpliga RRMS-patienter från DEFINE och CONFIRM [10]. Det primära syftet med studien var att bedöma långsiktig säkerhet för DMF hos patienter med RRMS. Av de 1 736 patienterna behandlades cirka hälften (909, 52 %) i 6 år eller längre. 501 patienter behandlades kontinuerligt med DMF 240 mg två gånger dagligen i alla 3 studier och 249 patienter som tidigare hade behandlats med placebo i DEFINE- och CONFIRM-studierna fick behandling 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE-studien. Patienter som kontinuerligt fick behandling två gånger dagligen behandlades i upp till 12 år.

Resultatet visar att fler än hälften av alla patienter som behandlades med DMF 240 mg två gånger dagligen inget skov. För patienterna som kontinuerligt behandlades två gånger dagligen i alla 3 studier, var det justerade ARR-värdet 0,187 (95 % KI: 0,156; 0,224) i DEFINE- och CONFIRM-studierna och 0,141 (95 % KI: 0,119; 0,167) i ENDORSE-studien. För patienter som tidigare behandlats med placebo minskade det justerade ARR-värdet från 0,330 (95 % KI: 0,266; 0,408) i DEFINE- och CONFIRM-studierna till 0,149 (95 % KI: 0,116; 0,190) i ENDORSE-studien.

I en integrerad analys av patienterna av studierna DEFINE, CONFIRM och ENDORSE som kontinuerligt behandlats med DMF med DMF 240 mg två gånger om dagen i studierna var den justerade ARR var 0,187 (95 % KI, 0,156, 0,224) i studierna 109MS301 och 109MS302 och var 0,141 (95 % KI, 0,119, 0,167)

Figur 1 visar att den justerade ARR hos deltagare som behandlats med DMF var låg och förblev stabil under hela behandlingsperioden i studierna DEFINE, CONFIRM och ENDORSE för patienter som kontinuerligt fick DMF.

Figur 1: Årlig skovfrekvens årsvis. Integrerad analys av CONFIRM (Study 301), DEFINE (Study 302) och ENDORSE (Study 303)



För placebo/DMF-patienter (n = 249; försökspersoner som behandlades med placebo i studierna CONFIRM eller DEFINE och sedan bytte till DMF 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE, var justerad ARR 0,330 (95 % KI, 0,206, 0,408) och minskad efter start av o. DMF, i studie 109MS303, till 0,149 (95 % KI, 0,116, 0,190)

EVOLVE-MS-1

I en öppen fas III studie studeras effekt och säkerhet för DRF [11]. Den här studien är förvarande pågående och beräknas vara klar Q2 2022. Vid godkännandet av DRF undersöktes interimdata för EVOLVE-MS-1. Nedan presenteras interimdata (7:e februari 2020) för EVOLVE-MS-1.

Totalt 1057 patienter deltar i studien. 593 var patienter som inte tidigare fått behandling av DRF eller DMF (De-novo gruppen) och resterande hade antingen fått DRF eller behandlats med DMF (Roll-over gruppen). Syftet med studien var att undersöka säkerhet och tolerans av DRF vid behandling upp till 96 veckor.

Resultatet visar att majoriteten av patienterna (84,5 % [893/1057]) inte fick ett MS skov under studiens gång.

Den årliga skovfrekvens (ARR) för hela patientpopulationen var 0,14, med liknande ARR-värden för De-novo gruppen respektive Roll-over gruppen. Den genomsnittliga EDSS-poängen beräknad vid baslinjen var likartad i grupperna. Andelen patienter med bekräftad funktionshindersprogression i 12 veckor var låg i alla grupper, med 8,1 % (47/582) av försökspersonerna i De Novo-gruppen och 8,1 % (37/459) deltagare i Roll-over gruppen, som upplever bekräftad funktionshinderprogression.

EVOLVE-MS-2

En fas 3, dubbelblindad randomiserad multicenterstudie utvärderade den jämförande GI-tolerabiliteten av DRF och DMF hos 504 patienter med RRMS [12]. Resultaten från studien beskrivs i avsnittet om biverkningar.

Biverkningar

Generellt

Biverkningar förknippade med DMF behandling är gastrointestinala störningar (inklusive diarré, illamående, övre buksmärtor, buksmärtor och kräkningar), rodnad, hud- och subkutana sjukdomar (klåda, utslag, erytem), hematologiska avvikelser (lymfopeni och leukopeni), ökade leverenzymmer och proteinuri⁶.

Biverkningar för DRF som mättes i studierna EVOLVE-MS-1 och EVOLVE-MS-2 var i linje med förväntningarna med DMF. Inga problem med som rörde specifikt DRF identifierades.

I EVOLVE-MS-1 rapporterade 88,2 % av försökspersonerna ha minst en biverkan som var behandlingsrelaterad. I EVOLVE-MS-2 rapporterade en liknande andel av patienterna minst en biverkning i DRF gruppen (78,3%) och i DMF gruppen (83,7 %). De flesta biverkningarna i båda studierna var milda eller måttliga i svårighetsgrad. Mindre än 10 % av biverkningarna bedömda som allvarliga.

I EVOLVE-MS-1 var de vanligaste biverkningarna för DRF: rodnad (27,2 %), MS-skov (19 %), övre luftvägsinfektion (14,3 %), nasofaryngit (12,9 %), lymfopeni (11,2 %) och diarré (10,3 %). Mönstret och frekvensen av biverkningarna motsvarar den som finns för DMF.

I EVOLVE-MS-2 var frekvensen av biverkningar jämförbara för DRF och DMF. De mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar var de som var kända för att inträffa tidigt under dvs. rodnad och rodnadsrelaterade händelser (50,4 % totalt [DRF: 45,8 %, DMF: 55 %]) och gastrointestinala händelser (41,9 % totalt; diarré 18,8 % totalt [DRF: 15,4 %, DMF: 22,3 %], illamående 17,7 % totalt [DRF: 14,6 %, DMF: 20,7 %]).

Gastrointestinala biverkningar

Den gastrointestinala tolerabiliteten för diroximelfumarat (DRF) utvärderades hos 504 vuxna patienter med RRMS i EVOLVE-MS-2. Studien innefattade en 5 veckor lång, dubbelblind behandlingsperiod med två behandlingsarmar. Patienterna hade en titreringsperiod på 1 vecka och randomiserades (1:1) för att få DRF 462 mg två gånger dagligen (n = 253) eller DMF 240 mg två gånger dagligen (n = 251). Patienterna hade följande medianvärden på egenskaper vid baslinjen: ålder 44 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS poäng 2,5.

I denna studie undersöktes gastrointestinal tolerabilitet med användning av skalan Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS), som utvärderade incidens, svårighetsgrad, debut och funktionell påverkan av fem enskilda GI-symtom: illamående, kräkning, övre buksmärtor, nedre buksmärtor och diarré.

Totalt observerades biverkningar i magtarmkanalen hos 34,8 % av patienterna som behandlades med diroximelfumarat och hos 49,0 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat (se figur 2). Behandlingsavbrotten var sammanlagt 1,6 % och 6,0 % för diroximelfumarat respektive DMF. Utsättningar på grund av gastrointestinal tolerabilitet var 0,8 % och 4,8 % för diroximelfumarat respektive dimetylfumarat. Under behandlingen uppkomna biverkningar i magtarmkanalen på ≥ 5 % för diroximelfumarat och DMF var diarré (15,4 % respektive 22,3 %), illamående (14,6 % respektive 20,7 %), smärta i övre delen av buken (6,7 % respektive 15,5 %), buksmärtor (6,3 % respektive 9,6 %), smärta i nedre delen av buken (5,9 % respektive 6,8 %), kräkning (3,6 % respektive 8,8 %).

⁶ Innebär att urinen innehåller mycket proteiner, vilket är ett tecken på en sjukdom

Figur 2: Gastrointestinala biverkningar som är större eller lika med 5% i någon av behandlingsgruppen under behandlingsperioden.

	Treatment Groups		
	ALKS 8700 (DRF) (N=253) n (%)	DMF (N=251) n (%)	All Subjects (N=504) n (%)
GI Disorders	88 (34.8)	123 (49.0)	211 (41.9)
Diarrhoea	39 (15.4)	56 (22.3)	95 (18.8)
Nausea	37 (14.6)	52 (20.7)	89 (17.7)
Abdominal pain upper	17 (6.7)	39 (15.5)	56 (11.1)
Abdominal pain	16 (6.3)	24 (9.6)	40 (7.9)
Abdominal pain lower	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
Vomiting	9 (3.6)	22 (8.8)	31 (6.2)

AE = adverse event; DMF = dimethyl fumarate; DRF = diroximel fumarate; N = total number of subjects; n = number of participants with AEs in a group; SOC = system organ class TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: If a subject experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category. Only categories (defined by preferred term) with $\geq 5\%$ AEs in any group are displayed along with their corresponding SOC categories.

TLV:s diskussion

EMA kommenterar i sin utredningsrapport att nyttan av DRF kan extrapoleras från effekt och säkerhetsdata från DMF baserat på de bioekivalensstudier av den aktiva metaboliten MMF. Effektdata från de pivotala studierna CONFIRM och DEFINE visar att den årliga skovfrekvensen reducerades med drygt 50%. Vidare anger de att behandlingseffekten är varaktig upp till 12 års behandling med avseende på skovfrekvens och konfirmerad funktionsnedsättning.

EMA anger vidare att den kliniska effekten för DRF från EVOLVE-MS-1 förfaller likvärdig med de data som finns för DRF.

Biverkningsprofilen verkar likvärdig mellan DRF och DMF.

Undersökning av de gastrointestinala toleransen visar att studierna som är gjorda mellan DRF och DMF i EVOLVE-MS-1 har tveksam design, effektmått och analyser. Skillnaden i gastrointestinala biverkningar mellan dessa grupper är små så att det inte är klinisk relevant säger EMA.

TLV:s bedömning:

EMA bedömer att DRF effektdata kan extrapoleras från studierna med DMF. DMF har visat minska den årliga skovfrekvensen och kumulativ funktionsnedsättning mot placebo. Effekten förefaller hålla i sig under lång tid baserad på ENDORSE studien.

Studieresultaten visar att säkerhetsprofilen för DRF överensstämmer med den för DMF. Den gastrointestinala tolerabiliteten för DRF förefaller åtminstone jämförbar med DMF.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan diroximelfumarat (DRF) och det relevanta jämförelsealternativet Ponvory (ponesimod).

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en matching adjusted indirect comparison (MAIC) [13, 14].

Syftet med analysen var att jämföra behandlingseffekten [-----
-----] [15] [-----]. Effektmåtten som

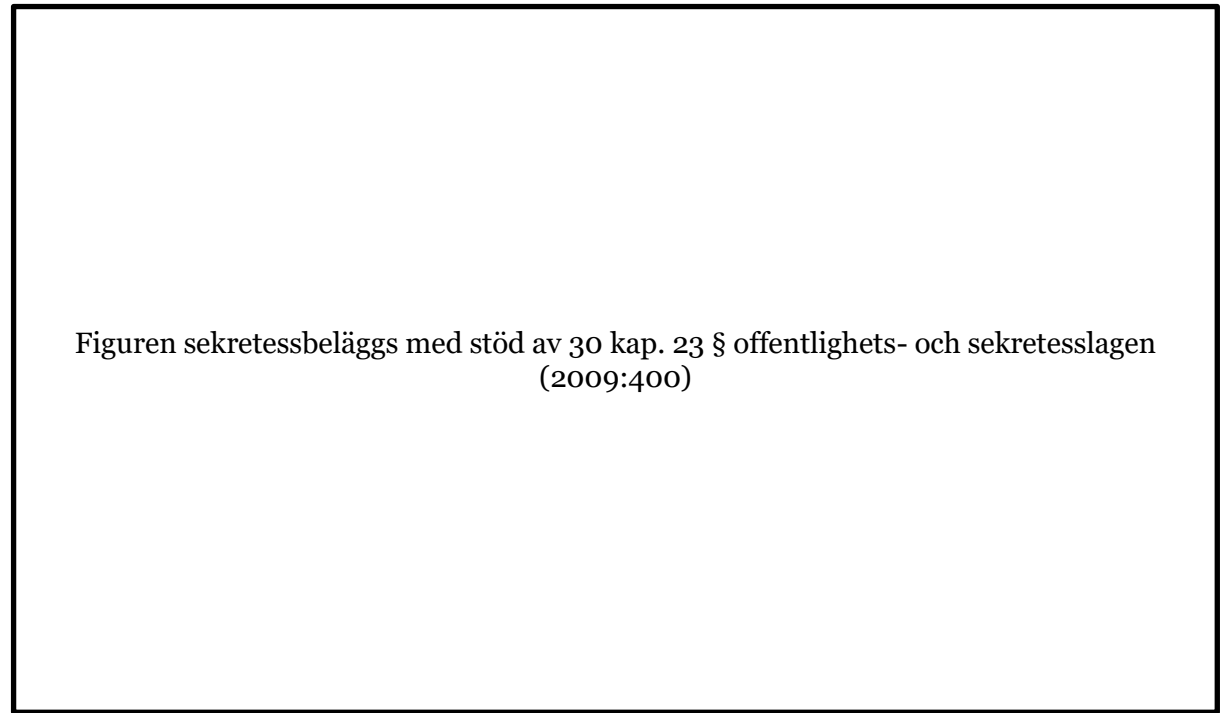
jämfördes [-----].

Metod

Företaget valde att göra en oförankrad MAIC analys, [-----].

[-----].

Figur 3: [-----]



Resultat

Före MAIC

[-----].

[-----].

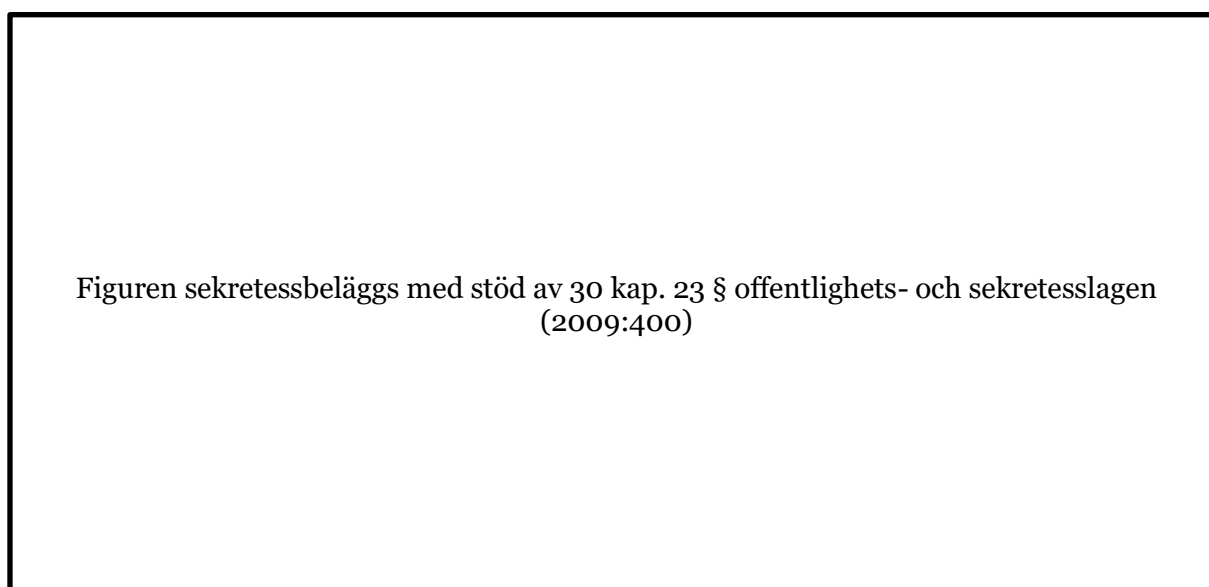
Efter MAIC

Efter det viktade MAIC [-----]

-----].

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

Figur 4: [-----]



TLV:s diskussion

Företaget argumenterar baserat på matchade indirekta jämförelser i form av en MAIC-analys för att Vumerity har liknande effekt [-----] som Ponvory.

Indirekta jämförelser innebär mycket stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande studier. Studierna som jämförts är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som studerats och även små skillnader i bakgrundsdata är ingen garanti för att det inte föreligger snedvridning/bias som kan påverka resultatet.

TLV anser att studiepopulationerna [-----] är representativa för den patientgrupp som subventionsansökan anser. Vidare bedömer TLV att studierna i den indirekta jämförelsen är tillräckligt väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation.

Resultaten utifrån företagets MAIC-analys visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan Vumerity och Ponvory och även om det hade gjort det hade det enligt TLVs bedömning inte varit möjligt att hävda att den ena behandlingen är överlägsen den andra. TLV bedömer därför baserat på den befintliga analysen att behandlingseffekt är jämförbar mellan Vumerity och Ponvory.

TLV:s bedömning:

TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med mycket hög osäkerhet. I detta fall försvåras också jämförelsen av skillnader i studierna då de inte har en gemensam ankare vilket medför ytterligare osäkerhet.

TLV bedömer dock att studierna i den indirekta jämförelsen är tillräckligt väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation.

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

2 Hälsoekonomi

För att visa att kostnaderna för behandling med Vumerity är rimliga har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Ponvory. Både Vumerity och Ponvory är orala läkemedel och företags analys avser vuxna patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet. I kostnadsjämförelsen antar företaget att Vumerity och Ponvory har likvärdig effekt. Med anledning av detta inkluderar företaget enbart läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnt bedömer TLV att Ponvory är relevant jämförelsealternativ, samt att effekten mellan Vumerity och Ponvory är jämförbar. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att enbart inkludera läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen. Detta eftersom administrering av Vumerity och Ponvory inte skiljer sig på något avgörande sätt, samt att biverkningsprofilerna bedömts som likvärdiga.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Vumerity tas peroralt två gånger dagligen med en rekommenderad underhållsdos på 462 mg. Behandlingen inleds med en startdos på 231 mg två gånger dagligen i sju dagar. Därefter behandlas patienterna med den rekommenderade underhållsdosen med början från dag åtta. Ansökt AUP för Vumerity 231 mg, 120 kapslar, är 9 915,77 kronor. Detta motsvarar en årlig kostnad på 119 483 kronor per patient år ett och 120 640 kronor per patient följande år.

Ponvory tas peroralt en gång dagligen med en rekommenderad underhållsdos på 20 mg om dagen. Behandlingen inleds med en upptrappingsperiod på 14 dagar där dosen höjs gradvis från 2 mg till 10 mg. Därefter behandlas patienterna med den rekommenderade underhållsdosen med början från dag 15. Priset (AUP) för Ponvory 20 mg, 28 tabletter, är 9 449,61 kronor samt 4 747,93 kronor för en förpackning på 14 tabletter med justerad inledande dos (Ponvory Styrkeserie). Detta motsvarar en årlig kostnad på 123 207 kronor per patient år ett och 123 184 kronor per patient följande år.

Läkemedelskostnader redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3 Läkemedelskostnader

Läkemedel	Pris per förpackning (AUP)	Pris per enhet (AUP)	Pris per dag (AUP)
Vumerity (120 kapslar)	9 915,77 kr	82,63 kr	330,51 kr
Ponvory (28 tabletter)	9 449,61 kr	337,49 kr	337,39 kr
Ponvory Styrkeserie (14 tabletter)	4 747,93 kr	339,14 kr	339,14 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företags uppskattning av behandlingarkostnader är rimliga. Därför presenterar TLV inte ett eget grundscenari utan utgår från företags resultat.

3 Resultat

Resultaten från företagets kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Vumerity underskrider behandlingkostnaderna för Ponvory. Eftersom TLV inte finner någon anledning att justera antagandena som företaget gör i sin analys redovisar TLV inte ett separat grundscenari. Resultaten presenteras i avsnitt 3.1.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

Nedan listas de viktigaste antagandena i företagets hälsoekonomiska analys:

- Företaget antar jämförbar effekt mellan Vumerity och Ponvory.
- Företaget inkluderar enbart läkemedelskostnader i jämförelsen.
- I enlighet med produktresumén för Vumerity [16] och Ponvory [17] antar företaget en upptrappingsperiod på sju dagar för Vumerity och 14 dagar för Ponvory.

3.1.2 Resultat i företagets grundscenari

Företagets resultat presenteras i tabell 4. I analysen jämförs genomsnittliga läkemedelskostnader per år för Vumerity och Ponvory. Resultaten visar att kostnaden per patient och år för Vumerity är lägre än kostnaden för Ponvory med 3 724 kronor under det första behandlingsåret och 2 544 kronor under efterföljande år.

Tabell 4 Resultat i kostnadsjämförelsen

Läkemedel	Läkemedelskostnad	
	År 1	År 2+
Vumerity	119 483 kr	120 640 kr
Ponvory	123 207 kr	123 184 kr
Skillnad	-3 724 kr	-2 544 kr

3.2 Budgetpåverkan

Företagets försäljningsprognos för patienter aktuella för behandling med Vumerity presenteras i tabell 5. Uppskattningen i försäljningsprognosen baseras på att nya patienter startar behandling vid olika tillfällen under året. Företaget uppskattar att cirka [----] patienter kommer behandlas med Vumerity år 2026 (vid fullskalig försäljning).

Tabell 5. Företagets försäljningsprognos.

År	2022	2023	2024	2025	2026
Totalt antal patienter vid års-slut	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Försäljning AUP (miljoner kronor)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag består utav en kostnadsjämförelse där Vumerity jämförs mot Ponvory. Företagets analys visar att genomsnittliga läkemedelskostnader för Vumerity per år och patient är lägre än för Ponvory. Eftersom Vumerity och Ponvory bedöms ha likvärdig effekt anses Vumerity ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med Ponvory.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE utreder för närvarande Vumerity för indikationen skovvis förloppande multipel skleros.

NHS Skottland fattade ett positivt subventionsbeslut för Vumerity den 7 februari 2022. NCPE i Irland fattade beslut år 2021 om att inte subventionera Vumerity. Varken Skottland eller Irland har publicerat rapporter som beskriver grunderna för subventionsbesluten.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in:

Land	Pris (AIP) per förpackning (120 kapslar)
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

6 Sammanvägning

Vumerity är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros.

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där en central del i sjukdomsprocessen är att vita blodkroppar från blodbanan går ut i nervvävnaden och angriper nervtrådar.

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

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

Företaget anger två möjliga relevanta jämförelsealternativ till Vumerity. Det ena alternativet är Tecfidera på grund att den har samma verkningsmekanism jämfört med Vumerity. Det andra alternativet är Aubagio om jämförelsen ska ske i relation mot alla läkemedel för skovvis MS i första linjen.

TLV bedömer att Ponvory är relevant jämförelsealternativ till Vumerity. Vid utredningen av Ponvory, dnr 1575/2021, befanns Ponvory vara kostnadseffektivt mot Aubagio som då betraktades som det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta jämförelsealternativen. En annan orsak är att Svenska MS sällskapet också har givit en rekommendation där de skriver Ponvory bedöms vara lämplig första behandling vid lätt till måttlig sjukdomsaktivitet.

TLV bedömer att Vumeritys effektdata kan extrapoleras från studierna med Tecfidera. Tecfidera har visat minska den årliga skovfrekvensen och kumulativ funktionsnedsättning mot placebo.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Vumerity och Ponvory. Företaget har inkommit med en indirekt analys mellan Vumerity och Ponvory. Resultaten från företagets indirekta analys visar att effekten är jämförbar mellan Vumerity och Ponvory

För att visa att kostnaderna för behandling med Vumerity är rimliga har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Ponvory. I kostnadsjämförelsen antar företaget att Vumerity och Ponvory har likvärdig effekt. Företaget inkluderar enbart läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen.

I likhet med företaget bedömer TLV att det är rimligt att enbart inkludera läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen. Detta eftersom läkemedlen anses vara jämförbara, administrering av Vumerity och Ponvory inte skiljer sig på något avgörande sätt, samt att biverkningsprofilerna bedömts som likvärdiga.

Ansökt pris (AUP) för Vumerity är 9 915,77 kronor per förpackning. Behandlingskostnader per patient och år uppgår till 119 483 kronor år ett och 120 640 kronor följande år. Resultaten i företagets analys visar att läkemedelskostnaderna för Vumerity är lägre än läkemedelskostnaderna för Ponvory. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnader per patient och år är 3 724 kronor under år ett och 2 544 kronor under följande år.

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

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer: Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom, stöd för styrning och ledning," 2016.
- [2] S. Neuroregister, *Svenska MS registret*, (accessed 2022-04-01). [Online]. Available: <https://msvap.carmona.se/>.
- [3] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – bakgrundsdocumentation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 26-78, 2015.
- [4] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 6, pp. 13-25, 2015.
- [5] S. MS-Sällskapet, *Behandlingsriktlinjer - immunomodulerande behandlingar*, (accessed 2022-04-01). [Online]. Available: <http://www.mssallskapet.se/lakemedel/>.
- [6] EMA, *European Public Assessment Report: Vumerity*, (2021, accessed 2022-04-01). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vumerity-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] R. Gold *et al.*, "Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis," *N Engl J Med*, vol. 367, no. 12, pp. 1098-107, Sep 20 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
- [8] R. J. Fox *et al.*, "Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis," *N Engl J Med*, vol. 367, no. 12, pp. 1087-97, Sep 20 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [9] W. I. McDonald *et al.*, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis," *Ann Neurol*, vol. 50, no. 1, pp. 121-7, Jul 2001, doi: 10.1002/ana.1032.
- [10] R. Gold *et al.*, "Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results," *Mult Scler*, vol. 28, no. 5, pp. 801-816, Apr 2022, doi: 10.1177/13524585211037909.
- [11] R. T. Naismith *et al.*, "Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study," *Mult Scler*, vol. 26, no. 13, pp. 1729-1739, Nov 2020, doi: 10.1177/1352458519881761.
- [12] R. T. Naismith *et al.*, "Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study," *CNS Drugs*, vol. 34, no. 2, pp. 185-196, Feb 2020, doi: 10.1007/s40263-020-00700-0.
- [13] J. E. Signorovitch *et al.*, "Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research," *Value Health*, vol. 15, no. 6, pp. 940-7, Sep-Oct 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
- [14] D. M. Phillipppo, A. E. Ades, S. Dias, S. Palmer, K. R. Abrams, and N. J. Welton, "Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal," *Med Decis Making*, vol. 38, no. 2, pp. 200-211, Feb 2018, doi: 10.1177/0272989X17725740.
- [15] [-----

-----].
- [16] EMA, *Produktresumé Vumerity* (2021, accessed 2022-04-04). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_sv.pdf.

- [17] EMA, *Produktresumé Ponvory*, (2021, accessed 2022-04-04). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_sv.pdf.

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.