

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Omvoh (mirikizumab)

Utvärderad indikation

Omvoh är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för behandling av patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig och behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Omvo (mirikizumab) koncentrat till infusionsvätska, lösning och injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna. L04AC.
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig och behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-10-20

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Omvo	300 mg	Koncentrat till infusionsvätska, lösning. 1 st à 15 ml lösning.	11 230, 00	11 559,00
Omvo	100 mg	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna. 2 st à 1 ml lösning.	11 230, 00	11 559,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Corizandy Gonzalez (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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Zeposia (ozanimod) är relevant jämförelsealternativ till Omvoh då det är det mest kostnadseffektiva preparatet på det steg i behandlingstrappan där Omvoh förväntas komma in, det vill säga efter TNF-hämmare och JAK-hämmare.
Relativ effekt och säkerhet	Då det saknas direkt jämförande studier av effekten av mirikizumab och ozanimod baseras företagets jämförelse på en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys (NMA). Indirekta jämförelser är alltid förknippade med högre osäkerhet än direkt jämförande studier men TLV bedömer, baserat på företagets NMA, det rimligt att anta jämförbar effekt och säkerhet av mirikizumab och ozanimod i den aktuella patientgruppen, det vill säga patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig samt när behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som utgörs av en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnader, administreringskostnader, monitorerings- och biverkningskostnader förknippade med respektive behandling inkluderas.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaden för Omvoh respektive Zeposia är de kostnader som har störst betydelse för resultatet i analysen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV har identifierat ett flertal parametrar i företagets kostnadsjämförelse som är förknippade med osäkerheter. Dessa är: <ul style="list-style-type: none"> • Andel patienter som får förlängd induktion med Omvoh. • Andel patienter som får återinduktion med Omvoh. • Andel patienter som behandlas med Omvoh och behöver ett separat utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik. • Eventuella skillnader i monitorerings- och biverkningskostnader.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s kostnadsjämförelse är behandlingskostnaden för Omvoh lägre än den för Zeposia. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnad per patient och år uppgår till cirka 159 kronor över en treårig tidshorisont.
Sammanvägd bedömning	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omvoh och jämförelsealternativet Zeposia, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV bedömer att ett flertal parametrar i den inkomna kostnadsjämförelsen är förknippade med osäkerheter. Resultaten i TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Omvoh är lägre än den för Zeposia. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnad per patient och år uppgår till cirka 159 kronor över en treårig tidshorisont. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig samt när behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Ulcerös kolit	1
3	Läkemedlet.....	1
3.1	Indikation.....	1
3.2	Verkningsmekanism.....	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	7
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Kostnader	11
7.2.1	Dosering	11
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	12
7.2.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	12
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	17
8.1	TLV:s kostnadsjämförelse	17
8.1.1	Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse.....	17
8.1.2	Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse.....	17
8.1.3	TLV:s känslighetsanalyser	18
8.1.4	Osäkerhet i resultaten	18
8.2	Samlad bedömning av resultaten	19
9	Regler och praxis.....	20
9.1	Den etiska plattformen	20
9.2	Författningstext m.m.	20
10	Referenser.....	21
	Bilagor	22
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	22

1 Företagets ansökan

Den godkända indikationen för Omvoh är behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel där Jyseleca (filgotinib) inte är lämpligt.

2 Ulcerös kolit

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

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

Det som skiljer de olika IBD sjukdomarna är lokalisering av sjukdomen i tarmen. Vid CD kan inflammationen förekomma i hela magtarmkanalen. UC drabbar endast kolon och rektum. Man skiljer på proktit (inflammation i mukosan i rektum) som engagerar rektum, vänstersidig kolit som omfattar kolon fram till vänster flexur (plats i tjocktarmen som böjer av mot naveln) och extensiv kolit som omfattar inflammation proximalt om vänster flexur. Inflammationen är kontinuerlig, men kan i läkningsfas förekomma fläckvis. Utbredningen och graden av inflammation kan variera hos en enskild patient. Typiska symtom är diarré med blod och slem, ibland med buksmärta vid tarmtömning. Vid ett svårt skov får patienten förutom frekventa, blodiga diarréer även tecken på systempåverkan med till exempel feber, takykardi (hjärtklappning) och lågt blodtryck. Vid proktit kan man paradoxalt få förstoppning, dock ofta med inblandning av blod och slem.

Sjukdomarna förlöper oftast skovvis, men har ibland ett kontinuerligt aktivt förlopp. För en betydande andel av patienterna minskar symtomen med åren. En hälsosam livsstil har betydelse för patientens sjukdomsförlopp och prognos.

Omkring 30 000 svenskar har ulcerös kolit eller proktit. Varje år nyinsjuknar omkring 1 000 personer, ungefär lika många män som kvinnor. De flesta är 15–35 år. [2]

Etiologin bakom IBD är multifaktoriell och i många avseenden fortfarande oklar, men det finns en rad genetiska, miljömässiga och mikrobiologiska faktorer som är associerade med såväl insjuknande som risk för utveckling av svår sjukdom.

3 Läkemedlet

Omvoh innehåller den aktiva substansen mirikizumab. Läkemedlet godkändes genom den centrala proceduren i maj 2023.

3.1 Indikation

Omvoh är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit med

otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

3.2 Verkningsmekanism

Mirikizumab är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp som binder till interleukin-23 (IL-23) och blockerar dess aktivitet. IL-23 kontrollerar tillväxten och mognaden av vissa typer av T-celler som deltar i inflammationsförloppet kopplat till utvecklingen av ulcerös kolit. Genom att blockera effekten av IL-23 minskar mirikizumab inflammationen och symtomen som är förknippade med sjukdomen.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad doseringsregim för mirikizumab består av två delar.

Induktionsdosen är 300 mg och ges som intravenös infusion under minst 30 minuter vecka noll, fyra och åtta.

Underhållsdosen är 200 mg (dvs två förfyllda sprutor eller två förfyllda injektionspennor) given som subkutan injektion var 4:e vecka efter avslutad induktionsdosering.

Patienterna ska utvärderas efter tolv veckors induktionsdosering och ska vid adekvat behandlingssvar gå över till underhållsdosering. Patienter som inte har uppnått tillfredsställande terapeutisk nytta med induktionsdoseringen vecka tolv kan fortsätta med intravenös infusion av mirikizumab 300 mg vecka 12, 16 och 20 (förlängd induktionsbehandling). Om terapeutisk nytta uppnås med den ytterligare intravenösa behandlingen kan patienterna påbörja subkutan underhållsdosering av mirikizumab (200 mg) var 4:e vecka, med start vecka 24. Mirikizumab ska sättas ut hos patienter som inte visar tecken på terapeutisk nytta av förlängd induktionsbehandling vid vecka 24. Patienter med avtagande behandlingssvar under underhållsbehandling kan få 300 mg mirikizumab som intravenös infusion var 4:e vecka, med sammanlagt tre doser (återinduktion). Om klinisk nytta uppnås med denna ytterligare intravenösa behandling kan patienterna återuppta den subkutana doseringen av mirikizumab var 4:e vecka. Effekt och säkerhet för upprepad återinduktionsbehandling har inte utvärderats.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

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

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

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

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

Vid induktionsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare. Vid underhållsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination), men även vedolizumab kan övervägas. Ustekinumab och tofacitinib ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för ovan nämnd behandling. Sedan behandlingsrekommendationerna senast uppdaterades har även ozanimod, filgotinib och upadacitinib godkänts för behandling av ulcerös kolit. Samtliga dessa preparat ingår i förmånerna.

Läkemedelsverket publicerade i mars 2023 uppdaterade rekommendationer avseende JAK-hämmare som i sin tur baserades på rekommendationer från EMA [3,4]. Läkemedelsverket konstaterar att en ökad incidens av malignitet, allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE), allvarliga infektioner, venös tromboembolism (VTE) och mortalitet har observerats hos patienter med vissa riskfaktorer som har reumatoid artrit (RA) och som behandlats med JAK-hämmare jämfört med TNF α -hämmare. Dessa biverkningar anses vara klasseffekter och relevanta för alla godkända indikationer för JAK-hämmare vid inflammatoriska och dermatologiska sjukdomar. Baserat på detta rekommenderar Läkemedelsverket att JAK-hämmare endast bör användas om det inte finns några andra lämpliga behandlingsalternativ för patienter som är 65 år eller äldre, som är eller tidigare har varit rökare under lång tid eller som har andra riskfaktorer för kardiovaskulära händelser eller malignitet.

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med ulcerös kolit som är intoleranta mot eller ej svarar på konventionell behandling eller biologiskt läkemedel (där Jyseleca inte är lämpligt). Företaget anser att Omvoh bör placeras efter TNF-hämmare i behandlingstrappan och har uppgett att de därför inte har för avsikt att jämföra Omvoh mot någon TNF-hämmare. Företaget menar även, baserat på EMA:s och Läkemedelsverkets rekommendationer angående användning av JAK-hämmare, att JAK-hämmare inte är ett relevant jämförelsealternativ till Omvoh. Företaget angav initialt Entyvio (vedolizumab) som relevant jämförelsealternativ baserat på klinisk användning och kostnadseffektivitet. Företaget hänvisade till låg användning av Zeposia som grund för att inte välja Zeposia som jämförelsealternativ men har på TLV:s begäran inkommit med en jämförelse mot Zeposia (ozanimod).

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter för användning av det aktuella läkemedlet.

För den patientgrupp ansökan avser, det vill säga patienter som inte svarar på konventionell behandling eller biologiska läkemedel och för vilka JAK-hämmare inte är lämpliga, anser TLV att Zeposia, Entyvio och Stelara är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Omvoh.

TLV bedömde i utredningen av Zeposia (dnr 4038/2021) att Entyvio, subkutan beredningsform är relevant jämförelsealternativ till Zeposia för de patientgrupper med ulcerös kolit där behandling med JAK-hämmare inte är lämpligt. I samma utredning bedömdes att effekten av Entyvio och Zeposia var jämförbar samt att behandlingskosten för Zeposia understeg den för Entyvio. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Zeposia utgör relevant jämförelsealternativ till Omvoh. TLV anser, till skillnad från företaget, att användningen av Zeposia är kliniskt relevant.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Zeposia utgör relevant jämförelsealternativ till Omvoh för patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som inte svarar på konventionell behandling eller biologiska läkemedel och för vilka JAK-hämmare inte är lämpliga. TLV:s bedömning baserar sig på en tidigare utredning (dnr 4038/2021) i vilken Entyvio bedömdes vara relevant

jämförelsealternativ till Zeposia. I samma utredning bedömde att effekten av Entyvio och Zeposia var jämförbara samt att behandlingskosten för Zeposia var lägre än den för Entyvio. TLV ser inga skäl att frångå denna bedömning i det aktuella ärendet.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
LUCENT-1 NCT03518086 [5]	Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie Mirikizumab, 300 mg (iv) vecka 0, vecka 4 och vecka 8.	Placebo	1 281 patienter randomiserade till mirikizumab respektive placebo i förhållandet 3:1. Patienterna i studien hade bekräftad diagnos på ulcerös kolit sedan minst 3 månader och måttlig till svår aktiv sjukdom.	Vid vecka tolv var en signifikant större andel av patienterna i klinisk remission i den mirikizumabbehandlade gruppen jämfört med placebo (24,2 respektive 13,3%, p<0,001).
LUCENT-2 NCT03524092 [5]	Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie Mirikizumab, 300 mg (sc) var 4:e vecka i 40 veckor.	Placebo	544 patienter som hade svarat på behandling med mirikizumab i LUCENT-1 randomiserade till mirikizumab respektive placebo i förhållandet 2:1.	Vid vecka 40 var en signifikant större andel av patienterna i klinisk remission i den mirikizumabbehandlade gruppen jämfört med placebo (49,9 respektive 25,1%, p<0,001).

Innehållet i nedanstående avsnitt är hämtat från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Omvoh, 2023 [6] och produktresumén för produkten Omvoh [7].

Metod

Effekt och säkerhet för mirikizumab utvärderades hos patienter i åldern 18–80 år med medelsvår till svår aktiv ulcerös kolit i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier (LUCENT-1 och LUCENT-2). Patienter som rekryterades till studierna hade bekräftad diagnos på ulcerös kolit sedan minst tre månader och måttlig till svår aktiv sjukdom, definierad som en modifierad Mayo-poäng (MMS¹) på fyra till nio, inklusive en Mayo endoskopisk delpoäng ≥ 2 . Patienterna måste ha sviktat (definierat som uteblivet svar, otillräckligt svar eller intolerans) på kortikosteroider eller immunmodulatorer (till exempel 6-merkaptopurin eller azatioprin) eller minst ett biologiskt läkemedel (till exempel en TNF-antagonist eller vedolizumab) eller en JAK-hämmare (tofacitinib).

I LUCENT-1 randomiserades patienterna till en dos på 300 mg mirikizumab via intravenös infusion eller till placebo vecka 0, vecka 4 och vecka 8 i förhållandet 3:1. Randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare uppnått behandlingssvar med ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib (ja/nej), användning av kortikosteroider vid baslinjen (ja/nej), sjukdomsaktivitet vid baslinjen (MMS 4–6 eller 7–9) samt geografisk region (Nordamerika, Europa eller övriga världen).

¹ MMS: Modified Mayo Score

I LUCENT-2 inkluderades de patienter som svarat på behandling i LUCENT-1. Dessa patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen subkutant administrerat mirikizumab (200 mg) eller placebo och behandlades var fjärde vecka i upp till 40 veckor. Randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare uppnått behandlingssvar med ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib (ja/nej), remissionsstatus vid vecka tolv i induktionsstudien (ja/nej), användning av kortikosterioder vid baslinjen (ja/nej) samt geografisk region (Nordamerika, Europa eller övriga världen). De patienter som inte uppnått ett behandlingssvar i LUCENT-1 behandlades med ytterligare tre doser av intravenöst administrerat mirikizumab (förlängd induktion). De patienter som då uppnådde ett behandlingssvar behandlades vidare med mirikizumab i ytterligare 40 veckor medan de patienter som inte svarade på den förlängda induktionsbehandlingen togs ur studien. Vidare behandlades de patienter som under LUCENT-2 uppvisade ett avtagande behandlingssvar med tre doser intravenöst administrerat mirikizumab (återinduktion) varefter de, givet ett positivt behandlingssvar, återupptog behandlingen med subkutant administrerat mirikizumab.

Patienter som fullföljde LUCENT-2 uppfyllde kriterierna för inklusion i LUCENT-3 – en pågående, öppen, uppföljningsstudie i vilken patienterna behandlas med subkutant administrerat mirikizumab (200 mg) var fjärde vecka i upp till 160 veckor.

Resultat

Inkluderade patienter

LUCENT-1 genomfördes vid 383 kliniker i 34 länder och inkluderade 1 162 patienter i den modifierade ITT-populationen². Patienternas genomsnittliga ålder i LUCENT-1 var 42,5 år. 59,8 procent var män, 40,2 procent var kvinnor. 53,2 procent av patienterna hade allvarligt aktiv sjukdom definierad som en modifierad Mayo-poäng på 7 till 9. 66,7 procent hade en Mayo endoskopisk delpoäng om ≥ 3 .

En del av patienterna i LUCENT-1 hade fått och fick andra samtidiga behandlingar, inklusive aminosalicylater (74,3%), immunmodulerande medel såsom azatioprin, 6-merkaptopurin eller metotrexat (24,1%) och orala kortikosteroider (prednison i daglig dos upp till 20 mg eller motsvarande, 39,9%) i en stabil dos före och under induktionsperioden. Enligt protokollet trappades orala kortikosteroider ned efter induktion.

I den modifierade ITT-populationen var 57,1 procent av patienterna behandlingsnaiva med avseende på biologiska läkemedel och tofacitinib. 41,2 procent av patienterna hade sviktat på ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib. 36,3 procent av patienterna hade sviktat på minst en tidigare TNF-behandling, 18,8 procent hade sviktat på vedolizumab och 3,4 procent av patienterna hade sviktat på tofacitinib. 20,1 procent hade sviktat på fler än ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib. Ytterligare 1,7 procent hade tidigare fått ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib men utan behandlingssvikt.

LUCENT-2 genomfördes vid 367 kliniker i 34 länder och utvärderade 544 patienter av de 551 patienter som uppnådde klinisk respons med mirikizumab i LUCENT-1 vecka tolv.

Genomsnittsåldern för patienterna som inkluderades i LUCENT-2 var 42,7 år då de inkluderades i LUCENT-1. 58,5 procent var män, 41,5 procent var kvinnor. Vid tiden för inklusion i LUCENT-1 hade 52,6 procent av patienterna allvarligt aktiv sjukdom definierad som en modifierad Mayo-poäng på 7 till 9. 62,7 procent hade en Mayo endoskopisk delpoäng om ≥ 3 . 35,3 procent av patienterna i LUCENT-2 hade sviktat på behandling med ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib.

² Den modifierade ITT-populationen inkluderade alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av mirikizumab eller placebo men exkluderade patienter i Polen och Turkiet vars självrapporterade effektmått inte kunde användas på grund av ett översättningsfel i patientdagboken.

Primärt effektmått

Primärt effektmått i LUCENT-1 var andel studiedeltagare i klinisk remission. Klinisk remission definierades som: delpoäng för avföringsfrekvens (SF) = 0 eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen, delpoäng för rektal blödning (RB) = 0 och delpoäng för endoskopi (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet) vid vecka tolv. Studieresultaten visade att andelen patienter i LUCENT-1 som uppnått klinisk remission vid vecka tolv var 24,2 procent i mirikizumab-armen jämfört med 13,3 procent i placebo-armen (behandlingskillnad: 11,1 procentenheter, 99,875% KI: 3,2%, 19,1%, $p < 0,001$).

Primärt effektmått i LUCENT-2 var andelen studiedeltagare i klinisk remission (samma definition som i LUCENT-1, se ovan) vid vecka 40. Studieresultaten visade att andelen patienter i LUCENT-2 som uppnått klinisk remission vid vecka tolv var 49,9 procent i mirikizumab-armen jämfört med 25,1 procent i placebo-armen (behandlingskillnad: 23,2 procentenheter, 95% KI: 15,2%, 31,2%, $p < 0,001$).

Sekundära effektmått

De sekundära effektmåtten i LUCENT-1 och LUCENT-2 inkluderade alternativ klinisk remission³, klinisk respons⁴, endoskopisk förbättring⁵, symtomatisk remission⁶, histoendoskopisk förbättring av slemhinnan⁷ och svårighetsgrad av tarmträngningar⁸. Resultaten visade att mirikizumab hade statistiskt signifikant bättre effekt på samtliga sekundära effektmått jämfört med placebo i ITT-populationen.

Förlängd induktion och återinduktion

Av de 272 patienter som inte svarat på behandling med mirikizumab efter vecka tolv i LUCENT-1 och som fick ytterligare tre öppna doser av intravenöst mirikizumab (300 mg) med fyra veckors mellanrum uppnådde 53,7 procent klinisk respons efter vecka tolv i LUCENT-2. 52,9 procent av mirikizumabpatienterna fortsatte med underhållsbehandling med 200 mg mirikizumab var 4:e vecka subkutant. Av dessa patienter var 36,1 procent i klinisk remission vid vecka 40.

19 patienter (5,2%) som upplevde ett första avtagande svar mellan vecka tolv och 28 i LUCENT-2 fick öppen akutdosering av 3 doser intravenöst administrerat mirikizumab (300 mg) var 4:e vecka. Tolv av dessa patienter (63,2%) uppnådde symtomatiskt svar och 7 patienter (36,8%) uppnådde symtomatisk remission efter tolv veckor.

Hälsorelaterad livskvalitet

Vid vecka tolv i LUCENT-1 uppnådde patienter som fick mirikizumab signifikant större kliniskt relevanta förbättringar av totalpoängen i IBDQ-frågeformuläret⁹ jämfört med placebo. 57,5 procent av patienterna som behandlades med mirikizumab uppvisade remission (definierat som minst 170 poäng) enligt IBDQ jämfört med 39,8 procent i placebogruppern ($p < 0,001$). 72,7 procent av patienterna som behandlades med mirikizumab uppnådde behandlingssvar (definierat som minst 16 poängs förbättring av IBDQ-poängen från baslinjen) enligt IBDQ jämfört med 55,8 procent i placebogruppern.

³ Alternativ klinisk remission baseras på modifierad Mayo-poäng (MMS) och definieras som: Delpoäng för avföringsfrekvens (SF) = 0 eller 1, delpoäng för rektal blödning (RB) = 0 och endoskopisk delpoäng (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet)

⁴ Klinisk respons baseras på MMS och definieras som: En minskning av MMS med ≥ 2 poäng och ≥ 30 % minskning från baslinjen samt en minskning med ≥ 1 poäng av RB-delpoängen från baslinjen eller en RB-delpoäng på 0 eller 1

⁵ Endoskopisk förbättring definieras som: ES = 0 eller 1 (exklusive skörhet)

⁶ Symtomatisk remission definieras som: SF = 0, eller SF = 1, med ≥ 1 poängs minskning från baslinjen, och RB = 0

⁷ Histoendoskopisk förbättring av slemhinnan definieras som att uppnå både: 1. Histologisk förbättring, definierad med användning av Geboes poängsystem med neutrofilinfiltration i < 5 % av kryptorna, ingen destruktion av kryptor, inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad. 2. Endoskopisk förbättring, definierat som ES = 0 eller 1 (exklusive skörhet).

⁸ Förändring från baslinjen av poängen på skalan Urgency Numeric Rating

⁹ IBQD=Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Därtill fick patienterna som behandlades med mirikizumab, jämfört med placebogrupper, en signifikant högre förbättring med avseende på EQ-5D-5L uppmätt med VAS-skala¹⁰ vid vecka tolv (minsta kvadrat medelvärde 14,6 jämfört med 9,4, skillnad i minsta kvadrat-medelvärde: 5,2; $p < 0,001$).

Vid vecka 40 i LUCENT-2 uppnådde 72,3 procent av de mirikizumabbehandlade patienterna bibehållen remission enligt IBDQ jämfört med 43,0 procent av de placebobehandlade patienterna. 79,2 procent av de mirikizumabbehandlade patienterna uppnådde behandlings svar enligt IBDQ jämfört med 49,2 procent av de placebobehandlade patienterna.

Därtill fick patienterna som behandlades med mirikizumab, jämfört med placebogrupper, en signifikant högre förbättring med avseende på EQ-5D-5L uppmätt med VAS-skala vid vecka tolv (minsta kvadrat medelvärde 20,1 jämfört med 8,8 för de placebobehandlade patienterna, skillnad i minsta kvadrat-medelvärde: 11,3; $p < 0,001$).

Subgruppsanalyser

Subgruppsanalyser på patienter som var behandlingsnaiva med avseende på biologiska läkemedel och JAK-hämmare respektive patienter som behandlats med, men sviktat på, minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare visade genomgående på bättre effekt av mirikizumab i den behandlingsnaiva patientgruppen.

I LUCENT-1 var andelen mirikizumabbehandlade patienter i klinisk remission statistiskt signifikant högre än andelen placebobehandlade patienter i klinisk remission (behandlings skillnad 15,1, $p < 0,001$) i den patientgrupp som inte tidigare behandlats med biologiska läkemedel och/eller tofacitinib. I de patientgrupper som tidigare behandlats med minst ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib respektive mer än ett biologiskt läkemedel och/eller tofacitinib var andelen mirikizumabbehandlade patienter i klinisk remission numeriskt men inte statistiskt signifikant högre än andelen placebobehandlade patienter i klinisk remission (behandlings skillnad 6,8, $p = 0,065$ respektive 7,6, $p = 0,149$).

I LUCENT-2 var andelen mirikizumabbehandlade patienter i klinisk remission statistiskt signifikant högre än motsvarande andel i placebogrupper även bland de patienter som tidigare behandlats med, men sviktat på, minst ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib.

Biverkningar

Följande information är hämtad ur produktresumén för Omvoh [7]:

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre luftvägsinfektioner (7,9%, oftast nasofaryngit), huvudvärk (3,3%), hudutslag (1,1%) och reaktioner vid injektionsstället (8,7%, underhållsperiod).

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Nätverksmetaanalys

Då det saknas direkt jämförande studier av mirikizumab och ozanimod har företaget inkommit med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys (NMA) som jämför effekten av mirikizumab med andra läkemedel för behandling av ulcerös kolit inklusive biologiska läkemedel (adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab och ustekinumab), JAK-hämmare (filgotinib, tofacitinib och upadacitinib) samt ozanimod.

Metod

¹⁰ VAS=Visual Analogue Scale

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till nätverksmetaanalysen. Den systematiska litteraturgenomgången identifierade 71 randomiserade kontrollerade studier som har utvärderat effekt och säkerhet av behandling med ovan nämnda läkemedel hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit definierat med Mayo-poäng eller sjukdomsindex för ulcerös kolit (UC disease activity index (DAI)). Klinisk effekt med avseende på klinisk respons, klinisk respons med klinisk remission samt slemhinneläkning (mucosal healing) definierat som endoskopisk = 0 eller 1 enligt modifierad Mayo-poäng utvärderades i induktionsfas respektive underhållsfas och inkluderade tre subpopulationer:

- Behandlingsnaiva patienter – det vill säga patienter som inte tidigare behandlats med biologiska läkemedel eller JAK-hämmare
- Behandlingserfarna patienter – det vill säga patienter som tidigare behandlats med biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare
- Patienter med asiatiskt ursprung

För den behandlingserfarna patientpopulationen inkluderade nätverksmetaanalysen 14 studier för induktionsfasen och elva studier för underhållsfasen. De studier som inkluderades i NMA:n för mirikizumab var de pivotala studierna LUCENT-1 och 2. För ozanimod inkluderades data från den pivotala studien TRUE NORTH [8].

Säkerhet med avseende på avbrutet studiedeltagande och allvarliga biverkningar utvärderades i en och samma population (oberoende av tidigare behandling) och enbart för induktionsfasen.

I NMA:n används den Bayesianska metoden för att estimeras den relativa effekten mellan de olika läkemedlen samt placebo. Detta innebär att oddskvoter med 95 procents konfidensintervall som exkluderar 1 motsvarar en >95 procents sannolikhet att oddskvoten inte är lika med 1 (det vill säga >95% sannolikhet att det föreligger en skillnad mellan behandlingarna). Dessa resultat har i företagets dossier beskrivits som statistiskt signifikanta.

Resultat

Nätverksmetaanalysen visade på statistiskt signifikant bättre effekt av mirikizumab jämfört med placebo med avseende på klinisk respons, klinisk respons med remission samt slemhinneläkning. När det gäller jämförelse mot andra läkemedel är det framför allt jämförelsen mellan mirikizumab och ozanimod i den behandlingserfarna populationen som är av intresse för subventionsansökan. För varken induktionsfasen eller underhållsfasen visades någon statistiskt signifikant effektskillnad mellan mirikizumab och ozanimod med avseende på klinisk respons och klinisk respons med remission i den behandlingserfarna populationen (tabell 2). Inte heller observerades någon statistiskt signifikant skillnad mellan mirikizumab och ozanimod med avseende på avbrutet studiedeltagande eller förekomst av allvarliga biverkningar (tabell 3).

Tabell 2. Oddskvoter för mirikizumab jämfört med ozanimod i den behandlingserfarna populationen (fixed treatment effects) [9]

Mirikizumab vs	Induktionsfas		Underhållsfas	
	Klinisk respons	Klinisk respons med remission	Klinisk respons	Klinisk respons med remission
Ozanimod OR (95% konfidensintervall)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 3. Oddskvoter för mirikizumab jämfört med ozanimod i den behandlingserfarna populationen [9]

Mirikizumab vs	Avbrutet studiedeltagande ("All cause discontinuation")	Förekomst av allvarliga biverkningar
Ozanimod OR (95% konfidensintervall)	[-----]	[-----]

¹ Fixed treatment effects

² Random treatment effects

TLV:s diskussion

TLV anser, liksom EMA, att mirikizumab har visats ha bättre effekt än placebo med avseende på både primära och sekundära effektmått i de två pivotala studierna LUCENT-1 och LUCENT-2. EMA konstaterar att ett kompositmått inte fullt ut är i enlighet med EMA:s riktlinjer för ulcerös kolit då dessa förespråkar koprimära effektmått med avseende på både kliniska symptom samt endoskopisk undersökning. EMA konstaterar dock att andra läkemedel för behandling av ulcerös kolit har godkänts baserat på studier med liknande kompositmått. EMA konstaterar även att den kliniska effekten jämfört med placebo var lägre i den patientpopulation som sviktat på tidigare behandling med biologiska läkemedel och/eller tofacitinib men att studierna inte heller var dimensionerade för att erhålla statistisk signifikans i dessa subgrupper. De pivotala studierna utfördes vid kliniker i Europa, Asien, Nordamerika, Sydamerika och Australien och resultaten kan förväntas representera svenska patienter.

Då det saknas direkt jämförande studier av mirikizumab och ozanimod har företaget baserat jämförelsen av klinisk effekt och säkerhet på en nätverksmetaanalys. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som direkt jämförande studier. För att erhålla tillförlitliga resultat från nätverksmetaanalyser förutsätts att de studier som inkluderas är jämförbara med avseende på studiedesign, inklusionskriterier, baslinjedata och utvärderade effektmått.

TLV konstaterar att studierna som ingår i den av företaget redovisade nätverksmetaanalysen har vissa skillnader med avseende på inklusionskriterier, uppföljningstid och definition av utfallsmått. I TRUE NORTH definierades måttlig till svår ulcerös kolit som en Mayo-poäng på sex till tolv medan definitionen av måttlig till svår ulcerös kolit i LUCENT-1 var en modifierad Mayo-poäng på fyra till nio.

Uppföljningstid i induktionsfasen av TRUE NORTH var tio veckor jämfört med tolv veckor i LUCENT-1. I underhållsfasen av TRUE NORTH följdes patienterna i ytterligare 42 veckor och i LUCENT-2 följdes patienterna i ytterligare 40 veckor (total behandlingstid var således 52 veckor i båda studierna). I både TRUE NORTH och LUCENT-studierna återrandomiserades de patienter som uppnått klinisk respons i induktionsfasen inför fortsatt behandling inom underhållsfasen.

Definitionen av det primära effektmåttet klinisk remission var densamma i TRUE NORTH och LUCENT-studierna (se avsnitt 6.1). Klinisk respons, vilket i bägge studierna var det effektmått som avgjorde om patienterna återrandomiserades till underhållsfasen, definierades i TRUE NORTH som en minskning med \geq två poäng och \geq 35 procent från utgångsvärdet på den modifierade Mayo-skalan och en minskning med \geq en poäng av delpoängen för rektal blödning eller en absolut delpoäng för rektal blödning på \leq en poäng. I LUCENT-studierna definierades klinisk respons som en minskning med \geq två poäng och \geq 30 procent från utgångsvärdet på den modifierade Mayo-skalan och en minskning med \geq en poäng av delpoängen för rektal blödning från baslinjen eller en absolut delpoäng för rektal blödning på noll eller ett.

Allvarliga biverkningar samt avbrutet studiedeltagande redovisades efter tolv veckor i LUCENT-1 och efter tio veckor i TRUE NORTH.

Sammantaget anser TLV företaget har visat på att de utvalda kliniska studierna överlag är jämförbara, och att det därmed är möjligt att basera en nätverksmetaanalys på data från dessa studier för att jämföra klinisk effekt samt förekomst av allvarliga biverkningar och avbrutet studiedeltagande för mirikizumab och ozanimod. Nätverksmetaanalysen följer enligt företaget relevanta metodologiska riktlinjer från National Institute of Health and Care Excellence (NICE) och TLV anser att den systematiska litteraturgenomgången och nätverksmetaanalysen som ingår är genomförda i enlighet med internationell standard.

TLV:s bedömning: EMA har, baserat på företagets pivotala studier, bedömt att mirikizumab har bättre effekt än placebo med avseende på det primära effektmåttet klinisk remission samt på sekundära effektmått (alternativ klinisk remission, klinisk respons, endoskopisk förbättring, symtomatisk remission, histoendoskopisk förbättring av slemhinnan och svårighetsgrad av tarmträngningar). Företaget redovisar subgruppsanalyser som visar på en numeriskt bättre effekt av mirikizumab med avseende på samtliga studerade effektmått även hos patienter som tidigare behandlats med biologiska läkemedel och/eller tofacitinib. Mot denna bakgrund bedömer TLV att mirikizumab har bättre effekt än placebo i den patientpopulation som omfattas av den ansökta förmånsbegränsningen.

Företaget har baserat jämförelsen av mirikizumab och ozanimod på en nätverksmetaanalys. TLV bedömer att det generellt finns en hög osäkerhet i resultat som baseras på indirekta jämförelser samt att det finns vissa skillnader mellan studierna som inkluderas i företagets nätverksmetaanalys. TLV:s sammantagna bedömning är dock att studierna som ligger till grund för analysen är tillräckligt väl matchade med avseende på studiedesign, inklusionkriterier, baslinjedata och utvärderade effektmått. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att mirikizumab och ozanimod är effektmässigt jämförbara samt att det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad med avseende på avbrutet studiedeltagande eller allvarliga biverkningar. TLV bedömer även att patientpopulationen som ingick i studierna motsvarar den ansökta patientpopulationen.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse där behandlingarkostnaderna för Omvoh jämförs mot behandlingarkostnaderna för Zeposia.

Företaget tillämpar en tidshorisont på tre år i sin kostnadsjämförelse med motivering att tillvägagångssättet möjliggör en korrekt beskrivning av både induktions- och underhållskostnader och är i linje med tidigare bedömningar från TLV. Analysen inkluderar läkemedelskostnader, administreringskostnader, monitoreringskostnader och kostnader för biverkningar vid både induktions- och underhållsbehandling. Kostnaderna diskonteras med tre procent årligen efter första året. Läkemedelskostnaderna som tillämpas baseras på den rekommenderade dosen i produktresumén för respektive läkemedel.

Populationen som analyseras är patienter som omfattas av Omvohs godkända indikation inom ulcerös kolit (UC).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Zeposia utgör relevant jämförelsealternativ till Omvoh vid behandling av den patientgrupp som subventionsansökan avser. Vidare anser TLV att företagets val av tidshorisont är rimligt. Tidshorisonten varierar även i känslighetsanalyser.

Mot bakgrund av att TLV bedömer det rimligt att utgå från att den kliniska effekten är jämförbar mellan Omvoh och Zeposia, genomför TLV en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Den rekommenderade doseringsregimen för Omvoh består av två delar.

Induktionsdos

Induktionsdosen är 300 mg som intravenös infusion under minst 30 minuter vecka noll, fyra och åtta.

Underhållsdos

Underhållsdosen är 200 mg (det vill säga två förfyllda sprutor eller två förfyllda injektionspenor) given som subkutan injektion var fjärde vecka efter avslutad induktionsbehandling.

Patienterna ska utvärderas efter tolv veckors induktionsbehandling och ska vid adekvat behandlingssvar gå över till underhållsbehandling. Patienter som inte har uppnått tillfredsställande terapeutisk nytta med induktionsbehandling vid vecka tolv kan fortsätta med intravenös infusion av Omvoh 300 mg vecka 12, 16 och 20 (förlängd induktionsbehandling). Om terapeutisk nytta uppnås med den ytterligare intravenösa behandlingen kan patienterna påbörja subkutan underhållsbehandling av Omvoh (200 mg) var 4:e vecka, med start vecka 24.

Patienter med avtagande behandlingssvar under underhållsbehandling kan få 300 mg mirikizumab som intravenös infusion var 4:e vecka, med sammanlagt tre doser (en så kallad återinduktion). Om klinisk nytta uppnås med denna ytterligare intravenösa behandling kan patienterna återuppta den subkutana doseringen av mirikizumab var 4:e vecka.

I de kliniska studierna LUCENT-1 och LUCENT-2 gjordes bedömningen att 31,3 procent av patienterna skulle få nytta av en förlängd induktionsbehandling (patienter som inte bedömdes ha nått klinisk respons vid vecka tolv). Motsvarande andel patienter som fick återinduktion var 5,4 procent, se avsnitt 6.1 och 6.2 för mer information.

Företaget hävdar att i klinisk praxis görs inte alla effektutvärderingar vid samma tidpunkter som definierats i LUCENT-studierna, vidare hävdar företaget att klinisk respons bedöms genom en subjektiv klinisk helhetsbedömning inklusive en biokemisk bedömning snarare än efter strikta kriterier. Detta betyder, enligt företaget, att sannolikheten är mycket stor att det kommer vara färre som får förlängd underhållsbehandling i klinisk praxis än det som ses i LUCENT-studierna. Baserat på detta argument anser företaget att det är högst sannolikt att patienter som kommer att behöva förlängd induktion eller återinduktion i klinisk praxis kommer att vara färre än det som ses i LUCENT-studierna.

Sammantaget antar företaget i sin hälsoekonomiska analys att ingen patient kommer att behöva förlängd induktionsbehandling eller återinduktion. Företaget hänvisar även till TLV:s tidigare ärenden i sin motivering (dnr 4038/2021).

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

OmvoH

Företagets ansökan omfattar OmvoH 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning (1 st per förpackning), samt OmvoH 100 mg injektionsvätska i förfylld injektionspenna (2 st per förpackning). Företagets ansökta pris är 11 559 kr (AUP) per förpackning oavsett styrka. Läkemedelskostnaden per patient och år uppgår till 150 780 kronor.

Zeposia

Den rekommenderade dosen är 0,92 mg ozanimod en gång dagligen. Det initiala dosupptrappningsschemat för ozanimod är sju dagar. Efter dosupptrappningen är underhållsdoseringen 0,92 mg en gång dagligen. Läkemedelskostnaden för Zeposia är 3 080 kr för den sju dagar långa induktionsfasen och 12 175 kr per 28 dagarsperiod under underhållsfasen.

En sammanfattning av läkemedelskostnaderna som tillämpas i företagets kostnadsjämförelse samt doseringsintervall redovisas i Tabell 4 nedan.

Tabell 4. Ansökt pris per förpackning OmvoH och jämförelsealternativet Zeposia, SEK (AUP)

Läkemedel	Styrka och dosering	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning
OmvoH IV	300 mg (Induktion v0, 4 och 8)	1 st.	11 559,00 kr
OmvoH SC	100 mg (200 mg var fjärde vecka)	2 st	11 559,00 kr
Zeposia	0,23 mg + 0,46 mg (Induktion 1st/dag)	7 st	3 080,20 kr
Zeposia	0,92 mg (1 st/dag)	28 st	12 175,03 kr

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar i sin kostnadsjämförelse administreringskostnader, monitoreringskostnader och biverkningskostnader för OmvoH, samt monitoreringskostnader och biverkningskostnader för Zeposia.

Administreringskostnader

Administreringskostnaderna som företaget inkluderar i sin ansökan består av kostnader i samband med intravenös administrering under induktionsbehandlingen. Administreringskostnaderna hämtades från Södra Sjukvårdsregionens Prislista 2024.

Efter den intravenösa induktionsbehandlingen antar företaget att samtliga patienter administrerar den förfyllda sprutan/pennan själva. Företaget tillämpar därför ingen ytterligare kostnad för administration av läkemedel i underhållsfasen. Företaget antar dessutom att patienterna vid behov kan få utbildning i subkutan injektionsteknik i samband med induktionsbehandlingen. Företaget tillämpar därför ingen kostnad för att utbilda patienterna i subkutan injektionsteknik.

Monitoreringskostnader

Företaget har under ärendets gång kompletterat sin ansökan för att styrka att antaganden avseende monitorering och hantering av biverkningar för Omvoh och Zeposia har stora olikheter och att Zeposia kräver en större mängd sjukvårdsresurser. Företaget inkluderar i sin komplettering antaganden baserade på bedömningar från en klinisk expert. Företagets antaganden gäller förväntat resursutnyttjande för respektive läkemedel, i förhållande till vad som nu görs i klinisk praxis med läkemedlet Entyvio, som företaget anser vara likvärdigt med Omvoh. Företaget har delat upp monitoreringskostnaderna i standardåtgärder och produktspecifika åtgärder.

Standardåtgärder

Enligt den kliniska expert som företaget konsulterat i ärendet ger ett dokument från Västra Götalandsregionen (VGR), gällande hanteringen av Entyvio, en realistisk bild av standardåtgärder för uppföljning och monitorering av patienter med läkemedelsbehandling för ulcerös kolit. Enligt den kliniska experten anses dessa standardåtgärder även vara relevanta för Omvoh och Zeposia. Tabell 5 summerar företagets antaganden gällande de resurser som används i samband med standardåtgärder.

Tabell 5. Företagets antaganden avseende standardåtgärder kopplade till monitorering. Samma åtgärder antas för båda läkemedlen.

Sjukvårdsresurs	Åtgärd år 1	Åtgärd år 2	Kostnad per enhet
Läkarbesök	2	1	Nybesök 4 291 kr
			Återbesök 2 429 kr
Sjuksköterskebesök	9,25	6,5	2 302 kr
Blodprover	7	7	98 kr
F-Kalprotektin	3	2	282 kr
Sigmoideoskopi	1	1	8 759 kr

*Kostnader har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024

Produktspecifika åtgärder

Utifrån Omvohs produktresumé och biverkningsprofil antar företaget, med stöd av klinisk expert, att det är rimligt att anta att inga ytterligare undersökningar eller resurser behövs för Omvoh, utöver de standardåtgärder som är att förvänta i klinisk praxis.

Gällande Zeposia antar företaget, med stöd av klinisk expert, att [-----]. De ytterligare åtgärder som företaget antar för Zeposia är summerade i Tabell 6. Åtgärderna tillämpas endast under det första året i företagets analys.

Tabell 6. Företagets antaganden avseende produktspecifika åtgärder kopplade till monitorering för Zeposia.

Sjukvårdsresurs	Åtgärder (andel patienter i procent)	Kostnad per enhet
Läkarbesök för biverkansmonitorering	[-----]	2 429 kr
Sjuksköterskebesök för biverkansmonitorering	[-----]	2 302 kr
Lungfunktionsundersökning	[-----]	4 223 kr
EKG	[-----]	476 kr
Kardiologbesök	[-----]	4 291 kr

Övervakning i samband med första dosen (6 timmar)	[-----]	13 812 kr
Oftalmologbesök	[-----]	4 291 kr

*Kostnader har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024

Behandling av biverkningar

Företaget hänvisar till TLV:s tidigare utredning av Zeposia (dnr 4038/2021) och antar att Omvoh inte har några biverkningskostnader i likhet med vad som antogs för Entyvio. Enligt företaget inkluderar Zeposias biverkningsprofil ett stort antal biverkningar som leder till att patienterna behöver avsluta behandlingen med Zeposia. Företaget menar att detta kräver större insatser vid monitorering och att ett fåtal patienter kan behöva tillägg av ett ytterligare läkemedel eller åtgärd till exempel i form av [-----]
-----]
-----] kronor över hela tidshorisonten.

TLV:s diskussion

Dosering och administrering

Behandling med Omvoh består av induktionsbehandling och underhållsbehandling. Enligt produktresumén kan patienter som inte har uppnått tillfredställande terapeutisk nytta med induktionsbehandling vid vecka tolv fortsätta med ytterligare tre tillfällen av intravenös behandling (förlängd induktion). Om terapeutisk nytta uppnås då, kan patienterna påbörja subkutan underhållsbehandling. Vidare anges i produktresumén att patienter med avtagande behandlingssvar under underhållsbehandling kan få ytterligare tre intravenösa doser (återinduktion).

I LUCENT-studierna fick 31,3 procent av patienterna förlängd induktionsbehandling och 5,4 procent fick en intravenös återinduktion. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att företagens antagande om att [-----] av patienterna som behandlas med Omvoh får en förlängd induktionsbehandling och/eller återinduktion är orimligt. I enlighet med innehållet i produktresumén samt företagens kliniska studier bedömer TLV att det är mer rimligt att utgå från att 31,3 procent av patienterna kommer att behöva en förlängd induktion, samt att 5,4 procent kommer att behöva en återinduktion.

Omvohs produktresumé indikerar att efter träning i subkutan injektionsteknik kan patienterna själva injicera mirikizumab. Företaget antar att patienterna [-----]. TLV anser att företaget inte på ett tillfredställande sätt kunnat motivera detta antagande, vilket introducerar en hög osäkerhet i företagens kostnadsjämförelse. TLV bedömer att det är mer rimligt att anta att samtliga patienter får instruktion och stöd vid det första administreringstillfället och att patienter därefter kan administrera läkemedlet själva.

Monitorering (standardåtgärder)

Gällande monitoreringskostnaderna anser TLV att företagens antaganden avseende standardåtgärder för Omvoh och Zeposia är rimliga. TLV konstaterar även att eftersom samma antal åtgärder tillämpas både för Omvoh och Zeposia i företagens analys har dessa antaganden inte en direkt påverkan på resultaten.

Monitorering (produktspecifika för Zeposia)

Företaget presenterar flera antaganden för produktspecifika monitoreringsåtgärder för behandling med Zeposia. Företagens antaganden baseras på produktresumén samt företagens expertuttalanden. TLV anser att det är rimligt att behandling med Zeposia förknippas med högre monitoreringskostnader jämfört med Omvoh. Samtidigt bedömer TLV att ett flertal antaganden som företaget tillämpar är behäftade med osäkerhet och gör följande bedömningar baserade på informationen i produktresumén:

- [-----]: [-----]. Det är högst sannolikt att [-----]. TLV bedömer att det är mer rimligt att anta att ingen patient som behandlas med Zeposia behöver [-----] i förhållande till de standardåtgärder som redan inkluderas i företagets analys.
- [-----]: Företaget antar att samtliga patienter som behandlas med Zeposia behöver [-----]. TLV anser att företaget inte har [-----]. TLV bedömer att det är mer rimligt att anta att ingen patient som behandlas med Zeposia behöver [-----] sjuksköterskebesök i förhållande till de standardåtgärder som redan inkluderas i företagets analys.
- *Lungfunktionsundersökning*: Företaget antar att [-----] av patienterna som behandlas med Zeposia behöver en lungfunktionsundersökning. Produktresumén listar inte en lungfunktionsundersökning som en vanlig undersökning. Däremot listas onormal lungfunktionstest som en vanlig biverkan. TLV antar mot bakgrund av detta att tio procent av patienter som behandlas med Zeposia behöver genomgå en lungfunktionsundersökning.
- *EKG*: TLV bedömer att det är rimligt att anta att [-----] patienter som behandlas med Zeposia genomgår en EKG.
- *Kardiologbesök*: TLV anser att de tillstånd som gör att kardiologbesök krävs är ovanliga, särskilt hos yngre patienter, förutom hypertoni och sömnapné. I detta fall skulle det krävas att hypertoni är okontrollerad och sömnapné svår och obehandlad, vilket inte är vanligt. Symtomatisk bradykardi berör endast ett fåtal procent av befolkningen. Dessutom bedömer TLV att en andel patienter med kvalificerade tillstånd har redan exkluderats från behandlingen med Zeposia på grund av kontraindikationer, vilket ytterligare minskar andelen patienter som har behov av kardiologbesök i samband med behandling med Zeposia. TLV bedömer därför att det är rimligare att anta att fem procent av patienterna som behandlas med Zeposia behöver ett kardiologbesök.
- *Övervakning i samband med första dosen* [-----]: Företaget konstaterar i sitt underlag att övervakning krävs för vissa typer av patienter (patienter med en vilopuls på <55 slag per minut, andra gradens AV-block Mobitz typ I eller anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt). TLV anser att AV-block av den beskrivna typen och hjärtsvikt är båda ovanliga (två procent i hela populationen). TLV bedömer att det är mer rimligt att anta att fem procent av patienterna som behandlas med Zeposia kommer att behöva en extra övervakning till en kostnad av cirka två timmars aktivt arbete.

Behandling av biverkningar

Gällande behandling av biverkningar bedömer TLV att företagets uppskattning är förknippad med osäkerheter. Detta eftersom företaget hänvisar till tidigare ärenden gällande andra produkter. Mot bakgrund av osäkerheten likställer TLV kostnaderna mellan Omvoh och Zeposia. Justeringen har dock en minimal påverkan på resultaten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om att [-----] behöver förlängd induktion eller återinduktion är orimligt. TLV anser att företaget inte i tillräcklig utsträckning har kunnat motivera detta antagande. I enlighet med innehållet i produktresumén samt företagets kliniska studier antar TLV att 31,3 procent av patienterna kommer att behöva en förlängd induktion, samt att 5,4 procent kommer att behöva en återinduktion. TLV konstaterar samtidigt att antagandet har en begränsad påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Detta eftersom företaget ansöker om samma pris för lösning till injektionsvätska och subkutan beredning.

TLV bedömer att företagets antagande om att [-----] är orimligt. TLV utgår därför från att samtliga patienter som behandlas med Omvoh kommer att behöva ett utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik efter den inledande induktionsbehandlingen. Därefter antas patienter kunna administrera läkemedlet själva.

TLV anser att det är rimligt att anta att behandling med Zeposia förknippas med högre monitoreringskostnader jämfört med Omvoh. Samtidigt bedömer TLV att ett flertal antaganden som företaget har tillämpat avseende produktspecifika monitorerings- och biverkningskostnader med Zeposia behäftas med osäkerheter. TLV anser att det finns en stor risk att dessa kostnader överskattas i analysen. Mot bakgrund av detta har TLV tillämpat andra antaganden än företaget avseende produktspecifika monitoreringskostnader. TLV utgår framför allt från produktresumén i sina bedömningar.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Resultaten från TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Omvoh är lägre än behandlingskosten för Zeposia. TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i avsnitt 8.1.

8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

8.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

TLV bedömer att resultaten i företagets analys är förknippade med hög till mycket hög osäkerhet. Detta eftersom ett flertal parametrar i företagets kostnadsjämförelse bedömts vara förknippade med osäkerheter. Mot bakgrund av de identifierade osäkerheterna gör TLV följande antaganden i kostnadsjämförelsen som skiljer sig från företagets kostnadsjämförelse:

- 31,3 procent av patienterna som behandlas med Omvoh får en förlängd induktion.
- 5,4 procent av patienterna som behandlas med Omvoh får en återinduktion.
- Samtliga patienter som behandlas med Omvoh behöver ett separat utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik efter inledande induktionsbehandling. Därefter antas patienter kunna administrera läkemedlet själva.
- Monitoreringskostnader justeras enligt Tabell 7 nedan.

Tabell 7. En sammanfattning av TLV:s antaganden avseende produktspecifika åtgärder för Zeposia

Produktspecifika åtgärder (Zeposia)	Zeposia (år 1)
	Andel patienter
Extra läkarbesök för biverkningsmonitorering	0%
Extra sjuksköterskebesök för biverkansmonitorering	0%
Lungfunktionsundersökning	10%
EKG	100%
Kardiologbesök	5%
Övervakning 1:a besök [-----]	5% (2 timmar)
Oftalmologbesök	15%

8.1.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

I TLV:s kostnadsjämförelse presenteras genomsnittliga behandlingskosten för Omvoh och Zeposia (Tabell 8). Resultaten visar att behandlingskosten för Omvoh understiger den för Zeposia med cirka 478 kronor per patient över en tidshorisont på tre år. Detta innebär att skillnaden i genomsnittlig behandlingskosten mellan Omvoh och Zeposia uppgår till cirka 159 kronor per patient och år.

Tabell 8. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Typ av kostnad	Omvoh	Zeposia	Skillnad
Läkemedelskostnader	439 292 kr	462 741 kr	-23 448 kr
Administreringskostnader	24 957 kr	0 kr	24 957 kr
Produktspecifika monitoreringskostnader	0 kr	1 987 kr	-1 987 kr
Totala kostnader	464 249 kr	464 728 kr	-478 kr
Genomsnittlig kostnad per patient och år	154 750 kr	154 909 kr	159 kr

8.1.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har tagit fram ett flertal känslighetsanalyser (Tabell 9) för att undersöka påverkan av olika antaganden på de hälsoekonomiska resultaten. Resultaten i majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser visar att behandlingskosten för Omvoh är lägre än den för Zeposia.

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser

	Känslighetsanalyser	Skillnad i totala behandlingskostnader
TLV:s kostnadsjämförelse	-	-478 kr
Förlängd induktion (31,3 procent)	15 procent av patienter får förlängd induktion	-3 184 kr
Återinduktion (5,4 procent)	2,5 procent av patienter får återinduktion	-959 kr
Administreringskostnader (100 procent)	50 procent av patienterna behöver ett utbildningstillfälle för subkutan injektionsteknik.	-1 629 kr
Tidshorisont (3 år)	2 år	7 096 kr
	4 år	-7 832 kr
Monitoreringskostnader (produkt-specifika åtgärder för Zeposia, se Tabell 7)	20 procent av patienterna behöver [-----] läkarbesök för biverkansmonitorering. 20 procent av patienterna behöver lungfunktionsundersökning. 15 procent av patienterna behöver kardiologbesök. 15 procent av patienterna behöver övervakas i samband med första dosen (2 timmars aktivt arbete).	- 2 276 kr

8.1.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omvoh och jämförelsealternativet Zeposia, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Andel patienter som får förlängd induktion och/eller återinduktion	Mycket hög	Av produktresumén framgår att en andel patienter kan komma att få en förlängd induktion och/eller återinduktion. Företagets antagande om att [-----] behöver förlängd induktion eller återinduktion bedöms vara orimligt. I enlighet med produktresumén samt företagets kliniska studier antar TLV att 31,3 procent av patienterna kommer att behöva en förlängd induktion samt att 5,4 procent kommer att behöva en återinduktion. Justeringen har dock en begränsad påverkan på resultaten.
ii) Andel patienter som behöver ett separat utbildningstillfälle i injektionsteknik	Hög	Den eventuella andelen som kommer att behöva ett separat utbildningstillfälle i injektionsteknik är förknippad med hög osäkerhet. TLV bedömer att företagets antagande [-----] separat utbildningstillfälle är orimligt. TLV antar att samtliga patienter som behandlas med Omvoh kommer att behöva ett utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik efter den inledande induktionsbehandlingen. Efter det inledande utbildningstillfället anser TLV att det är rimligt att anta att patienterna kan administrera de subkutana doserna på egen hand. Justeringen har en begränsad påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.
iii) Monitorerings- och biverkningskostnader	Hög	TLV anser, såsom företaget, att monitorerings- och biverkningsprofil skiljer sig åt mellan Omvoh och Zeposia.

		<p>Samtidigt bedömer TLV att det finns stor risk att andelen patienter som företaget har uppskattat kan komma att behöva extra monitorering har [-----] i förhållande till produktresumén.</p> <p>Företaget har, för biverkningskostnaderna, antagit att Omvoh i likhet med Entyvio inte medför några kostnader. Avseende behandling med Zeposia har företaget inflationsjusterat en äldre kostnad från ärende TLV:s tidigare utredning av läkemedlet Eylea (dnr. 3647/2012) utan att på ett tillfredställande sätt kunna motivera detta. TLV likställer därför biverkningskostnaderna. Detta har dock en minimal påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.</p>
3. Precision i skattad kostnadsskillnad: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	<p>TLV bedömer att ett flertal parametrar i kostnadsjämförelsen är förknippade med osäkerheter. Samtidigt konstaterar TLV att justeringar i dessa parametrar inte har en betydande påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Detta eftersom den mest drivande parametern i analysen utgörs av läkemedelskostnaden för respektive läkemedel.</p>

8.2 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omvoh och jämförelsealternativet Zeposia, baseras den hälsoekonomiska bedömningen på en kostnadsjämförelse.

TLV har identifierat ett flertal parametrar i företagets kostnadsjämförelse som är förknippade med osäkerheter. TLV bedömer att företagets antagande om att [-----] förlängd induktion eller återinduktion är orimligt. I enlighet med innehållet i produktresumén samt företagets kliniska studier antar TLV att 31,3 procent av patienterna kommer att behöva en förlängd induktion samt att 5,4 procent kommer att behöva en återinduktion.

Vidare bedömer TLV att företagets antagande om att [-----] utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik efter avslutad induktionsbehandling är orimligt. TLV utgår därför från att samtliga patienter som behandlas med Omvoh kommer att behöva ett utbildningstillfälle i subkutan injektionsteknik efter den inledande induktionsbehandlingen.

TLV anser att företagets antaganden kring monitorerings- och biverkningskostnader är förknippade med osäkerhet. TLV anser, såsom företaget, att monitorerings- och biverkningsprofil skiljer sig åt mellan Omvoh och Zeposia. Samtidigt bedömer TLV att det finns stor risk att andelen patienter som företaget har uppskattat kan komma att behöva extra monitorering har [-----] i förhållande till produktresumén. Monitorerings- och biverkningskostnader utgör dock en relativt låg andel av den totala behandlingskostnaden och har därför en relativt låg påverkan på resultatet.

I TLV:s kostnadsjämförelse är behandlingskostnaden för Omvoh lägre än den för Zeposia. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnad per patient och år uppgår till cirka 159 kronor över en treårig tidshorisont.

TLV har även tagit fram ett flertal känslighetsanalyser för att undersöka påverkan av olika antaganden på resultaten. Resultaten i majoriteten av känslighetsanalyserna visar att behandlingskostnaden för Omvoh är lägre än den för Zeposia.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för behandling av patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med

TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig och behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Behandlingsrekommendation: Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)", 2021.
- [2] Mag- och tarmförbundet. (2024, 2024-05-31). *Ulcerös kolit*. Available: <https://magotarm.se/vad-vi-gor/diagnoser/ulceros-kolit-2/ulceros-kolit/>
- [3] Läkemedelsverket. (2023, 2024-05-31). *Uppdaterade rekommendationer om JAK-hämmare*. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/uppdaterade-rekommendationer-om-jak-hammare>
- [4] Europeiska Läkemedelsmyndigheten. (2023, 2024-05-31). *Janus kinase inhibitors (JAKi) - referral*. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
- [5] G. D'Haens, M. Dubinsky, T. Kobayashi, P. M. Irving, S. Howaldt, J. Pokrotnieks, *et al.*, "Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N Engl J Med*, vol. 388, pp. 2444-55, Jun 29 2023.
- [6] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Utredningsrapport (EPAR) Omvoh", 2023.
- [7] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Produktresumé Omvoh", 2023.
- [8] W. J. Sandborn, B. G. Feagan, G. D'Haens, D. C. Wolf, I. Jovanovic, S. B. Hanauer, *et al.*, "Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N Engl J Med*, vol. 385, pp. 1280-91, Sep 30 2021.
- [9] Eli Lilly, "Network Meta-Analysis for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis", 2023.

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.