

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Tezspire (tezepelumab)

Indikation

Tezspire är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots högdos av inhalede kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling.

Utvärderade patientpopulationer inom godkänd indikation

1. Typ 2 astma, med förhöjda nivåer av eosinofiler (≥ 150 celler/ μL) och förhöjda nivåer av utandad kväveoxid (≥ 25 ppb) och/eller svår allergisk astma utan underhållsbehandling med OCS
2. Svår okontrollerad astma som kräver höga doser av underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS) som leder till ökad risk för biverkningar eller där OCS anses vara olämpliga
3. Icke-typ 2 astma, utan förhöjda biomarkörer och med fyra eller fler astmaexacerbationer föregående år

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Tezspire
Aktiv substans	Tezepelumab
ATC-kod	R03DX11
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-03-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Svår okontrollerad astma
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Nucala, Xolair och standardbehandling
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tezspire	210 mg	1 förfylld spruta	9 517,81	9 754,42

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Carmen Fourier (medicinsk utredare), Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Emin Ekström (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: Thomas Sandström, professor och överläkare. 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: 2993/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med hög dos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO *eller* allergisk astma.

Villkorstext

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

- Svår okontrollerad astma kan påverka patienten genom andningssvårigheter, störd sömn och försämrad livskvalitet. Den kan förvärras dramatiskt under en försämringsperiod (exacerbation) och leda till behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning.
- Den bakomliggande orsaken till svår astma hos majoriteten av patienterna har identifierats som typ 2 inflammation som karaktäriseras av förhöjda nivåer av eosinofiler, mängd utandad kväveoxid och/eller immunglobulin E. En mindre andel patienter där förhöjda biomarkörer inte kan detekteras vid mätning klassificeras som icke-typ 2 astma.
- Tezpire (tezepelumab) är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots högdos av inhalede kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling.
- Svårighetsgrad för svår okontrollerad astma bedöms vara hög i enlighet med TLV:s tidigare utvärderingar. Detta för att patienter med svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots optimerad standardbehandling oberoende av biomarkörsnivåer har en hög sjukdomsburda och nedsatt livskvalitet genom återkommande exacerbationer. Sjukdomen kan vara långvarig medan risken att dö är låg.
- Tezepelumab är ett biologiskt läkemedel som hindrar interaktion med den heterodimera TSLP-receptorn. Blockering av TSLP reducerar nivån av ett brett spektrum av biomarkörer och cytokiner som förknippas med luftvägsinflammation.
- TLV bedömer att Nucala och Xolair är kliniskt relevanta jämförelsesalternativ för typ 2 astma. Standardbehandling bedöms vara det kliniskt relevanta jämförelsealternativet för icke-typ 2 astma i enlighet med behandlingsrekommendationer och bekräftas av klinisk expert.
- I de pivotala kliniska studierna visades en statistiskt signifikant minskning av allvarliga exacerbationer och förbättringar i FEV₁ jämfört med enbart standardbehandling.
- Ansökt pris för Tezpire är 9 754,42 kr kronor (AUP) för en förpackning innehållande en förfylldspruta, 210 mg.
- TLV bedömer att Tezpire har jämförbar effekt med Nucala för patienter med höga nivåer av EOS och FeNO. TLV uppskattar att kostnaden för användning av Tezpire är kostnadsneutral i jämförelse med användningen av Nucala utifrån antagandet om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara.
- TLV bedömer att Tezpire har jämförbar effekt med Xolair för patienter med allergisk astma. TLV uppskattar att kostnaden för användning av Tezpire understiger kostnaden för användning av Xolair utifrån antagandet om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara. Val av Xolair dos i kostnadsjämförelsen baseras på TLV:s analys av data ifrån läkemedelsregistret som påvisar att den månatliga dosen för Xolair är mellan 438-450 mg per månad för astmatiker som behandlas med ICS och LABA över 12 år, utan säsongsbaserad användning av Xolair.

- I företagets grundscenario för behandling av patienter med icke typ två astma med fyra eller fler exacerbationer per år uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 138 000 kronor, med en QALY-vinst på [-----] vid behandling med Tezspire i jämförelse med standardbehandling. Standardbehandling definieras som hög dos av ICS i kombination med ytterligare ett läkemedel.
- TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys innefattar stora osäkerheter. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser i vilka olika parametrar varierar.
- TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor. Majoriteten av analyserna leder till en kostnad per vunnet QALY som är högre än vad TLV generellt accepterar för ett tillstånd med hög svårighetsgrad.
- Resultaten i TLV:s scenarioanalyser avseende icke-typ 2 astma är mycket känsliga för förändringar i mortalitetsrisk, och justering av den modellerade effekten av astmakontroll, borttagandet av exacerbationsmultiplikatorn samt andelen av kohorten som står på OCS-underhållsbehandling. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög för den begränsade patientpopulationen med icke-typ 2 astma (inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år).
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för de begränsade patientpopulationerna med typ 2 astma till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Därför föreslås att ansökan ska bifallas med följande begränsning och villkor: Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med hög dos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma.
- För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.
- TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaderna för användning av Tezspire är rimliga avseende patientpopulationen för icke-typ 2 astma.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Svår okontrollerad astma	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	10
2.1	Effektmått	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
3	Resultat	22
3.1	Företagets grundscenario.....	23
3.2	TLV:s grundscenario	24
3.3	Budgetpåverkan.....	27
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	27
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	27
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	27
5	Regler och praxis	28
5.1	Den etiska plattformen	28
5.2	Författningstext m.m.	28
6	Sammanvägning	28
7	Referenser	30
	Bilagor	32
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	32

1 Medicinskt underlag

1.1 Svår okontrollerad astma

Svår astma som är okontrollerad trots optimerad standardbehandling påverkar livet för mer än 15 000 personer i Sverige. Dessa patienter lider av symtom som andningssvårigheter, störd sömn och försämrad livskvalitet, vilket kan förvärras dramatiskt under en såkallad exacerbation¹ och leda till behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning. Okontrollerad astma kan också leda till reducerad lungfunktion, nedsatt arbetsförmåga och död. En mindre andel av dessa patienter behöver orala kortikosteroider (OCS) dagligen för att uppnå sjukdomskontroll och riskerar därmed allvarliga biverkningar av behandlingen.

Den bakomliggande orsaken till svår astma hos majoriteten av patienterna har identifierats som typ 2 inflammation, där interleukin (IL)-4, -5 och -13 är involverade. Typ 2 inflammation karaktäriseras av förhöjda nivåer av eosinofiler² (EOS) i blod (EOS ≥ 150 celler/ μ L) eller sputum³ (EOS $\geq 2\%$), förhöjda halter av mängd utandad kväveoxid⁴ (FeNO ≥ 25 ppb), och/eller allergisk astma som kännetecknas av förhöjda nivåer av immunglobulin E (IgE). Hos en mindre andel patienter med svår okontrollerad astma detekteras inte förhöjda biomarkörer vilket betecknas då som icke-typ 2 astma [1].

1.2 Läkemedlet

Tezpire innehåller den aktiva substansen tezepelumab som är en human monoklonal antikropp. Läkemedlet fick marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen i september 2022 i en centraliserad procedur.

1.2.1 Indikation

Tezpire är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots högdos av inhalerade kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Tezepelumab är en monoklonal antikropp (IgG2 λ) som är riktad mot tymisk stromal lymfopoietin (TSLP) och hindrar interaktion med den heterodimera TSLP-receptorn. Både allergiska och icke-allergiska utlösande faktorer inducerar TSLP-produktion vid astma. Blockering av TSLP med tezepelumab reducerar nivån av ett brett spektrum av biomarkörer och cytokiner som förknippas med luftvägsinflammation (t.ex. blodeosinofiler, eosinofiler i luftvägsslemhinnan, IgE, FeNO, IL-5 och IL-13). Verkningsmekanismen för tezepelumab vid astma har emellertid inte fastställts definitivt.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar (12 år och äldre) är 210 mg tezepelumab administrerat som subkutan injektion var fjärde vecka. Tezpire är avsett för långtidsbehandling. Beslut om fortsatt behandling ska tas minst en gång om året, baserat på patientens nivå av astmakontroll.

¹ Exacerbation = försämringsperiod

² Eosinofila granulocyter, eller bara eosinofiler ansamlas i inflammerad och infekterad vävnad. Eosinofiler, är en typ av vita blodkroppar vilka är viktiga för kroppens bekämpande av bakterier, parasiter och allergener.

³ Slem som hostas upp.

⁴ FeNO = Ett mått på mängd utandad kväveoxid som används vid diagnostisering och monitorering av astma.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid astma 2015 baseras på de bakgrundsdokument som publiceras tillsammans med behandlingsrekommendationen, samt på de vetenskapliga underlag om läkemedelsbehandling av astma som tagits fram av Socialstyrelsen i samband med arbetet med de nya nationella riktlinjerna för astma och KOL [2].

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2015 [3].

Behandling enligt steg 1–3 i behandlingstrappan kan ske inom primärvården. Behandling enligt steg 4 kan ske i primärvård med specialkompetens eller på specialistmottagning vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik. Med specialkompetens avses den astmavård som ges av läkare inom intern- och allmänmedicin med särskilt goda kunskaper i astmavård. Inom primärvården innebär detta oftast ett samarbete med sjuksköterskeledd astma/KOL mottagning. Behandling enligt steg 5 sker alltid vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik.

Steg 1

Alla patienter med astma oavsett svårighetsgrad ska förses med snabbverkande beta-2-stimulerare (SABA) att använda vid behov.

Steg 2

Har patienten astmasymtom >2 gånger/vecka sätts inhalationskortikosteroider (ICS) in. I regel krävs endast låg dos, men initialt kan ibland en medelhög dos krävas. Man bör efter hand eftersträva lägsta möjliga underhållsdos som håller patienten symtomfri. Dosen av ICS kan tillfälligt ökas utan tillägg av långverkande beta-2-stimulerare (LABA), till exempel vid ökad allergenexponering eller luftvägsinfektion.

Steg 3

Vid otillräcklig effekt av låg/medelhög dos av ICS ges tilläggläkemedel, i första hand långverkande beta-2-stimulerare (LABA). Alternativt kan leukotrienantagonist (LTRA) ges som tillägg. I vissa fall kan tillägg med både LABA och LTRA behövas.

Steg 4

Om låg/medelhög dos av ICS i kombination med tilläggläkemedel är otillräckligt för astmakontroll provas ökning till hög dos av ICS med bibehållna tilläggläkemedel. Tillägg av tiotropium kan övervägas.

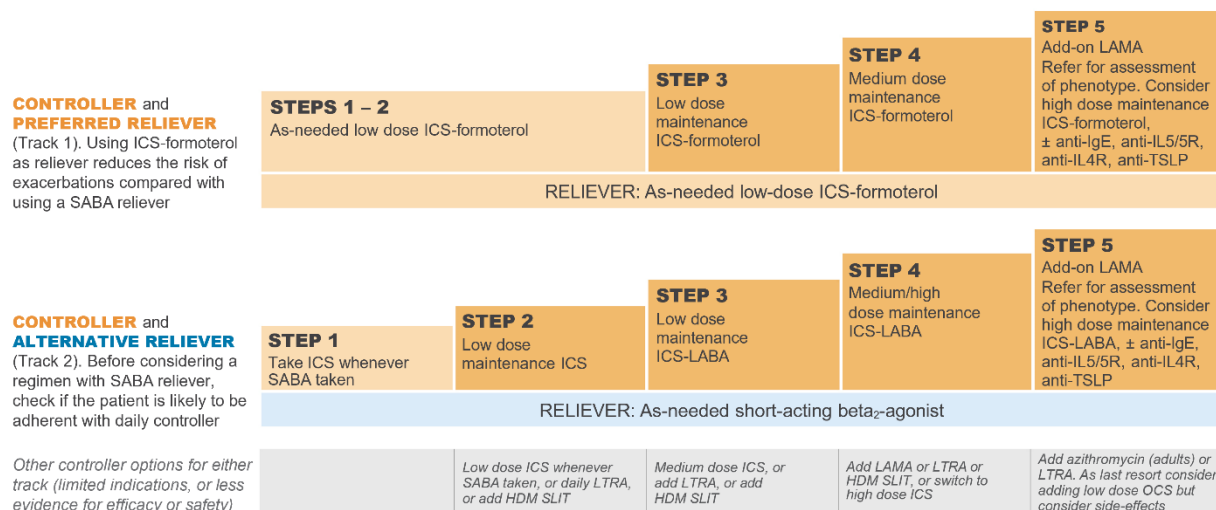
Steg 5

Om otillräcklig astmakontroll av ovanstående ska remiss skickas till specialistklinik för eventuell kompletterande utredning och ställningstagande till behandling. Vid otillräcklig effekt av givna läkemedel bör det övervägas om diagnosen är korrekt, huruvida patienten har rätt inhalationsteknik och om patienten följer given ordination.

Enligt globala kliniska riktlinjer såsom GINA (Global initiative for asthma) som uppdaterades 2022 rekommenderas högdos ICS i kombination med LABA för patienter med svår ihållande astma för att minska risken för exacerbationer samt förbättra lungfunktionen först i steg 5 i behandlingstrappan (se figur 1) [4]. För dessa patienter rekommenderas också olika tilläggsbehandlingar beroende på vilken astmafenotyp som föreligger. Tiotropium (Spiriva) rekommenderas till patienter med allvarliga exacerbationer, omalizumab (anti-IgE, Xolair) till patienter med allvarlig allergisk astma, IL-5 hämmare (Nucala, Fasenna, Cinqaero), IL4/IL13 hämmare (Dupixent) till patienter med allvarlig eosinofil astma (förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO) eller tezepelumab (anti-TSLP, Tezspire) till patienter med svår astma. Underhållsbehandling med en låg dos av OCS har visats hjälpa vissa patienter, men försiktighet ska iakttas med åtanke på besvärande biverkningar vid långtidsbehandling. I kliniska studier inkluderades patienter med en underhållsdos OCS motsvarande minst 5 mg prednisolon per dag

och syftet med studierna var att undersöka om den dagliga OCS-dosen kunde minskas vid behandling med ett biologiskt astmaläkemedel [5-7].

Figur 1. Behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma i vuxna enligt GINA 2022



SABA=kortverkande β_2 -agonist; LABA=långverkande β_2 -agonist; ICS=inhalationskortison; OCS=oralt kortison; LTRA=leukotrienreceptorantagonist; TLA=temperaturreglerat laminärt luftflöde; IgE=immunglobulin E; IL4/5=interleukin 4/5; TSLP= tymisk stromal lymfopoietin

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger Dupixent (dupilumab) som det relevanta jämförelsealternativet till Tezspire vid typ 2 astma. Företaget motiverar att Dupixent är det biologiska läkemedel vars subvention täcker de bredaste patientgrupperna för typ 2 astma. För patienter med icke-typ 2 astma finns ingen biologisk behandling tillgänglig, därför betraktar företaget standardbehandling (SoC) som det relevanta jämförelsealternativet. Företaget föreslår en begränsning på följande subgrupper:

1. Typ 2 astma, med förhöjda nivåer EOS (≥ 150 celler/ μL) och FeNO (≥ 25 ppb) och/eller svår allergisk astma utan underhållsbehandling med OCS
2. Svår okontrollerad astma som kräver höga doser av OCS som leder till ökad risk för biverkningar eller där OCS är kontraindicerade (OCS underhållsbehandling)
3. Icke-typ 2 astma, utan förhöjda biomarkörer och med 4 eller fler exacerbationer föregående år

Företagets uppskattning av antal patienter som ingår i de olika subpopulationer är redovisat i tabell 1.

Eftersom det finns en sidoöverenskommelse för Dupixent kan Dupixent inte direkt jämföras med Tezspire. En ICER mot ICER jämförelse anses inte lämpligt av företaget på grund av skillnader i modellstruktur och exacerbationsmultiplikator⁵. Därför anser företaget att Nucala (mepolizumab) vid svår astma med EOS ≥ 150 celler/ μL och FeNO ≥ 25 ppb eller underhållsbehandling med OCS, och Xolair (omalizumab) vid allergisk astma, utgör de mest relevanta jämförelsealternativen i likhet med utredningen av Dupixent (1733/2019).

⁵ Förändringar i mortalitetsrisk, den ökade risken att en patient drabbas av allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden av studien (exacerbationsmultiplikatorn) till följd av ett mindre strukturerat omhändertagande samt följsamhet till behandling utanför studiekontexten

Tabell 2 Sammanfattning över uppskattning av patientpopulationer i Sverige

Population	Populationsstorlek	Proportion	Referens
Antal patienter inom Tezspires indikation			
Svenskar ≥12 år	9 443 800		SCB, maj 2022
Astma	754 704	8 %	Bjerg et al. 2011 [8]
Svår astma	31 698	4.2 %	PACEHR [9]
Svår okontrollerad astma	16 989	53,6 %	PACEHR [9]
≥2 exacerbationer föregående år	3 397	20 %	NOVELTY [10]
Högdos ICS	[-----]	[-----]	NAVIGATOR [11]
Patienter med typ 2 astma som kan behandlas med biologiska läkemedel inom förmånerna:			
EOS ≥150/μL AND FeNO ≥25ppb utan underhållsbehandling med OCS*	[-----]	[-----]	NAVIGATOR [11]
Underhållsbehandling med OCS (≥5mg/dag varje dag hela året)*	[-----]	[-----]	NAVIGATOR [11]
Allergisk astma*	[-----]	[-----]	NAVIGATOR [11]
Totalt	[-----]	[-----]	QUEST, se TLV utredning (1733/2019)
Patienter med icke-typ 2 astma som idag står utan behandling med biologiska läkemedel:			
Icke-typ 2 astma**	[-----]	[-----]	NAVIGATOR [11]
Totalt antal patienter som är lämpliga för Tezspire inom subventionsansökan	[-----]		

ICS = inhaleda kortikosteroider; OCS = peroral kortikosteroider

*Överlapp för patienter i subpopulationer kan förekomma.

**Patienter utan förhöjda biomarkörer på högdos ICS utan underhållsbehandling med OCS och med 4 eller fler exacerbationer.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att Dupixent är det mest relevanta och kostnadseffektiva jämförelsalternativ för typ 2 astma eftersom Dupixent har den bredaste användningen inom typ 2 astma med liknande faktorer som påverkar god astmarespons enligt GINA [4], det vill säga höga eosinofl nivåer och högt FeNO. Jämförelsen försvåras dock genom den gällande sidoöverenskommelsen för Dupixent. Därav har TLV valt att jämföra med samma biologiska astmaläkemedel som Dupixent jämfördes mot i ett tidigare ärende (dnr 1733/2019): Nucala vid eosinofil astma med EOS≥150 celler/μL och FeNO≥25 ppb och Xolair vid allergisk astma. TLV har valt att inte utreda företagets definierade subpopulation med OCS som underhållsbehandling eftersom den kliniska studien SOURCE inte visar någon statistiskt signifikant skillnad avseende OCS dosminskning för Tezspire jämfört med placebo. Vidare anser TLV att patienter med OCS underhållsbehandling delvis ingår i subventionsbegränsningen.

För patienter med icke-typ 2 astma anser TLV, i enlighet med företaget, att standardbehandling är det kliniskt relevanta jämförelsalternativet eftersom det i dagsläget inte finns ett biologiskt läkemedel som är indicerat för icke-typ 2 astma. TLV:s kliniska expert uppger att patienter med låga blodeosinofiler och lågt FeNO (icke-typ 2 astma) inte uppfyller kriterier för behandling med något annat tillgängligt biologiskt läkemedel. Dessa skulle vid okontrollerad astma med upprepade exacerbationer trots full medicinering kunna komma att behandlas enligt steg 5 i riktlinjerna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Nucala är relevant jämförelsalternativ för patienter med förhöjda nivåer av både blodeosinofiler och utandad kväveoxid.

TLV bedömer att Xolair är relevant jämförelsalternativ för patienter med svår allergisk astma.

TLV bedömer att standardbehandling är relevant jämförelsalternativ för patienter utan förhöjda nivåer av biomarkörer (icke-typ 2 astma) med fyra eller fler exacerbationer.

TLV:s bedömningar baseras på TLV:s tidigare ärende (dnr 1733/2019) och gällande behandlingsriktlinjer.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Svårighetsgraden kan bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen av svårighetsgrad görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

I en tidigare utredning (1733/2019) gjorde TLV följande bedömning om svår typ-2 astma: ”TLV bedömer att de patienter som är aktuella för behandling med Dupixent befinner sig i behandlingssteg 5 i behandlingstrappan för underhållsbehandling av astma och har en otillräckligt kontrollerad astma med återkommande exacerbationer. TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som hög. Detta baseras på sjukdomstillståndets negativa påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet och att sjukdomen är långvarig, medan risken att dö är låg.”

Enligt TLV:s kliniska expert har även patienter med svår okontrollerad astma utan typ 2 inflammation en stor sjukdomsburda och påverkan på livskvalitet. Svår icke-typ 2 astma är ett högst varierat tillstånd med stor komplexitet, vilket försvårar direkt jämförelse med typ 2 astma. Den sammantagna gruppen av svår okontrollerad astma står dock enligt TLV:s kliniska expert för en mycket stor del av de totala kostnaderna för astma. Båda grupperna har per definition en hög exacerbationsfrekvens med akutbesök, sjukhusvård, läkemedelskostnader, sjukskrivning och vårdbehov. Astmasymtomen kan vara frekventa eller situationsberoende och förhindra normal social samvaro, sammankomster, arbete, träning, resor med mera. Oro och nedstämdhet är vanligt vid svår okontrollerad astma. Enligt Socialstyrelsen och dödsorsaksregistret avlider cirka 150 personer per år i astma där majoriteten är kvinnor över 75 år. TLV:s kliniska expert förväntar sig att en större andel hade icke-typ 2 astma när det rör sig om personer i högre ålder.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar i enlighet med TLV:s tidigare ärende (dnr 1733/2019) att patienter med svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots optimerad standardbehandling och oavsett biomarkörsnivåer har en hög sjukdomsburda och nedsatt livskvalitet genom återkommande exacerbationer. Sjukdomen kan vara långvarig medan risken att dö är låg. TLV bedömer därmed svårighetsgraden för sjukdomstillståndet som hög.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 3 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfallsmått (urval)
PATHWAY [12]	Fas IIb, randomiserad, dubbelblind	Underhållsbehandling med tillägg av placebo	550 patienter	Exacerbationer (AAER) FEV ₁ Astmakontroll (ACQ-6)
NAVIGATOR [11]	Fas III, randomiserad, dubbelblind	Underhållsbehandling med tillägg av placebo	1 061 patienter	Exacerbationer FEV ₁ Astmakontroll
SOURCE [13]	Fas III, randomiserad, dubbelblind	Underhållsbehandling med tillägg av placebo	150 patienter	Minskning i OCS-dos Exacerbationer FEV ₁ Astmakontroll
DESTINATION [14]	Fas III, randomiserad, dubbelblind	Underhållsbehandling med tillägg av placebo	951 patienter	Ogynnsamma medicinska händelser (AEs) Exacerbationer

AAER = årlig astmaexacerbationsfrekvens; ACQ = asthma control questionnaire; AE = adverse event; FEV₁ = forcerad expiratorisk volym under utandningens första sekund; OCS = perorala kortikosteroider

Metod

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade i sin helhet från produktresumén för Tezspire [2].

Effekten av tezepelumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier med parallella grupper (PATHWAY och NAVIGATOR) som pågick i 52 veckor och involverade totalt 1 609 patienter i åldern 12 år och äldre med svår astma. I fas-2 studien PATHWAY fick patienterna (18 år och äldre) behandling med tezepelumab 70 mg subkutant var fjärde vecka, tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka, tezepelumab 280 mg subkutant varannan vecka eller placebo. I fas-3 studien NAVIGATOR fick patienterna (vuxna och ungdomar 12 år och äldre) behandling med tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka eller placebo. I båda studierna inkluderades patienterna utan krav på nedre nivå av blodeosinofiler eller andra inflammatoriska biomarkörer (t.ex. FeNO eller IgE) vid baslinjen. Patienterna skulle ha haft två eller flera astmaexacerbationer som krävt oral eller systemisk kortikosteroidbehandling, eller en astmaexacerbation som resulterat i sjukhusinläggning under de senaste 12 månaderna.

I både PATHWAY och NAVIGATOR skulle patienterna ha ett ACQ-6-score (Asthma Control Questionnaire 6) på minst 1,5 vid screening samt nedsatt lungfunktion vid baslinjen (FEV₁ före bronkdilaterare under 80 % predikterad för vuxna och under 90 % predikterad för ungdomar). Patienterna skulle ha stått på regelbunden behandling med medel- eller högdos inhalerade kortikosteroider (ICS) och minst ytterligare en behandling för astmakontroll med eller utan perorala kortikosteroider (OCS). Patienterna fortsatte med bakgrundsbehandling för astma under pågående studieperiod.

Primärt effektmått för PATHWAY och NAVIGATOR var andelen svåra astmaexacerbationer mätt under 52 veckor. Svåra astmaexacerbationer definierades som förvärrad astma som krävt användning eller ökat behov av perorala eller systemiska kortikosteroider i minst tre dagar eller en enstaka depotinjektion av kortikosteroider, och/eller besök på akutmottagning som krävt användning av perorala eller systemiska kortikosteroider och/eller sjukhusinläggning.

SOURCE var en 48-veckors oral kortikosteroid (OCS) reduceringsstudie som inkluderade 150 patienter (18 år och äldre) med svår astma som behövde dagliga orala kortikosteroider. Det primära effektmåttet var den procentuella minskningen av OCS dos (uppdelat i tre kategorier) från baslinjen vid vecka 48 utan att tappa astmakontroll.

DESTINATION var en 2 år lång uppföljningsstudie med patienter (12-80 år) som har varit del av NAVIGATOR eller SOURCE studien. Patienter som tidigare randomiserades till tezepelumab stod kvar på behandlingen. Patienter som tidigare randomiserades till placebo slumpmässigt tilldelades 1:1 placebo eller tezepelumab. Primärt effektmått var den exponeringsjusterade incidensen för ogynnsamma medicinska händelser (biverkningar) och ett sekundärt effektmått var andelen svåra astmaexacerbationer mätt under 104 veckor.

Resultat

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade i sin helhet från produktresumén för Tezspire [2].

I både PATHWAY (0,93 vs. 2,10, $p < 0,001$) och NAVIGATOR (0,2 vs. 0,72, $p < 0,001$) hade patienterna som fick tezepelumab en signifikant minskning av den årliga frekvensen av svåra astmaexacerbationer jämfört med placebo. Det var också färre exacerbationer som krävde besök på akutmottagning och/eller sjukhusinläggning hos patienter som behandlades med tezepelumab jämfört med placebo. Frekvensen svåra astmaexacerbationer som krävde besök på akutmottagning och/eller sjukhusinläggning minskade, vid behandling med tezepelumab 210 mg sc var fjärde vecka, med 85 % respektive 79 % i PATHWAY och NAVIGATOR.

I NAVIGATOR uppvisade tezepelumab en minskning av frekvensen av svåra astmaexacerbationer oavsett blodeosinofilnivå, FeNO och allergisk status (bestämd genom en perenn luftallergenspecifikt IgE) vid baslinjen. Liknande resultat sågs i PATHWAY. I NAVIGATOR var minskningar i frekvensen av svåra astmaexacerbationer större med ökande blodeosinofilantal och FeNO-värden vid baslinjen (frekvenskvot = 0,79 [95 % KI: 0,48; 1,28] för patienter med både blodeosinofilantal vid baslinjen <150 celler/mikroliter och FeNO vid baslinjen <25 ppb; frekvenskvot = 0,30 [95 % KI: 0,23; 0,40] för patienter med både blodeosinofilantal vid baslinjen ≥150 celler/mikroliter och FeNO vid baslinjen ≥25 ppb).

På TLV:s begäran har företaget kommit in med kompletterande underlag som styrker behandlingseffekten för den mindre subgruppen med icke-typ 2 astma eftersom resultatet från NAVIGATOR studien inte är statistiskt signifikant. Enligt Bonini et al., 2020 [15] och TLV:s kliniska expert är den uppmätta minskningen med 21 procent i frekvensen av årliga astmaexacerbationer kliniskt betydelsefull. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gjorde bedömningen att studieresultaten pekar mot en effekt även i subgruppen med icke-typ 2 astma. Som beskrivit i tabell 1 utgör patienter med icke-typ 2 astma ungefär [-----] av hela patientpopulationen med svår okontrollerad astma. Företaget redovisar att effektfördelen för Tezspire jämfört mot enbart standardbehandling blir större ju fler exacerbationer patienten har (se tabell 3).

Tabell 4 Årliga astmaexacerbationsfrekvens (AAER) i respektive subpopulation med 2 eller fler, 3 eller fler och 4 eller fler exacerbationer inom patientgruppen med icke-typ 2 astma

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förändring av FEV₁ från baslinjen bedömdes som ett sekundärt effektmått i NAVIGATOR. Tezepelumab visade kliniskt betydelsefulla förbättringar av den genomsnittliga förändringen av FEV₁ från baslinjen. Förändring från baslinjen av ACQ-6, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire för åldern 12 år och äldre [AQLQ(S)+12] och genomsnittlig Asthma Symptom Diary (ASD)-score bedömdes som sekundära effektmått i NAVIGATOR. Förbättring av ACQ-6 och AQLQ(S)+12 sågs så tidigt som två veckor respektive fyra veckor efter administrering av tezepelumab och bibehölls till vecka 52 i båda studierna.

SOURCE studien kunde inte visa en signifikant förbättring i minskning av OCS underhållsdosen för tezepelumab jämfört med placebo i hela studiepopulationen. Kumulativa oddset att nå en kategori med högre procentuell minskning av OCS dosen vid vecka 48 var liknande i båda armar (oddskvot = 1,28 [95% KI: 0,69; 2,35]). För patienter med blodeosinofilantal vid baslinjen ≥ 150 celler/mikroliter var det kumulativa oddset att nå en OCS dosminskning högre vid behandling med tezepelumab jämfört med placebo (oddskvot = 2,58 [95% KI: 1,16; 5,75]).

Patienter i DESTINATION studien tålde tezepelumab bra under två år och tezepelumab uppvisade en minskning av frekvensen av svåra astmaexacerbationer med 58% (95% KI: 49–65) och 39% (95% KI: 4–62) i NAVIGATOR respektive SOURCE patienter under 104 veckor jämfört med placebo.

Biverkningar

Artralgi (3,8 %) och faryngit (4,1 %) är de vanligast rapporterade biverkningarna under behandling.

Enligt sammanslagna säkerhetsdata från PATHWAY och NAVIGATOR inträffade reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället) hos 3,8 % av patienterna som behandlades med tezepelumab 210 mg subkutan var fjärde vecka.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner, att resultaten från de två pivotala studierna PATHWAY och NAVIGATOR visar att patienterna som fick tezepelumab som tillägg till standardbehandling hade en statistiskt signifikant minskning av årliga astmaexacerbationer och förbättringar i lungfunktion (FEV₁) jämfört mot enbart standardbehandling.

Enligt EMA:s bedömning visar subgruppsresultat att tezepelumab ger behandlingseffekt oavsett blodeosinofilnivå, FeNO och allergisk status. Bäst behandlingseffekt jämfört mot enbart standardbehandling sågs hos patienter med samtida förhöjda nivåer av eosinofiler (≥ 150 celler/ μ l) och FeNO (≥ 25 ppb). Behandlingseffekten för patienter med icke-typ 2 astma, det vill säga låga nivåer eosinofiler (< 150 celler/ μ l) och FeNO (< 25 ppb), är inte statistiskt signifikant i NAVIGATOR studien men kliniskt betydelsefull enligt TLV:s kliniska expert och har godtagits av EMA.

Resultat från subgruppsanalyser inom icke-typ 2 astma antyder att Tezspire har störst effekt på patienter med fyra eller fler exacerbationer. Datan är förknippad med osäkerheter eftersom de grundas på väldigt få patienter.

Den OCS-reducerande studien, SOURCE, kunde inte visa att tilläggsbehandling med tezepelumab signifikant minskade dosen av perorala kortikosteroider jämfört med enbart standardbehandling.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Tezspire och kliniskt relevanta jämförelsealternativ har företaget inkommit med en nätverksmetaanalys (NMA) som studerar indirekta relativa skillnader i effekt mellan biologiska läkemedel vid svår astma.

I analysen har skillnader i effekt studerats mellan Tezspire (tezepelumab), Xolair (omalizumab), Nucala (mepolizumab), Cinquaero (reslizumab), Fasentra (benralizumab) och Dupixent (dupilumab).

En systematisk litteraturgenomgång utfördes för att identifiera relevanta studier till den indirekta analysen. Litteraturgenomgången följer PRISMA-rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser [16]. Studiernas kvalitet bedömdes med hjälp av en checklista för kvantitativa interventionsstudier som publicerades av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [17]. De identifierade studierna skiljde mycket i metodik, patientpopulationer, effektmått och studiedesign för att genomföra en justerad indirekt jämförelse. Subsekventa NMA gjordes i stället för att bedöma jämförbar effekt för de biologiska läkemedlen mot en gemensam placeboarm.

Fem relevanta effektmått utvärderades i de indirekta jämförelserna:

- Minskning av den årliga astmaexacerbationsfrekvensen (AAER)
- Minskning av årliga astmaexacerbationer som leder till sjukhusinläggning
- Förändring från baslinjen av astmakontroll (ACQ score)
- Förändring från baslinjen av forcerad expiratorisk volym under utandningens första sekund (FEV₁) innan bronkodilator (BD)-användning
- Förändring från baslinjen av OCS dos genom fördefinierade, ömsesidigt uteslutande dosminskningskategorier (50%, 75% och 90%)

För varje effektmått utfördes det en bayesiansk NMA. Referensbehandling är placebo eftersom de flesta studier som ingår i den indirekta jämförelsen var placebo-kontrollerade. Både fixed-effect och random-effects modeller övervägdes för NMA vid varje effektmått.

För att utreda för studieheterogenitet och för att fokusera på viktiga kliniskt relevanta subpopulationer genomfördes flera subgruppsanalyser på bland annat blodeosinoflnivåer, FeNO eller diagnos för allergisk astma.

Resultaten från NMA visar att det inte finns en statistiskt signifikant skillnad mellan Tezpire och Xolair respektive Nucala i något av de utvärderade effektmått. Resultat som är relevanta för utredningen redovisas i tabell 4.

Tabell 5 Parvis jämförelse från nätverksmetanalysen mellan tezepelumab och för utredningen relevanta biologiska astmaläkemedel

	Utfallstyp	Komparator (referensbehandling)	
		Xolair	Nucala
Minskning av AAER	RR (95% CrI); <1 favoriserar tezepelumab	0,60 (0,35 - 1,01)	0,82 (0,43 - 1,49)
Minskning av AAER – subgruppsanalys allergisk astma	RR (95% CrI); <1 favoriserar tezepelumab	0,61 (0,20 - 1,65)	NA
Minskning av AAER som leder till hospitalisering	RR (95% CrI); <1 favoriserar tezepelumab	0,40 (0,10 - 1,55)	0,54 (0,13 - 2,00)
ACQ score	LS Mean skillnad i CfB (95% CrI); >0 favoriserar tezepelumab	-0,16 (-0,50 - 0,19)	-0,10 (-0,44 - 0,24)
pre-BD FEV1 (liter)	LS Mean skillnad i CfB (95% CrI); >0 favoriserar tezepelumab	0,09 (-0,01 - 0,17)	0,02 (-0,07 - 0,12)
OCS dosminskning med ≥50%	OR (95% CrI); >1 favoriserar tezepelumab	NA	0,54 (0,20 – 1,47)

AAER = årlig astmaexacerbationsfrekvens; ACQ = asthma control questionnaire; BD = bronkodilator; CfB = change från baseline (förändring från baslinjen); CrI = credible interval (trovärdighetsintervall); FEV1 = forcerad expiratorisk volym under utandningens första sekund; LS Mean = least-square mean (minstakvadratmetoden); NA = not available (icke-tillgängligt); OCS = peroral kortikosteroider; OR = oddskvot; RR = relativ risk

TLV:s bedömning: Även om indirekta jämförelser generellt har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier, då de är förenade med stor osäkerhet, bedömer TLV att det är rimligt att baserat på företagens NMA utgå från jämförbar effekt mellan Tezpire och Nucala respektive mellan Tezpire och Xolair för de aktuella patientpopulationerna. Detta då det inte finns någon tydlig evidens som talar för att något av läkemedlen skulle vara bättre än det andra.

2 Hälsoekonomi

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter med typ 2 astma med förhöjda EOS och FeNO, patienter på underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS), svår allergisk astma samt patienter med icke-typ 2 astma, mer specifikt patienter utan förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år.

Företaget har därför inkommit med följande hälsoekonomiska jämförelser:

1. Förhöjda EOS och FeNO
 - a. *Standardbehandling (SOC)+Tezspire* jämfört med *SOC+Nucala*
2. Patienter på underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS)
 - a. *SOC+Tezspire* jämfört med *SOC+Nucala*
3. Allergisk astma.
 - a. *SOC+Tezspire* jämfört med *SOC+Xolair*
4. Patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)
 - a. *SOC+ Tezspire (- OCS)* jämfört med *SOC (-OCS)*

Samtliga patienter i jämförelserna administreras standardbehandling (SOC). SOC definieras i behandlingsstart som optimerad bakgrundsbehandling med inhalerade kortikosteroider (ICS) i kombination med ytterligare läkemedel för underhållsbehandling. Företaget hävdar jämförbar effekt mellan Tezspire och Nucala och därav baseras den hälsoekonomiska analysen för typ två astma patienter med förhöjda EOS och FeNO eller patienter på underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS) på en kostnadsjämförelse mellan Tezspire i jämförelse med Nucala. TLV har bedömt att evidensen är otillräcklig för att konstatera att Tezspire leder till en OCS-minskning i patientgruppen på underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS) med grund i företagets SOURCE-studie. Där av redovisas inte den jämförelsen närmare i detta underlag.

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser baserat på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Tezspire som tillägg till standardbehandling i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling för patienter med icke typ två astma samt i jämförelse med Xolair för typ två astma patienter med allergisk astma. Företaget definierar standardbehandling i modellen som hög dos av inhalationssteroider (ICS) plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling bestående av den trippelfasta kombinationens behandlingen Trimbrow (ICS, LABA,LAMA). I jämförelse med Xolair antar företaget en effektskillnad i jämförelse med Tezspire under ett år i likhet med underlaget för beslut (1733/2019) för Dupixent.

Den analyserade patientpopulationen för icke typ två astma begränsas till patienter med icke-typ 2 astma med 4 eller fler årliga astmaexacerbationer med och utan underhålls-OCS-användning [-----], Den hälsoekonomiska analysen baseras på data från studierna NAVIGATOR och SOURCE [11]. Patienternas genomsnittliga ålder är [-----] år vid baslinje och patientpopulationen består till [-----] av män. Astma är en kronisk sjukdom och företaget har därför antagit ett livstidsperspektiv i sin hälsoekonomiska analys genom att applicera en tidshorisont på 50 år. Populationen i kostnadseffektivitetsmodellen är patienter med EOS <150/μL och FeNO <25ppb med högdos ICS och med 4 eller fler exacerbationer föregående år. Denna population representerar [-----] av hela ITT-populationen i NAVIGATOR-studien.

Företagets hälsoekonomiska modell består av [-----]. Patienter går in i Markov-modellen antingen på behandling med Tezspire eller standardbehandling. En

modellcykel motsvarar [-----] och under denna period kan patienten antingen stanna i samma hälsostadie eller förflyttas till ett annat. Individer som erhåller Tezspire modelleras en lägre sannolikhet att drabbas av en allvarlig exacerbation och befinner sig i högre utsträckning inom hälsotillsåndet kontrollerad astma. Modellen utgår från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent.

Patienter går in i Markov-modellen i ett [-----], definierat av [-----]. Patienterna kan sedan övergå mellan ett [-----] definierat som en [-----], alternativt hälsotillstånd [-----]. Markov-modellen illustreras i figur 2 nedan. Gränsen mellan en [-----] astma definieras av företaget som en [-----]. Enligt företaget är det definitionen av [-----] som används i tidigare kostnadseffektivitetsmodeller för svår astma.

Figur 2 Illustration av företagets hälsoekonomiska modell

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

1 & 2. SOC+Tezspire jämfört med SOC+Nucala

TLV bedömer att Tezspire har jämförbar effekt med Nucala. TLV:s utredning utgörs därav enbart av en kostnadsjämförelse mellan Tezspire och Nucala. Det ansökta priset (AUP) för Tezspire är i samma nivå som AUP för Nucala. TLV antar samma grad av självadministrering för både Nucala och Tezspire (samtliga patienter antas själva administrera Nucala respektive Tezspire), båda behandlingarna administreras var fjärde vecka. Sedan 2019 (dnr 1983/2019) finns en ny beredningsform av Nucala inom läkemedelsförmånerna som kan administreras av patienterna själva.

3. SOC+Tezspire jämfört med SOC+Xolair

TLV bedömer att Tezspire har jämförbar effekt med Xolair, TLV:s utredning utgörs därav enbart av en kostnadsjämförelse mellan Tezspire och Xolair och företagets modell beskrivs inte närmre i detta underlag. Kostnadsjämförelsen påverkas till stor del av val av genomsnittlig dos av Xolair för patienter med svår astma över 12 år. TLV:s metod för att beräkna den genomsnittliga månatliga dosen beskrivs i närmre detalj under avsnitt 2.2.1 *Kostnader för läkemedlet*.

4. SOC+ Tezspire (- OCS) jämfört med SOC (-OCS)

Modellen som fortsättningsvis beskrivs i detta underlag är företagets modell där Tezspire analyseras i jämförelse med standardbehandling för patientgruppen med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år) .

Data för subgruppen med icke-typ 2 astma har av företaget indelats i tre undersubgrupper utifrån exacerbationsfrekvens per år. Undergrupperna är patienter med två eller fler exacerbationer, tre eller fler exacerbationer samt fyra eller fler exacerbationer föregående år. Företaget har enbart ansökt om subvention för patientgruppen med icke-typ 2 astma med fyra eller fler exacerbationer föregående år, vilket är den undersubgrupp som uppvisat numeriskt bäst resultat. TLV:s bedömning är att företagets analys är förknippad med stora osäkerheter då resultatet från studierna är baserat på ett litet patienturval med stor spridning i uppmätta resultat. TLV anser att skillnaden i resultat i undersubgrupperna utgörs av osäkra skillnader som kan uppstå till följd av slumpmässiga studieresultat och är inte ett statistiskt säkerställt förhållande grupperna emellan.

För att undersöka hur en effektjustering påverkar resultatet vid icke typ 2-astma applicera TLV därför övergångssannolikheter från undersubgrupper patienter med tre eller fler exacerbationer alternativt två eller fler exacerbationer föregående år, i vilka sämre effekt uppvisats. Scenarioanalyserna där effektjusteringar görs är därmed grundade i företagets uppvisade resultat i studien NAVIGATOR för patienter inom subgruppen icke typ 2-astma. Justeringen av effekt påverkar sannolikheten att drabbas av en exacerbation, distributionen av de olika exacerbationstyperna d.v.s förändring i sannolikheten att drabbas av de olika typerna av exacerbation samt durationen av de olika exacerbationstyperna, då skillnad i dessa parametrar finns mellan undersubgrupper. Modellen är väldigt känslig för förändring av dessa övergångssannolikheter som påverkar behandlingsarmarnas modellerade kontroll av astma.

Eftersom astma är ett kroniskt tillstånd bedömer TLV att det är passande att anta ett livstidsperspektiv i vilka alla relevanta hälsoeffekter och kostnader fångas. Men uppföljningstiden i de kliniska studierna är begränsad i förhållande till den livstidshorisont som antas i beräkningarna. Det är bland annat därför svårt att bedöma hur väl företagets hälsoekonomiska modell återspeglar sjukdomsförloppet med och utan behandling med Tezspire över hela tidshorisonten.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen reflekterar sjukdomsförloppet för astmatiska patientgrupper väl utifrån dess konstruktion.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys innefattar stora osäkerheter avseende företagets analys för patientgruppen patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år). Mot bakgrund av detta presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser i vilka olika parametrar varierar.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten som används i modellen är astmakontroll (kontrollerad och okontrollerad) och svår exacerbation (försämringsperiod i lungfunktion).

Företaget använder huvudsakligen data från de pivotala studierna NAVIGATOR, PATHWAY samt SOURCE för att ta fram övergångssannolikheter som syftar till att återspegla patienternas sjukdomsförlopp. Studielängden var 69-70 veckor och inkluderar 1 061 patienter med svår astma. Studien omfattar en 5-6 veckors screeningperiod, en 52-veckors behandlingsperiod och en 12-veckors uppföljningsperiod efter behandling. Det primära utfallet var årlig exacerbationsfrekvens som uppmättes efter behandlingsperioden (52 veckor).

I modellen inkluderas en behandlingseffekt på sannolikheten att [-----]. Det medicinska effektmåttet som i huvudsak driver modellen är risken för en exacerbation (allvarlig exacerbation). Vidare antar företaget en mer gynnsam biverkningsprofil över tid för patienter som erhåller Tezspire till följd av en minskad dos av glukokortikoider. Patienterna får en minskad sannolikhet för [-----].

Övergångssannolikheter för behandlingsarmarna Tezspire respektive standardbehandling baseras på uppmätt resultat i de kliniska prövningarna (NAVIGATOR + SOURCE) för den specifika subpopulationen patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år). [-----]

Övergångssannolikheterna beräknas utifrån studerade förflyttningar mellan de olika hälsotillstånden. Om exempelvis patienterna i Tezspire-armen i studien bedömts ha en [-----] under studieperioden men har bedömts förflyttat sig från en kontrollerad astma till en okontrollerad astma vid 4 mät tillfällen under studieperioden, var övergångssannolikheten [-----]. Beräknade övergångssannolikheter i företagets grundscenario utgår därmed enbart från subpopulationen patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer) uppmätta studieresultat.

2.1.2 Exacerbationer

Företaget antar i sina beräkningar att behandling med Tezspire minskar risken för allvarliga exacerbationer relativt till standardbehandling, samt att Tezspire leder till en lägre frekvens av allvarliga exacerbationer som kräver akutbesök eller hospitalisering, utan leder i större utsträckning till allvarliga exacerbationer som kan behandlas med ett temporärt tillägg av OCS-behandling. Allvarliga exacerbationer antas medföra både ökade kostnader och försämrad hälsorelaterad livskvalitet.

Den hälsoekonomiska modellen beaktar endast allvarliga exacerbationer, medans måttliga exacerbationer inte är inkluderade som ett eget hälsostadium. Måttliga exacerbationer kan definieras som patienter som upplever en försämring av sin astma som kräver en tillfällig ökning av sina läkemedel. Företagets kliniska experter bedömer att måttliga exacerbationer anses kliniskt likvärdiga med hälsotillståndet [-----]. För varje gång en patient drabbas av en svår exacerbation tillämpas en fördelning av allvarlig exacerbationstyper (se tabell 5). Modellen inkluderar [-----]

-----] Fördelningen bestämmer antalet patienter i varje cykel inom exacerbationstillståndet som upplever respektive typ av allvarlig exacerbation vilket påverkar den hälsorelaterade livskvalitetsvinsten och kostnaderna. Exacerbationsfördelningen för Tezspire och SoC baseras på resultatet från NAVIGATOR-studien. Patienter kan uppleva allvarliga exacerbationer antingen via hälsotillståndet kontrollerad astma eller okontrollerad astma. I modellen är exacerbationsfördelningarna stratifierade efter OCS-användning (dvs med eller utan OCS), [----] av kohorterna i respektive behandlingsarm erhåller OCS som underhållsbehandling.

Tabell 6 Exacerbationsdistribution Tezspire vs Standardbehandling (ICS+LABA), patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)

Patientgrupp	Tezspire (medelvärde)	Standardbehandling (medelvärde)
[-----]		
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]		
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]		
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]		
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]

TLV:s diskussion

Exacerbationsdistributionen avgör vilken typ av exacerbation behandlingsarmarna upplever vid en förflyttning till något av hälsostadierna [-----]. Exacerbationsdistributionen är känslig för förändringar då de olika exacerbationerna är behäftad med olika livskvalitetsförsluster samt kostnader. I företagets grundscenario upplever behandlingsarmen som erhåller Tezspire i [-----]. TLV testar känsligheten av ovanstående exacerbationsdistribution i olika scenarioanalyser via applicering av studieresultatet från gruppen med 3 eller fler exacerbationer per år, med motivering att distributionen beskriven i tabell 5 baseras på enbart de [---] individer med icke typ två astma med 4 eller fler exacerbationer inom NAVIGATOR studien och är därmed behäftad med stor osäkerhet.

TLV:s bedömning: Exacerbationsdistributionen anses mycket osäker och påverkar resultatet i företagetsgrundscenario i hög utsträckning. I TLV:s scenarioanalyser testas olika exacerbationsdistributioner baserat på resultatet från NAVIGATOR avseende icke typ 2 astmatiker med tre alternativt två eller fler exacerbationer per år.

Företaget antar att det efter RCT-studieperioden finns en ökad sannolikhet för allvarliga exacerbationer både för patienter på biologisk terapi och standardbehandling. Motiveringen för detta antagande är att patienter i en RCT-studie kan få bättre resultat än patienter i rutinpraxis på grund av regelbunden specialistuppföljning, optimerad vård och förbättrad följsamhet. Företaget anser därav att den uppmätta exacerbationsfrekvensen i NAVIGATOR-studien inte kan extrapoleras rakt av över tid, utan behöver förändras efter behandlingsperioden på 52 veckor inom RCT:en.

På grund av detta argument har företaget inkluderat en exacerbationsmultiplikator i den hälsoekonomiska modellen efter vecka 52. För hela [-----] i NAVIGATOR är exacerbationsmultiplikatorn baserad på [-----], se tabell 6 nedan.

Exacerbationsmultiplikatorn för allvarliga exacerbationer påverkar endast övergångssannolikheten från [-----] hälsostadierna till ett [-----], d.v.s. multiplikatorn ändrar inte sannolikheten för att patienter förblir i exacerbationstillståndet över tid.

Företaget inkluderingen av en exacerbationsmultiplikator motiveras med att vald metod inkluderats i både NICE:s (NICE TA751) och TLV:s bedömning av Dupixent (dnr 1733/2019).

Tabell 7 Exacerbations multiplikator som används i den hälsoekonomiska modellen

Patientgrupp	AAER 12 mån innan NAVIGATOR	AAER efter NAVIGATOR	Exacerbations multipliserare
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]

* årlig exacerbations frekvens = AAER

TLV:s diskussion

Exacerbationsmultiplikatorn bedöms vara behäftad med en stor osäkerhet, eftersom exacerbationsmultiplikatorn leder till en ökad skillnad i den årliga exacerbationsfrekvensen över tid mellan behandlingsalternativen samt en förändring i exacebationsdistributionen. TLV finner inte motiveringen till en inkluderad exacerbationsmultiplikator tillräcklig. Eftersom motiveringen att patienter i en RCT-studie kan få bättre resultat än patienter i rutinpraxis på grund av regelbunden specialistuppföljning, optimerad vård och förbättrad följsamhet generellt går att tillämpa inom flera terapi områden och är inget specifikt som bör tillämpas inom terapi området astma.

TLV:s bedömning: TLV anser att en exacerbationsmultiplikator som ska fånga den ökade risken att en patient drabbas av allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden i NAVIGATOR-studien inte kan accepteras eftersom TLV bedömer att metoden bygger på ett osäkert antagande som leder till att Tezspires effekt överskattas över tid.

Biverkningar till följd av OCS användning

Biverkningar till följd av OCS användning påverkar både hälsorelaterad livskvalitet samt kostnader i modellen. Sannolikheten att uppnå biverkningar till följd av OCS användning baseras på data från en retrospektiv kohortstudie beställd av AstraZeneca med hjälp av Optimum Patient Care Research Database (OPCRD) och databasen Clinical Practice Research Datalink (CPRD) med målet att mäta prevalensen/incidensen av [-----].

TLV:s diskussion

TLV bedömer att Tezspire inte har visat en bättre effekt på OCS dosminskning jämfört med placebo baserat på studieresultatet i SOURCE-studien. TLV godtar inte post-hoc analysen som grund till påvisad dosminskning av OCS, då metoden bedöms osäker. TLV godtar därmed inte en dosminskningsfördel i modellen till fördel Tezspire. Företaget applicerar ingen OCS-minsk-

ning i sitt grundscenario utan sannolikheten att uppnå biverkningar till följd av OCS användning baseras på den angivna andelen i respektive behandlingsarm som står på en underhållsbehandling av OCS vid modellens start.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget sannolikt överestimerar skillnaden i biverkningar mellan behandlingsarmen som får Tezspire vs SoC eftersom Tezspire inte har visat en bättre effekt på OCS dosminskning jämfört med placebo i SOURCE-studien.

TLV inkluderar ingen skillnad i dosminskning mellan behandlingsarmarna i sina scenarioanalyser och därmed inga skillnader mellan behandlingsarmarna avseende ökad sannolikhet till biverkning till följd av OCS användning.

Behandlingsstopp

Modellen tar hänsyn till två typer av behandlingsstopp, [-----], se tabell 7. [-----] applicerade i modellen baseras på data från NAVIGATOR-studien[11]. Sannolikheten att ett behandlingsstopp inträffar modelleras varje cykel genom hela tidshorisonten utan variation över tid. Estimatet baseras på enbart på en mätpunkt vecka 52 i NAVIGATOR-studien [-----]. Företaget hänvisar till att metoden är i linje med TLV:s bedömning av Dupixent (1733/2019). Behandlingsstopp modelleras enbart för patienter som står på Tezspire i modellen, då patienter inte kan sluta behandlas med standardbehandling.

Tabell 8 Sannolikhet för behandlingsavbrott

Avbrotts typ		Medel	SE	Ref
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

*Sannolikhet att uppleva avsaknad av effekt enligt NAVIGATOR-studien

Mortalitet

För att uppskatta bakgrundsmortalitet tillämpas generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker baserade på SCB:s livslängdstabeller. Bakgrundsmortaliteten baseras på den genomsnittliga mortalitetsrisken mellan 2015 och 2019.

Därefter justerar företaget bakgrundsmortaliteten med hänsyn till åtgärd vid en svår exacerbation d.v.s tillfällig OCS behandling, akutvård eller hospitalisering. Astma relaterad död till följd av svåra exacerbationer beräknades baserat på data från Roberts et al., 2013 [18], Watson et al., 2007 [19], samt data från National Review for Asthma Deaths (NRAD), 2017 [20]. Tabell 8 nedan visar den beräknade förhöjda risken att dö inom hälsostadiet okontrollerad exacerbation

Tabell 9 Förhöjd mortalitetsrisk baserat på typ av allvarlig exacerbation

Ålder	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

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

Den förhöjda mortalitetsrisken till följd av svår astma inkorporeras därmed enbart via exacerbations hälsostadiet. För exacerbationer som kräver inläggning på sjukhus baseras data på Watson et al [19], kombinerat med Roberts et al [18], och för exacerbationer som leder till en tillfällig användning av OCS samt vid akutvårdsbesök används data från Watson et al [19] kombinerat med viss data från NRAD (Royal college of physicians 2017) [20].

TLV:s diskussion

Företagets inkorporering av förhöjd mortalitet till följd av svåra exacerbationer är förknippat med viss osäkerhet eftersom antagandet har en stor påverkan på den förväntade vinsten överlevnad till fördel för Tezspire som inte har uppvisats i de kliniska studierna. Evidensen påvisar att Tezspire reducerar den årliga exacerbationsfrekvensen men ingen evidens påvisar även att Tezspire reducerar risken att dö till följd av svåra exacerbationer långsiktigt. Risk finns därmed att modellen överestimerar antalet individer som dör till följd av en svår exacerbation.

Mortalitetsriskerna är trunkerade över stora åldersgrupper exempelvis indelningarna 45 år och över samt 65 år och över där det antagligen är stor skillnad inom grupperna avseende mortalitetsrisk till följd av exacerbationer. Där utöver är mortalitetsrisken för åldersgruppen [----] vid en exacerbation som leder till hospitalisering väldigt känslig för justering vid samtidig applicering av ingående data för subgruppen med tre eller fler exacerbationer per år.

Astmarelaterad mortalitet är ofta en drivande parameter i hälsoekonomiska astma modeller vilket TLV bedömer även vara fallet i företagets inskickade hälsoekonomiska analys. TLV bedömer dock att applicerade mortalitetsriskerna baserat på data från Roberts et al., 2013 [17], Watson et al., 2007 [18], samt data från National Review for Asthma Deaths (NRAD), 2017[19] i företagets hälsoekonomiska analys är i linje med vad TLV accepterat i tidigare ärenden. TLV justerar dock mortalitetsrisken för åldersgruppen [----] år vid en exacerbation som leder till hospitalisering i scenarioanalyser för att uppvisa parameterns känslighet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antagandet om mortalitetsrisken i företagets hälsoekonomiska analys är i linje med tidigare ärenden. TLV justerar dock motralitetsrisken i scenarioanalyser eftersom mortalitet är en drivande parameter i den hälsoekonomiska analysen.

2.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

I NAVIGATOR-studien och SOURCE-studien samlades data över patienternas livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Företaget har omvandlat sina EQ-5D5L-data till EQ-5D-3L-data med hjälp av metoden utvecklad av Van Hout et al [21] och transformerat data till nyttovikter baserat på den brittiska tariffen. Varje hälsostadium är förknippad med en förväntad livskvalitet-svikt enligt tabell 9 nedan.

Tabell 10 Livskvalitetsförsämring i jämförelse med baslinje applicerade i företagets modell (kontrollerad astma), per hälsotillstånd eller händelse.

Hälsostadium	Nytta	Ref
--------------	-------	-----

[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsförluster till följd av exacerbation		
[-----]	-0,100	Lloyd et al.
[-----]	-0,100	Lloyd et al.
[-----]	-0,200	Lloyd et al.
[-----]	-0,100	Lloyd et al.
[-----]	-0,100	Lloyd et al.
[-----]	-0,200	Lloyd et al.

Resultatet från studierna NAVIGATOR och SOURCE viktades baserat på ålder för att möjliggöra justering för patienternas medelålder i modellen och förändring av ålder och hälsorelaterad livskvalitet över tid. Åldersjusteringen implementeras för att återspegla den hälsorelaterade livskvalitetsvikten över tid för patienter med svår astma i förhållande till patients svar på behandling. De åldersspecifika livskvalitetsvikterna justerades i enlighet med TLV:s allmänna råd.

Livskvalitetsförlusten uppmätt i Lloyd et al. [22] har enligt företaget applicerats i tidigare utvärderingar av TLV: Dupixent (1733/2019) [23], Cinquaero (666/2016) [24], och i NoMA utvärderingarna: Nucala 2018 (18/02297) [25], Cinquaero 2017 (2017-04051) [26] samt NICE utvärderingarna: Dupixent 2021(TA 751) [27], Fasenra 2019(TA 565) [28].

TLV:s bedömning: TLV har varierat livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser som visar att dessa inte har någon större påverkan på TLV:s grundscenario. Livskvalitetsvikterna är i nivå med de vikter som accepterats i tidigare ärenden för motsvarande hälsotillstånd. Därmed bedömer TLV att de applicerade livskvalitetsvikterna är rimliga.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Tezpire är 9 754,42 kronor (AUP) för en förpackning innehållande en fylld spruta med 210 mg injektionsvätska, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på 126 807,46 kronor.

Vid beräkning av läkemedelskostnader i den hälsoekonomiska modellen utgår företaget från att Tezpire administreras en gång var fjärde vecka till en kostnad av 9 754,42 kronor i enlighet med produktresumén.

Tabell 11 företagets uppskattning av läkemedelskostnader

Läkemedel	Förpackningsstorlek (antal)	Styrka	Pris (AUP)	Kostnad per dag	Kostnad per månad (1 injektion var 4 vecka)	Kostnad per år
Tezpire	1	210 mg	9 754,42 kr	348,37 kr	9 754,42 kr	126 807,46 kr
Nucala	1	100 mg	9 754,42 kr	348,37 kr	9 754,42 kr	126 807,46 kr
Xolair	1	150 mg	3 419,27 kr	366,35 kr	9 368,79 kr *	133 351,53 kr

*genomsnittlig dos per månad 450 mg, (3419,27/150)*411 mg

Företagets uppskattning av läkemedelskostnad för Xolair

Enligt produktresumén för Xolair baseras dosering av läkemedlet på IgE6 (IE /ml) nivå uppmätt före behandlingsstart och kroppsvikt. Företaget har beräknat kostnaden för Xolair baserat på den genomsnittliga månatliga dosen av Xolair (411 mg), som TLV presenterade i Dupixent (dnr 1733/2019) baserat på data ifrån Socialstyrelsens läkemedelsregister.

TLV:s diskussion

Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Xolair är osäker. Anledningen till osäkerheterna är att Xolair till skillnad från övriga jämförelsealternativ doseras baserat på kroppsvikt och nivåer av IgE. TLV har uppdaterat sitt tidigare uttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister gällande dosering av Xolair. Alla individer med första uthämtning av Xolair under 2017 eller senare inkluderades i populationen. Individer med >180 dagar mellan två separata expedieringar av Xolair exkluderades. Doseringen (mg/dag) under behandlingen definierades som summan av totala dosen som expedierats till en patient dividerat med totala behandlingsperioden. Behandlingsperioden definierades som dagarna mellan första och sista expediering där sista expediering antogs räcka ytterligare 30 dagar.

Xolair används vid flera indikationer så som kronisk rinosinuit med näspolyper samt vid behandling av kronisk spontan urtikaria med andra genomsnittliga doseringsnivåer än vid svår allergisk astma, där Xolair även har indikation till barn (från 6 till <12 års ålder) vid svår allergisk astma. Analyserad dosnivå av Xolair utgår enbart från data relaterad till patienter med svår allergisk astma över åldern 12 år. Definitionen av en svår astmatiker baseras på kontinuerliga uttag av ICS samt ytterligare ett tillägg av underhållsbehandling i form av adrenergika (LABA).

En patient som fått ICS behandling definierades genom att individen haft minst en expediering av läkemedel med ATC-kod R03BA01, R03BA02, R03BA08, R03BA09, R03BA07 eller R03BA05 inom 365 dagar före expediering av första förpackning Xolair. På samma sätt definierades LABA behandling som någon expediering av ATC R03AC12, R03AC13, R03AC18, R03AC19, R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11, R03AK14, R03AL03, R03AL04, R03AL05, R03AL06, R03AL07, R03AL08, R03AL09, R03AL11 eller R03AL12 inom 365 dagar från första Xolair-expediering.

På samma sätt definierades olika typer av fasta LABA och ICS kombinationsbehandlingar. Definition av dessa var R03AK06, R03AK06, R03AK06, R03AK06, R03AK06, R03AK06, R03AK07, R03AK07, R03AK07, R03AK07, R03AK08, R03AK08, R03AK10, R03AK11, R03AK14

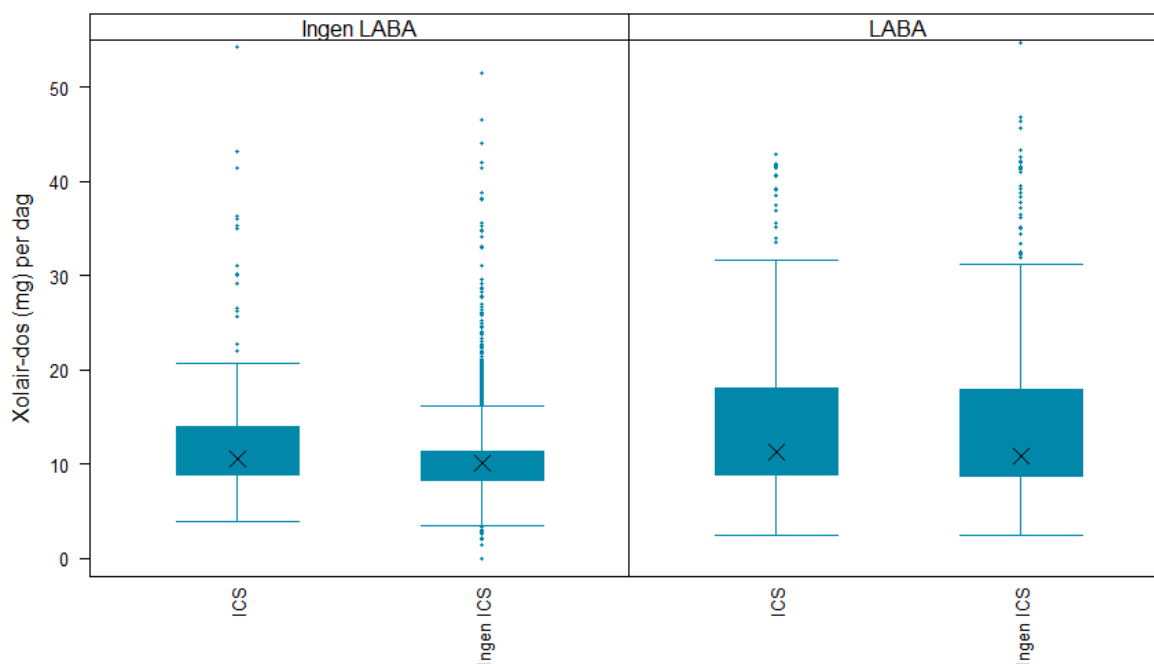
Tabell 12 Analysresultat av daglig dos Xolair vid samtidig underhållsbehandling med ICS och LABA baserat på läkemedelsregistret.

Läkemedel	Median	Medel	Månatlig dos mg
ICS och LABA i kombination	11,2	15,0	450 mg (15*30)
ICS och LABA i fast kombination	11,0	14,6	438 mg (14,6*30)

⁶ IgE = Immunoglobulin E

Figur 3 Spridning i daglig dygnsdos av Xolair

Daglig dos Xolair för individer med eller utan ICS året innan första Xolair dos



TLV:s bedömning: TLV har gjort en analys av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister som justerats för ålder, kontinuerlig astmabehandling med ICS och LABA (för att enbart inkludera astma patienter i underlaget, eftersom Xolair har flera indikationer), och som står på kontinuerlig användning av Xolair för att exkludera säsongsbetingad användning av Xolair. Resultatet blir en genomsnittliga dosering per månad på 438 mg för fasta kombinationer av ICS och LABA och 450 mg baserat på en kombinerad behandling. Tröskelvärdet för att Tezspire ska anses ha en lägre kostnad än Xolair per månad och år är en månatlig dos på 428 mg för Xolair.

Standardbehandlingen antas bestå av hög dos inhalationssterioider (ICS) plus en kombinationsbehandling av adrenergika (LABA) och antikolinergika (LAMA). Kostnaden för standardbehandling baseras på Trimbrow, en trippelfast kombination av ICS+LABA+LAMA. Kostnaden uppgår till 1 712, 93 kronor för en förpackning med 360 doser. Företagets motivering till val av läkemedel som utgör standardbehandling motiveras med att Trimbrow är den mest använda trippelfasta kombinationsbehandlingen i Sverige och kostnaden understiger alternativet att behandla med kombinationsbehandling av ICS/LABA och separat addera inhalator LAMA. För OCS behandling beräknades kostnaden på Prednisolon (Orifarm) med en kostnad på 112,6 kr AUP per 100 tabletter á 5 mg (4,4 kr per mg). Läkemedelskostnader för standardbehandling antas vara desamma i båda behandlingsarmarna.

Tabell 13 Kostnad per månad standardbehandling

Läkemedel	Dosering	Kostnad per månad (AUP)	Kostnad per år
Trimbrow	Hög dos, två doser två gånger per dag	571,32 kr	7 427,16 kr

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Det förväntade resursutnyttjandet per vecka i respektive hälsotillstånd baseras på studien Wilsson et al [29], som redovisas i tabell 13. Enhetskostnaden per utnyttjad resurs beskrivs i tabell 14 och utgår ifrån enhetskostnaden redovisad i Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022.

Vid en [-----] krävs minst vårdresurser och behovet ökar ifall patienter övergår till en [-----] samt ifall patienten modelleras uppleva ett tillfälligt försämrat tillstånd i form av en [-----]. Patienter modelleras kunna uppleva [-----]förknippade med olika kostnader. Vid en övergång till antingen hälsostadiet [-----] fördelas kohorten baserat på tidigare beskrivna exacerbationsdistributionen i avsnitt 2.1.2 *Exacerbationer*. När en patient upplever en OCS exacerbation multipliceras kostnaden (se tabell 14) med frekvensen av resursutnyttjande under hela exacerbationsens duration. Enligt företagets grundscenario har behandlingsarmen som får Tezspire en kortare duration av exacerbationer generellt. Vid en exacerbation som kräver [-----]. Vid en exacerbation som kräver [-----], samt en ökad resursutnyttning enlighet med tabell 14 under hela exacerbationens duration. Durationen beräknas vara längre vid en exacerbation som kräver [-----].

Tabell 14 Frekvenser för användning av sjukvårdsresurser per vecka

Parameter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Allmänläkare [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Allmänläkare [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjuksköterske besök [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjuksköterske besök [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Lung specialist [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Spirometri [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Influens vaccin [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ambulans transport	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 15 Sjukvårds resursutnyttjande enhetskostnader, kronor

Parameter	Kostnad	Ref
Allmänläkare (primärvården)	1 784	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Allmänläkare (hembesök)	1 784	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Sjuksköterska (primärvård)	727	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Sjuksköterska (i hemmet)	727	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Lung specialist (primärvård)	2 309	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Spirometri	859	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Influensa vaccin	1 532	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Ambulans transport	1 800	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022

Akutvårds besök	4 162	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022
Slutenvårds besök	37 641	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2022

TLV:s diskussion

TLV bedömer att Wilsson et al överestimerar resursförbrukningen utifrån en svensk kontext då den totala resursförbrukningen under hela durationen av en exacerbation är högre än vid tidigare utredningar inom samma patientpopulation. Eftersom Wilsson et al inkluderar allmänläkarbesök på vårdcentral och i hemmet samtidigt som patienten utnyttjar resurser hos lungläkare inom samma exacerbations episod. TLV bedömer att hembesök inte utförs i den utsträckningen som företaget antas och inte till samma kostnad som ett ordinarie besök. TLV presenterar inga scenarioanalyser då resursförbrukningen minskar eftersom det har liten inverkan på det totala resultatet.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att Wilsson et al överestimerar resursförbrukningen utifrån en svensk kontext då den totala resursförbrukningen under hela durationen av en exacerbation är högre än vid tidigare utredningar inom samma patientpopulation.

3 Resultat

Företaget har kommit in med en analys för respektive fenotypindelning och val av jämförelsealternativ.

1. Förhöjda EOS och FeNO
 - a. *SOC+Tezspire* jämfört med *SOC+Nucala*

Företagets ansökta AUP för Tezspire är prissatt till samma pris som Nucala och därmed är användningen kostnadsneutral för patienter med förhöjda biomarkörer (EOS och FeNO).

2. Allergisk astma.
 - a. *SOC+Tezspire* jämfört med *SOC+Xolair*

I företagets grundscenario avseende patienter med allergisk astma uppskattas Tezspire ha en bättre effekt till en lägre inkrementell kostnad, d.v.s Tezspire bedöms vara det dominant behandlingsalternativet. Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY uppskattas vara dominant i samtliga känslighetsanalyser. I TLV:s grundscenario avseende patienter med allergisk astma bedömer TLV att ingen effektfördel har påvisats för Tezspire i jämförelse med Xolair. Då effektfördel inte är påvisad utgår TLV från att effekten är jämförbar mellan behandlingarna. Mot bakgrund av detta anser TLV att det inte är rimligt att basera sin utredning på företagets hälsoekonomiska analys. I stället baserar TLV sin utredning på en kostnadsjämförelse mellan Tezspire och Xolair. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Xolair är osäker. Anledningen till osäkerheterna är att Xolair till skillnad från övriga jämförelsealternativ doseras baserat på kroppsvikt och nivåer av IgE. TLV uppskattar dock att kostnaden för användning av Tezspire understiger kostnaden för användning av Xolair utifrån antagandet om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara och att den genomsnittliga dosen per månad uppgår till 438-450 mg. Val av Xolair dos i kostnadsjämförelsen baseras på TLV:s analys av data ifrån läkemedelsregistret.

3. Patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)
 - a. SOC+ Tezspire jämfört med SOC

I företagets grundscenario avseende patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år) uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 138 000 kronor. Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka [-----]kronor.

Mot bakgrund av höga osäkerheter i företagets hälsoekonomiska underlag presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser avseende patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år). TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor. Majoriteten av analyserna leder till en kostnad per vunnet QALY som är högre än vad TLV vanligtvis accepterar för ett tillstånd med hög svårighetsgrad

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3. TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 3.2.2.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets hälsoekonomiska analyser avseende patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år) samt patienter med allergisk astma vars resultat redovisas under punkt 4.1.3.

Jämförelse mot standardbehandling patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)

- Företaget applicerar övergångssannolikheter baserade på individdata för de [-----] med 4 eller fler exacerbationer med icke typ två astma från NAVIGATOR.
- Företaget applicerar en ökad risk att en patient drabbas av allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden (52 veckor) i NAVIGATOR-studien ([-----]).
- Företaget applicerar redovisade mortalitetsrisker från NICE utredningen TA565.
- Företaget antar att [----] av kohorten startar i hälsostadiet [-----], medans [----] startar i hälsostadiet [-----].

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario Tezspire i jämförelse med standardbehandling för patienter med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)

I företagets grundscenario jämförs Tezspire mot standardbehandling. Behandling med Tezspire uppskattas resultera i en ökning på [-----] livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY), varav [-----] levnadsår, till en ökad kostnad på cirka [-----] kronor över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Tezspire i jämförelse mot standardbehandling till cirka 138 000 kronor.

Tabell 16 Resultat i företagets grundscenario, SEK (patienter med med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år)

	Tezspire	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Exacerbationer			
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga händelser			
Biverkningar	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Tezspire i tillägg till standardbehandling			137 194
Kostnad per vunnet QALY för Tezspire i tillägg till standardbehandling			138 233 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser på flertal antaganden i sitt grundscenario. De känslighetsanalyser som har störst påverkan på resultatet i företagets grundscenario redovisas i nedan Tabell 16.

Tabell 17 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagetsgrundscenario		[-----]	[-----]	138 233 kr
Tidshorisont (50 år)	20 år	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]
Exacerbationsmultiplikator ([-----])	Inkluderas inte ([----])	[-----]	[-----]	[-----]
Hospitaliseringkostnad	-20%	[-----]	[-----]	[-----]
	+20%	[-----]	[-----]	[-----]
Mortalitet i hälsotillståndet exacerbationer som leder till hospitalisering	-50%	[-----]	[-----]	[-----]
	+50%	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring av diskonteringsränta på kostnader och hälsoeffekt samtidigt	0%	[-----]	[-----]	[-----]
	5%	[-----]	[-----]	[-----]

Företaget redovisar även probabilistiska känslighetsanalyser som uppvisar en sannolikhet på [-----] % att kostnaden per vunnet QALY understiger den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid sjukdomar med en hög svårighetsgrad

3.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys innefattar stora osäkerheter. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser i vilka olika parametrar varierar.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

Det som skiljer TLV:s grundscenarion från företagets är följande:

- TLV genomför scenarioanalyser baserade på studiedata från undersubgrupper med icke typ två astma som upplever två alternativt tre eller fler exacerbationer per år, som ändrar övergångssannolikheterna till hälsostadierna och exacerbationsdistributionen samt durationen av respektive typ av exacerbation.
- TLV exkluderar den antagna ökade risken att en patient drabbas av allvarlig exacerbation efter uppföljnings-tiden (52 veckor) i NAVIGATOR-studien.
- TLV justerar mortalitetsriskerna i scenarioanalyser
- TLV applicerar fördelningen att [-----] av kohorten startar i hälsostadiet [-----] och [-----] startar i hälsostadiet [-----] även vid scenarioanalyser baserade på studiedata från undersubgrupper med icke typ två astma som upplever två alternativt tre eller fler exacerbationer per år.

3.2.2 TLV:s scenarioanalyser

I TLV:s scenarioanalyser jämförs Tezspire i jämförelse med standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY för Tezspire i jämförelse med standardbehandling uppgår från cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor då studiedata baserat på subgrupperna med två alternativt tre eller fler exacerbationer inkluderas i scenarioanalyserna.

Tabell 18 TLV:s scenarioanalyser

Scenarioanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenarion		[-----]	[-----]	138 233 kr
Mortalitet	50% ökning åldersgruppen [-----] mortalitet [-----]	[-----]	[-----]	152 296 kr
	50% minskning åldersgruppen [-----] mortalitet [-----]	[-----]	[-----]	119 928 kr
Exacerbationsmultiplikator	Ingen skillnad (1,0)	[-----]	[-----]	246 791 kr
Övergångssannolikheter, icke typ 2 4 exa/år	Icke typ 2, 2 exa/år	[-----]	[-----]	1 674 280 kr
	Icke typ 2, 3 exa/år	[-----]	[-----]	629 496 kr
Scenario 1	Övergssannolikheter 3 exa/år, exacerbationsmultiplikator ingen skillnad (1,0)	[-----]	[-----]	842 138 kr
Scenario 2	Övergssannolikheter 3 exa/år, [-----] OCS - underhållsbehandlade	[-----]	[-----]	796 072 kr
Scenario 3	Övergssannolikheter 3 exa/år, 50% ökning åldersgruppen [-----] mortalitet hospitalisering	[-----]	[-----]	562 304 kr

Scenario 4	Övergssannolikheter 3 exa/år, 50% minskning ålders-gruppen [-----] mortalitet [-----]	[-----]	[-----]	732 109 kr
Scenario 5	Övergssannolikheter 3 exa/år, exacerbationsmultiplikator ingen skillnad (1,0), 50% minskning ålders-gruppen [-----] mortalitet [-----]	[-----]	[-----]	994 628 kr
Scenario 6	Övergssannolikheter 3 exa/år, exacerbationsmultiplikator ingen skillnad (1,0) , [-----] OCS - underhållsbehandlade	[-----]	[-----]	1 073 205 kr
Scenario 7	Övergssannolikheter 3 exa/år, exacerbationsmultiplikator ingen skillnad (1,0) , [-----] OCS - underhållsbehandlade, 50% minskning ålders-gruppen [-----] mortalitet [-----]	[-----]	[-----]	1 332 271 kr

3.2.3 Osäkerhet i resultaten

Modellen populeras direkt av studiedata för den valda studiepopulationen, som begränsats till patienter med fyra eller fler exacerbationer per år i företagsgrundscenariot. Data baseras [-----] patienter i respektive behandlingsarm och modellen är mycket känslig för förändringar av exacerbationsmultiplikatorn, mortalitetsrisk, andelen som står på OCS-underhållsbehandling samt förändring i övergångssannolikheter. För att visa känsligheten i förändring av effekt, har TLV i sina scenarioanalyser applicerat studiedata som baseras på de patienter med tre alternativt två eller fler exacerbationer per år. Dessa subgrupperna uppvisar en relativt sämre effekt på Tezspire förmåga att bibehålla en kontrollerad astma, vilket tillsammans med förändring av mortalitetsrisken och borttagandet av exacerbationsmultiplikatorn visar en stor osäkerhet i företagsgrundscenariot. Företaget har enbart ansökt om subvention för den begränsade gruppen med icke typ två astma med 4 eller fler exacerbationer. Men företagsindelning av patienter med icke typ två astma baserat på exacerbationsfrekvens per år påvisar inte en konstaterad skillnad mellan grupperna. Kategoriseringen leder till små patientgrupper med osäkra resultat. Data baserat på subgrupperna med två eller tre exacerbationer per år innefattar den patientpopulation som företaget önskar begränsa sin subvention till, närmare bestämt de som upplevde fyra eller fler exacerbationer i NAVIGATOR-studien. Eftersom subgrupperna med två eller tre exacerbationer per år utgör ett större patienturval bedöms resultatet mindre osäkert och kunna vara en grund till att justera effekten i den hälsoekonomiska modellen.

Resultatet i TLV:s scenarioanalyser jämförs Tezspire i jämförelse med standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY för Tezspire i jämförelse med standardbehandling uppgår från cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor då data baserat på subgrupperna med två eller fler exacerbationer inkluderas i scenarioanalyserna. Sammantaget bedömer TLV därför att osäkerheten i resultaten är mycket hög avseende den begränsade patientpopulationen med icke typ två astma med fyra eller fler exacerbationer per år.

3.3 Budgetpåverkan

Tezpire förväntas ta marknadsandelar från den befintliga marknaden och företagets förväntade försäljning uppskattas till cirka [-----] kronor (AUP) [-----] år efter introduktionen. Företagets försäljningsprognos redovisas i tabell 18 nedan.

Tabell 19 Företagets försäljningsprognos

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Utreds förnärvarande av NICE TA10796.

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 20 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

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

Svår okontrollerad astma kan påverka patienten genom andningssvårigheter, störd sömn och försämrad livskvalitet. Den kan förvärras dramatiskt under en försämringsperiod (exacerbation) och leda till behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning. Den bakomliggande orsaken till svår astma hos majoriteten av patienterna har identifierats som typ 2 inflammation som karaktäriseras av förhöjda nivåer av eosinofiler, mängd utandad kväveoxid och/eller immunoglobulin E. Hos en mindre andel patienter mäts inte förhöjda biomarkörer vilket betecknas då som icke-typ 2 astma. Svårighetsgrad för svår okontrollerad astma bedöms vara hög.

Tezpire (tezepelumab) är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots högdos av inhalede kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling. Tezepelumab är ett biologiskt läkemedel som hindrar interaktion med den heterodimera TSLP-receptorn. Blockering av TSLP reducerar nivån av ett brett spektrum av biomarkörer och cytokiner som förknippas med luftvägsinflammation. I kliniska studier visades en statistiskt signifikant minskning av allvarliga exacerbationer och förbättringar i FEV₁ jämfört med enbart standardbehandling. De vanligaste biverkningarna under behandlingen var käkledsmärta och halskattarr.

TLV bedömer att Nucala och Xolair är relevanta behandlingsalternativ för typ 2 astma. Standardbehandling enligt steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma bedöms vara det relevanta behandlingsalternativet för icke-typ 2 astma.

Ansökt pris för Tezpire är 9 754,42 kr kronor (AUP) för en förpackning innehållande en förfyllsprit, 210 mg.

TLV bedömer att Tezpire har jämförbar effekt med Nucala för patienterna med höga nivåer av EOS och FeNO. TLV uppskattar att kostnaden för användning av Tezpire är kostnadsneutral

i jämförelse med användningen av Nucala utifrån antagandet om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara. TLV antar samma grad av självadministrering för både Nucala och Tezspire (samtliga patienter antas själva administrera Nucala respektive Tezspire), båda behandlingarna administreras var fjärde vecka.

TLV bedömer att Tezspire har jämförbar effekt med Xolair för patienter med allergisk astma. TLV uppskattar att kostnaden för användning av Tezspire understiger kostnaden för användning av Xolair utifrån antagandet om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara. Kostnadsjämförelsen påverkas till stor del av val av genomsnittlig dos av Xolair. TLV:s analys baserat på data ifrån läkemedelsverket påvisar att den månatliga dosen för Xolair är mellan 438-450 mg per månad som beräknats för patienter med svår astma över 12 års ålder som behandlas med ICS och LABA, utan säsongsbaserad användning av Xolair.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Tezspire i jämförelse med standardbehandling för behandling av patienter med icke typ två astma med fyra eller fler exacerbationer per år. I den hälsoekonomiska modellen definierar företaget standardbehandling som hög dos av ICS i kombination med ytterligare ett läkemedel. I analysen appliceras en livstid tidshorisont med en genomsnittlig startålder på [-----] år.

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 138 000 kronor, med en QALY-vinst på [-----]. vid behandling med Tezspire i jämförelse med standardbehandling för patientpopulationen med icke-typ 2 astma (Inga förhöjda biomarkörer och 4 eller fler exacerbationer föregående år).

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys innefattar stora osäkerheter. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inte ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser i vilka olika parametrar varierar. TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY för Tezspire i jämförelse med standardbehandling uppgår från cirka 120 000 kronor till cirka 1,67 miljoner kronor då data baserat på subgrupperna med två alternativt tre eller fler exacerbationer per år inkluderas i scenarioanalyserna.

Resultaten i TLV:s scenarioanalyser avseende icke-typ 2 astma är mycket känsliga för förändringar i mortalitetsrisk, och justering av den modellerade effekten av astmakontroll, borttagandet av exacerbationsmultiplikatorn samt andelen av kohorten som står på OCS-underhållsbehandling. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för de begränsade patientpopulationerna med typ 2 astma till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med hög dos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och:

- som kännetecknas av typ 2 astma med förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Tezspire för den begränsade patientpopulationen för icke-typ 2 astma inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås avseende denna patientpopulation.

7 Referenser

- [1] H. Backman *et al.*, "Severe asthma-A population study perspective," (in eng), *Clin Exp Allergy*, vol. 49, no. 6, pp. 819-828, Jun 2019, doi: 10.1111/cea.13378.
- [2] AstraZeneca AB. "Produktresumé." <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20210520000044&docType=6> (accessed januari 2023).
- [3] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid astma - behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket," vol. 26, no. 3, pp. 26-43, 2015. [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-astma---behandlingsrekommendation>.
- [4] Global Initiative for Asthma. "Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022." <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf> (accessed januari 2023).
- [5] K. F. Rabe *et al.*, "Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 378, no. 26, pp. 2475-2485, Jun 28 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
- [6] P. Nair *et al.*, "Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 376, no. 25, pp. 2448-2458, Jun 22 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
- [7] E. H. Bel *et al.*, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-97, Sep 25 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
- [8] A. Bjerg *et al.*, "Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA²LEN surveys," (in eng), *PLoS One*, vol. 6, no. 2, p. e16082, Feb 17 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0016082.
- [9] K. Larsson *et al.*, "Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR)," (in eng), *Respir Res*, vol. 19, no. 1, p. 12, Jan 18 2018, doi: 10.1186/s12931-018-0719-x.
- [10] AstraZeneca/Amgen, "Data on File. T2 Markers, Patient Characteristics, and Disease Burden of Severe Uncontrolled Asthma (NOVELTY). Draft Results - Sensitivity Analyses Ongoing. 2021," ed.
- [11] A. Menzies-Gow *et al.*, "Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 384, no. 19, pp. 1800-1809, May 13 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
- [12] J. Corren *et al.*, "Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 10, pp. 936-946, Sep 7 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
- [13] M. E. Wechsler *et al.*, "Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study," (in eng), *Lancet Respir Med*, vol. 10, no. 7, pp. 650-660, Jul 2022, doi: 10.1016/s2213-2600(21)00537-3.
- [14] A. Menzies-Gow *et al.*, "S47 DESTINATION: tezepelumab long-term safety and efficacy versus placebo in patients with severe, uncontrolled asthma," *Thorax*, vol. 77, no. Suppl 1, pp. A32-A32, 2022, doi: 10.1136/thorax-2022-BTSabstracts.53.
- [15] M. Bonini *et al.*, "Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report," (in eng), *Eur Respir Rev*, vol. 29, no. 156, Jun 30 2020, doi: 10.1183/16000617.0137-2019.
- [16] A. Liberati *et al.*, "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration," (in eng), *PLoS Med*, vol. 6, no. 7, p. e1000100, Jul 21 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

- [17] National Institute for Health and Care Excellence. "Appendix F Quality appraisal checklist – quantitative intervention studies." <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-f-quality-appraisal-checklist-quantitative-intervention-studies> (accessed januari 2023).
- [18] N. J. Roberts *et al.*, "Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009," (in eng), *Respir Med*, vol. 107, no. 8, pp. 1172-7, Aug 2013, doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.004.
- [19] L. Watson, F. Turk, P. James, and S. T. Holgate, "Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis," (in eng), *Respir Med*, vol. 101, no. 8, pp. 1659-64, Aug 2007, doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.006.
- [20] M. Mukherjee *et al.*, "The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases," (in eng), *BMC Med*, vol. 14, no. 1, p. 113, Aug 29 2016, doi: 10.1186/s12916-016-0657-8.
- [21] B. van Hout *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," (in eng), *Value Health*, vol. 15, no. 5, pp. 708-15, Jul-Aug 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
- [22] A. Lloyd, S. Doyle, S. Dewilde, and F. Turk, "Preferences and utilities for the symptoms of moderate to severe allergic asthma," (in eng), *Eur J Health Econ*, vol. 9, no. 3, pp. 275-84, Aug 2008, doi: 10.1007/s10198-007-0075-0.
- [23] TLV. "Dupixent ingår i högkostnadsskyddet vid svår astma med begränsning." <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2019-12-19-dupixent-ingar-i-hogkostnadsskyddet-vid-svar-astma-med-begransning.html> (accessed februari 2023).
- [24] TLV. "Hälsoekonomisk bedömning av Cinquaero vid svår eosinofil astma." <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2017-04-05-halsoekonomisk-bedomning-av-cinquaero-vid-svar-eosinofil-astma.html> (accessed februari 2023).
- [25] Statens legemiddelverk. "Mepolizumab (Nucala) som tilläggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne." <https://nyemetoder.no/metoder/mepolizumab-nucala> (accessed februari 2023).
- [26] Statens legemiddelverk. "Cinquaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne." <https://nyemetoder.no/metoder/reslizumab-cinquaero> (accessed februari 2023).
- [27] National Institute for Health and Care Excellence. "Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751> (accessed februari 2023).
- [28] National Institute for Health and Care Excellence. "Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565> (accessed februari 2023).
- [29] J. Willson, E. D. Bateman, I. Pavord, A. Lloyd, T. Krivasi, and D. Esser, "Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists," (in eng), *Appl Health Econ Health Policy*, vol. 12, no. 4, pp. 447-59, Aug 2014, doi: 10.1007/s40258-014-0107-8.

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.