

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Adtralza (tralokinumab)

Utvärderad indikation

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Översikt

Produkten	
Varumärke	Adtralza
Aktiv substans	Tralokinumab
ATC-kod	D11AH07
Beredningsform	Injektionsvätska
Företag	LEO Pharma
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit. Begränsad patientpopulation: Svår atopisk dermatit
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Dupixent
Antal patienter i Sverige	Cirka [-----] patienter behandlades för indikationen under 2021 (företagets uppgifter)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kr (år 2026)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Adtralza	150 mg	Förfylld spruta 150 mg 4 st	10 904,00	11 168,33

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Klinisk expert: Laura von Kobyletzki, docent. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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.

Diarienummer: 2775/2021

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 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 svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

Villkorstext

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

- Atopisk dermatit är en kronisk, inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr, röd och kliande hud.
- Adtralza (tralokinumab) är en helt human monoklonal antikropp som hämmar interleukin-13. Läkemedlet är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos patienter som behöver systemisk behandling.
- Företaget har ansökt om subvention för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och fritidsaktiviteter för den som drabbas.
- TLV bedömer att Dupixent (dupilumab) utgör relevant jämförelsealternativ.
- Tralokinumab har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande förbättring och utläkning av eksem samt klåda. Primära effektmått i studierna var Eczema Area and Severity Index- 75 (EASI-75) och Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis (IGA-AD).
- Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en MAIC som jämför tralokinumab och dupilumab i kombinationsbehandling med topikala kortikosteroider hos vuxna med svår atopisk dermatit som fått otillräcklig effekt av eller har kontraindikationer mot ciklosporin. TLV bedömer att populationen i studierna som utvärderingen baseras på speglar den patientgrupp som ansökan avser. Jämförelsen visar att ingen skillnad i behandlingseffekt kan konstateras mellan tralokinumab och dupilumab för den patientpopulation som ansökan avser.
- För att visa att kostnaderna för behandling med Adtralza är rimliga har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Dupixent.
- Företagets ansökan omfattar Adtralza 150 mg injektionsvätska, som säljs i förpackningar om fyra förfyllda sprutor. Ansökt pris (AUP) för Adtralza är 11 168 kronor. Behandlingskostnader per patient och år uppgår till 150 772 kronor år ett och 145 188 kronor följande år.
- Resultaten från företagets grundscenario visar att behandlingskosten för Adtralza underskrider behandlingskosten för Dupixent med 18 220 tusen kronor, i genomsnitt, per patient och år. Kostnadsskillnaden i företagets resultat beror i stor utsträckning på företagets antagande om ett mer fördelaktigt doseringsintervall för Adtralza.
- TLV bedömer att företagets uppskattning av andel patienter som behandlas med Adtralza och eventuellt byter till ett annat doseringsintervall, utan någon påverkan på behandlingseffekter, är förknippad med mycket höga osäkerheter. I syfte att hantera osäkerheterna antar TLV att ingen patient byter till ett annat doseringsintervall.

- I TLV:s resultat är läkemedelskostnaderna för Adtralza lägre än läkemedelskostnaderna för Dupixent. Genomsnittlig skillnad i behandlingskostnader per patient och år är 1 294 kronor år ett och 1 246 kronor följande år.
- TLV har endast utvärderat en liten del av den godkända indikationen för atopisk dermatit. Adtralza ska därför subventioneras med begränsning till den nu utvärderade indikationen.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Atopisk dermatit	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet	4
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Kostnader och resursutnyttjande	14
4	Resultat	16
4.1	Företagets grundscenario	16
4.2	TLV:s grundscenario.....	17
4.3	Budgetpåverkan	17
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	18
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	18
6	Regler och praxis.....	19
6.1	Den etiska plattformen.....	19
6.2	Författningstext m.m.....	19
7	Sammanvägning.....	20
8	Referenser.....	22
9	Bilagor.....	23
9.1	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	23

1 Bakgrund

Företaget ansöker om en begränsad subvention för behandling av patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

2 Medicinskt underlag

2.1 Atopisk dermatit

Atopisk dermatit (AD) är en kronisk, återkommande inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr hud, rivning och kliande röda hudutslag. Lokalisationen av hudutslag varierar med individ och ålder. De flesta insjuknar före två års ålder men sjukdomen kan debutera hos äldre barn, ungdomar och vuxna [1].

Atopisk dermatit orsakas av en defekt hudbarriär i kombination med benägenhet att reagera med inflammation i huden. Både inflammationsbenägenheten och hudbarriärdefekten kan orsakas av genetiska faktorer, miljöfaktorer eller en kombination av båda [1, 2]. Barriärfunktionen är försämrad även i till synes normal hud och leder till ökad penetration av irritativa ämnen, mikroorganismer och allergener. Vid AD finns en ökad förekomst av T-hjälparceller typ 2 (Th2-celler) som producerar cytokiner som Interleukin (IL)-4, IL-5 och IL13. Följden blir en inflammatorisk kaskad som involverar många celltyper och inflammatoriska mediatorer [3].

Ett av de största problemen vid atopisk dermatit är intensiv klåda, vilket ofta stör nattsömmen. Klådan leder till rivning vilket i sin tur leder till ytterligare retning av huden och mer klåda som kan ge rivsår som lätt blir infekterade. Patienter med svår atopisk dermatit blir ofta begränsade i val av yrke och fritidsaktiviteter på grund av sin känsliga hud, men även på grund av det sociala stigmat av synliga eksem [4]. Måttlig till svår atopisk dermatit har visats vara kopplad till betydande samsjuklighet, dels gällande andra autoimmuna tillstånd men även gällande psykosomatisk påverkan med depression, ångest och försämrad livskvalitet[4-6].

Prevalensen av atopiskt eksem har ökat i Sverige och andra industrialiserade länder under de senaste årtiondena; 15-30 procent av barnen och 2-10 procent av vuxna är drabbade [1]. I en studie på svårighetsgrad av eksem i den svenska populationsstudien BAMSE fann man att 17 procent av tonåringar med eksem hade måttlig svårighetsgrad och 10 procent svår[5].

2.2 Läkemedlet

Adtralza innehåller den aktiva substansen tralokinumab. Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 17 juni 2021 för behandling av atopisk dermatit.

Informationen nedan är hämtad direkt från Adtralzas produktresumé [7].

2.2.1 Indikation

Adtralza är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

Tralokinumab är en helt human IgG4 monoklonal antikropp som specifikt binder till typ 2-cytokinet interleukin-13 (IL-13) och hämmar dess interaktion med IL-13-receptorerna. Tralokinumab neutraliserar den biologiska aktiviteten hos IL-13 genom att blockera dess interaktion med IL-13R α 1/IL-4R α -receptorkomplexet. IL-13 är en viktig drivfaktor för inflammatorisk sjukdom av typ 2, till exempel atopisk dermatit, och genom att tralokinumab hämmar IL-13 minskar många av mediatorerna av typ 2-inflammation [7].

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av tralokinumab för vuxna patienter är en initial dos om 600 mg (fyra injektioner på vardera 150 mg) följt av 300 mg (två injektioner på vardera 150 mg) som administreras varannan vecka som subkutan injektion.

För patienter som uppnår återställd eller nästan helt återställd hud efter 16 veckors behandling kan läkaren överväga dosering var fjärde vecka. Sannolikheten för att bibehålla återställd eller nästan helt återställd hud kan vara lägre med dosering var fjärde vecka.

Utsättning bör övervägas för patienter som inte visat något behandlingssvar efter 16 veckors behandling. Patienter med initialt partiellt behandlingssvar kan uppleva ytterligare förbättringar med fortsatt behandling varannan vecka utöver 16 veckor.

Tralokinumab kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Användningen av topikala kortikosteroider, när så anses lämpligt, kan förstärka tralokinumabs övergripande effekt. Topikala kalcineurinhämmare kan användas men de bör endast appliceras på problemområden, till exempel ansikte, hals, intertriginösa områden och genitalområdet.

En patient kan själv injicera tralokinumab, eller så kan patientens vårdare administrera tralokinumab om läkaren bedömer att det är lämpligt [7].

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

De svenska behandlingsriktlinjer som tagits fram av Läkemedelsverket [8] publicerades år 2005 och är klassade som inaktuella. De mest aktuella behandlingsriktlinjerna är de europeiska konsensus-baserade riktlinjerna från 2018 [2, 9, 10]. Få preparat har indikationen AD och off label-användning av läkemedel är utbredd och rekommenderas även i riktlinjerna. Av de systemiska läkemedlen är det endast ciklosporin som har indikationen atopisk dermatit.

Grundläggande vid behandling av AD är att identifiera och eliminera individens sjukdomsförvärrande faktorer samt en basbehandling med mjukgörande medel. Lokalbehandling och topikala kortikosteroider (TCS) utgör förstahandsval vid AD. Vid terapivikt eller intolerans mot TCS och på känsliga områden med tunn hud är topikala kalcineurinhämmare (TCI; takrolimus eller pimekrolimus) ett alternativ. För svårare atopisk dermatit används även ljusbehandlingar (UV-ljus, PUVA).

Vad gäller systemisk immunsuppressiv behandling är riktlinjen från Läkemedelsverket kortfattad; systemiska glukokortikoider, ciklosporin och azatioprin kan användas för svåra fall, men preparatens biverkningsprofil gör att användningen bör begränsas till svåra terapiresistenta fall. I de europeiska riktlinjerna diskuteras orala kortikosteroider, ciklosporin, mykofenolat mofetil, azatioprin och metotrexat, där orala glukokortikoider endast rekommenderas för en kort kur för att häva ett akut skov och off-label preparaten rekommenderas att användas efter ciklosporinbehandling. I de europeiska riktlinjerna nämns även alitretionin som ett alternativ mot handeksem och att de biologiska läkemedlen omalizumab (Xolair) och rituximab (Mabthera) kan övervägas vid svåra terapiresistenta fall [2, 9, 10].

Regions Skånes läkemedelsråd skriver i sina regionala riktlinjer avseende systembehandling av svår atopisk dermatit att de hittills vanligaste läkemedlen är systemiska kortikosteroider, metotrexat och cyklosporin. Systemiska kortikosteroider har dock ett ogynnsamt risk/nytta förhållande och bör därför endast användas under kort tid för svåra akuta skov. Inte heller ciklosporin A är lämpligt för långtidsbehandling. Skillnaden kan vara liten mellan den dos som ger optimal effekt och den dos som ger biverkningar, och en strikt uppföljning krävs avseende främst blodtryck och tecken på nedsatt njurfunktion [11].

Sedan de europeiska riktlinjerna skrevs har dupilumab (Dupixent) blivit godkänt för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna, ungdomar samt barn från 6 år, vilka är aktuella för systemisk behandling. Dupilumab kommer in på sista steget i behandlingstrappan och utgör ett behandlingsalternativ för terapiresistenta patienter.

Ett annat nytillkommet läkemedel är baricitinib (Olumiant) som godkändes hösten 2020 för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit. Både Dupixent och Olumiant ingår i läkemedelsförmånerna för patienter med svår atopisk dermatit.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Dupixent (dupilumab) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Adtralza, eftersom de menar att det idag utgör standardbehandling för måttlig till svår AD hos patienter med otillräcklig effekt eller kontraindikationer mot konventionell systemisk behandling. Båda produkterna är monoklonala antikroppar, de administreras subkutant med ett liknande doseringsschema och företaget menar att de bör betraktas som medicinskt likvärdiga. Olumiant (baricitinib) bedöms av företaget vara mindre relevant eftersom produkterna skiljer sig avseende verkningsmekanism, dosering, administrering och biverkningsprofil.

TLV:s diskussion

TLV anser att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Adtralza. Dupixent subventioneras vid atopisk dermatit med begränsningen ”endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ”, vilket är samma begränsning som företaget föreslår i sin ansökan avseende Adtralza. Detta medför att de två produkterna placeras på samma steg i behandlingstrappan och avses användas till samma patientpopulation.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Adtralza utgörs av Dupixent (dupilumab).

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden bedöms på en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

Atopisk dermatit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som kommer i skov. Sjukdomen ger upphov till svår klåda, sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter. Synliga eksem kan medföra ett socialt stigma och sjukskrivning och samsjuklighet är vanligt.

TLV bedömer att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög på gruppnivå. En del patienter har sannolikt en sjukdom med hög svårighetsgrad. Tidigare saknades behandlingsalternativ för de patienter som inte blivit hjälpta av konventionell topikal eller systemisk behandling, men de senaste åren har två alternativ blivit tillgängliga, Dupixent och Olumiant. I och med detta bedömer TLV att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög.

TLV:s bedömning: Svår atopisk dermatit bedöms ha en medelhög svårighetsgrad. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter för den som drabbas.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Studieprogrammet för Adtralza inkluderar tre pivotala fas III-studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet och som alla är randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade, tabell 1. Två av studierna utvärderade tralokinumab i monoterapi, ECZTRA 1 och ECZTRA 2, och en utvärderade tralokinumab i kombination med TCS, ECZTRA 3.

Ytterligare en placebokontrollerad studie har genomförts där behandlingseffekten av tralokinumab i kombination med TCS utvärderas, ECZTRA 7. I denna ingår en mer svårbehandlad patientgrupp som fått otillräcklig effekt av ciklosporin eller för vilka ciklosporin är kontraindicerat. Studien ingick endast som en "supportive study" i företagets ansökan om marknadsgodkännande och har därför inte genomgått någon fullständig granskning av EMA. ECZTRA7 är den studie som utgör bedömningsgrund för subventionsansökan men en kort översikt ges här även av de pivotala studierna.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Primärt utfallsmått	Utfall
ECZTRA 1 [12]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie Monoterapi	Placebo	Vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling. N= 802 Placebo: 199 ^a Tralo 300 mg: 603	Andel som uppnått ^b EASI-75 vecka 16 Andel som uppnått ^c IGA 0 eller 1 vecka 16.	Tralokinumab statistiskt signifikant bättre än placebo
ECZTRA 2 [12]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie Monoterapi	Placebo	Vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling. N=794 Placebo: 201 Tralo 300 mg: 593	Andel som uppnått EASI-75 vecka 16 Andel som uppnått IGA 0 eller 1 vecka 16.	Tralokinumab statistiskt signifikant bättre än placebo
ECZTRA 3 [13]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie Kombinationsbehandling med ^d TCS	Placebo och TCS	Vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling. N=380 Placebo: 127 Tralo 300 mg: 253	Andel som uppnått EASI-75 vecka 16 Andel som uppnått IGA 0 eller 1 vecka 16.	Tralokinumab statistiskt signifikant bättre än placebo
ECZTRA 7 [14]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie Kombinationsbehandling med TCS	Placebo och TCS	Vuxna med svår atopisk dermatit som har kontraindikationer mot eller inte svarat på ciklosporin. N=275 Placebo: 137 Tralo 300 mg: 138	Andel som uppnått EASI-75 vecka 16	Tralokinumab statistiskt signifikant bättre än placebo

^aTralo: Tralokinumab, ^bEASI: Eczema Area and Severity Index och EASI-75; innebär en minst 75% minskning i EASI från baslinjen. ^cIGA: Investigator's Global Assessment, ^dTCS: Topikala kortikosteroider

Metod

I de tre pivotala studierna fick patienterna en initial dos med 600 mg tralokinumab dag 1, följt av 300 mg varannan vecka upp till vecka 16, eller motsvarande dosering av placebo. I ECZTRA 3 fick patienterna samtidigt administrering av topikala kortikosteroider på aktiva lesioner vid behov.

Primära effektmått var:

- EASI-75 vid vecka 16, dvs andelen patienter med en förbättring med minst 75 procent på EASI-skalan, mätt från utgångsvärdet vid baslinjen. EASI står för Eczema Area and Severity Index, en skala med fem kategorier (0-72 poäng) som skattar dermatitens utbredning och svårighetsgrad. Även de kliniska symtomen rodnad, svullnad/blåsbildning, rivsår/skavsår/hudavskrapning och förtjockning av huden poängsätts och vägs in i skattningen.
≤1 = läkt, >1-≤7 = mild, >7-≤21 = måttlig, >21-≤50 = svår, >50-≤72 = mycket svår
- IGA 0 eller 1 vid vecka 16. IGA står för Investigator's Global Assessment. En skala med fem kategorier (0 till 4 poäng) som anger läkarens samlade bedömning av sjukdomens svårighetsgrad.
0 = läkt, 1 = nästan läkt, 2 = mild, 3 = måttlig och 4 = svår

För att utvärdera bibehållen behandlingsrespons blev patienter i ECZTRA 1 och ECZTRA 2 som svarade på den initiala 16-veckorsbehandlingen med tralokinumab (uppnådde primärt utfallsmått) randomiserade på nytt. De randomiserades till antingen tralokinumab 300 mg varannan vecka eller tralokinumab 300 mg var fjärde vecka eller placebo i upp till 52 veckor [7].

I ECZTRA 7 [14] skiljer sig patientpopulationen från den i de övriga studierna. Förutom att ha svår atopisk dermatit hade patienterna i ECZTRA 7 fått otillräcklig behandlingseffekt av eller ha kontraindikationer mot ciklosporin. Den initiala tralokinumab dosen var på 600 mg följt av 300 mg varannan vecka. Patienter fick även under studiens gång applicera den topikala kortikosteroiden mometason dagligen utifrån behov på områden med aktiva eksem.

Primärt effektmått i ECZTRA 7 är EASI-75 som liksom övriga effektmått utvärderades vid vecka 16. Sekundära effektmått i studien är:

- Förbättring från baslinjen i Worst Daily Pruritus NRS ≥ 4 skalsteg. Måttet innebär att patienten dagligen skattar den mest intensiva klåda som erfarits de senaste 24 timmarna på Numeric Rating Scale, NRS. Det är en skala från 0 till 10 där 0 = ingen klåda och 10 = värsta tänkbara klåda.
- SCORAD, förändring från baslinjen vid vecka 16 och 26. SCORAD står för SCORing Atopic Dermatitis och är en skala från 0 till 103 där värden från tre kategorier summeras: utbredning, intensitet och subjektiva symtom.
- DLQI, förändring från baslinjen vid vecka 16 och 26. Dermatology Life Quality Index är ett validerat formulär med 10 frågor där patienten skattar sin livskvalitet. Skalan går från 0 till 30 där 0-1 motsvara ingen inverkan på livskvalitet och 21-30 motsvarar extremt stor inverkan.
- EASI-75 vid vecka 26 [14].

Resultat

ECZTRA 1, ECZTRA 2 och ECZTRA 3

I alla de pivotala studierna, ECZTRA 1, ECZTRA 2 och ECZTRA 3, var andelen patienter som uppnådde de primära effektmåtten (EASI-75 och IGA 0 eller 1) statistiskt signifikant större i grupperna som fått tralokinumab än i placebogrupperna, tabell 2 [7].

Tabell 2. Resultat i ECZTRA 1, ECZTRA 2 och ECZTRA 3, procentandelen som uppnått de primära effektmåtten vid vecka 16 [7].

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 3	
	Placebo (N=197)	Tralokinumab (N=601)	Placebo (N=201)	Tralokinumab (N=591)	Placebo +TCS (N=126)	Tralokinumab + TCS (N=252)
EASI-75	12,7	25,0*	11,4	33,2*	35,7	56,0*
IGA 0/1	7,1	15,8**	10,9	22,2*	26,2	38,9***

* p < 0,001

** p < 0,01

*** p < 0,05

Responsfrekvenser (IGA 0/1 eller EASI 75) i vecka 52 i monoterapipoolen (resultat från ECZTRA 1 och ECZTRA 2) var 56,2 procent och 50 procent för tralokinumab varannan vecka respektive tralokinumab var fjärde vecka bland patienter som uppnådde klinisk respons i vecka 16. Separata resultat för studierna framgår i tabell 3 [7].

Tabell 3. Resultat vecka 52 hos patienter som uppnått respons vecka 16 [15].

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Behandlingsregim vecka 16-52 ^{e)}			Behandlingsregim vecka 16-52 ^{e)}		
Utvärdering vecka 52	Tralokinumab 300 mg varannan vecka	Tralokinumab 300 mg var fjärde vecka	Placebo	Tralokinumab 300 mg varannan vecka	Tralokinumab 300 mg var fjärde vecka	Placebo
IGA 0/1 ^{a), f)}	51,3% ^{d)} (20/39)	38,9% ^{d)} (14/36)	47,4% (9/19)	59,3% ^{c)} (32/54)	44,9% ^{d)} (22/49)	25,0% (7/28)
EASI-75 ^{a), g)}	59,6% (28/47)	49,1% ^{d)} (28/57)	33,3% (10/30)	55,8% ^{b)} (43/77)	51,4% ^{c)} (38/74)	21,4% (9/42)

a) Patienter som fick rescue behandling eller där data saknades räknades som non-responders. Procentandelen är beräknad relativ till antalet patienter med respons vid vecka 16.

b) p<0.001 jämfört med placebo

c) p<0.05 jämfört med placebo

d) p>0.05 jämfört med placebo

e) Alla patienter behandlades initialt med tralokinumab 300 mg varannan vecka upp till vecka 16.

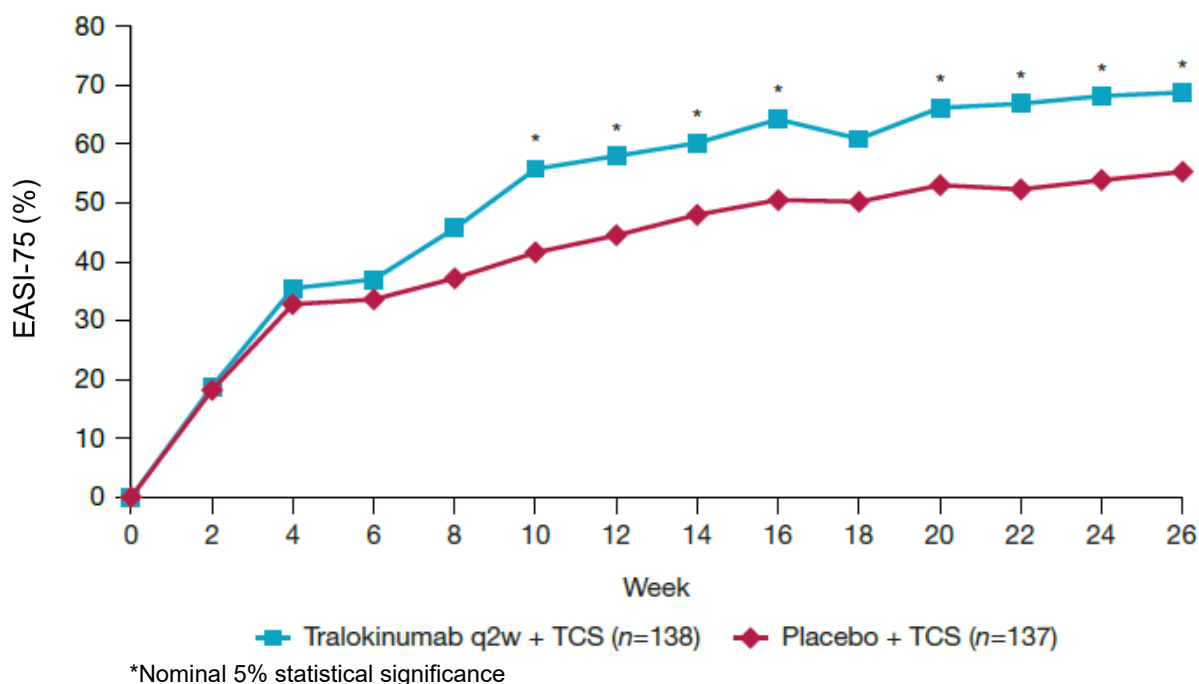
f) IGA 0/1 vid vecka 52 utvärderades hos de patienter som hade IGA 0/1 vid vecka 16

g) EASI-75 vid vecka 52 utvärderades hos de patienter som hade EASI-75 vid vecka 16

ECZTRA 7

Vid vecka 16 var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet EASI-75 statistiskt signifikant högre i gruppen som fick tralokinumab och TCS (64,2 procent) än i gruppen som fick placebo och TCS (50,5 procent), figur 1.

Figur 1. Andelen patienter som uppnått EASI-75 vid vecka 16 [14]



Det sekundära effektmåttet som utvärderar klåda, förbättring i Worst Daily Pruritus NRS ≥ 4 , uppnåddes också hos fler patienter i gruppen som fick tralokinumab (45,5 procent) än i placebogruppen (35,6 procent) men skillnaden var ej statistiskt signifikant. Detta var det första sekundära effektmåttet i testningshierarkin och eftersom det inte uppnådde signifikans utfördes ingen statistisk testning för de efterföljande effektmåtten utan dessa tolkades nominellt. Bättre resultat uppmättes dock för tralokinumab och TCS än för placebo och TCS vad gäller SCORAD, EASI-90 och DLQI [14].

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är övre luftvägsinfektioner (23,4 procent, huvudsakligen rapporterade som en vanlig förkylning), reaktioner på injektionsstället (7,2 procent), konjunktivit (5,4 procent) och allergisk konjunktivit (2,0 procent). Långtidssäkerheten för tralokinumab utvärderades i ECZTRA 1 och 2 upp till 52 veckor och i ECZTRA 3 upp till 32 veckor. Säkerhetsprofilen vid längre tids behandling överensstämde med den som observerats upp till vecka 16. [7].

Konjunktivit förekommer mer frekvent hos patienter som fick tralokinumab (5,4 procent) jämfört med placebo (1,9 procent) under den initiala behandlingsperioden på upp till 16 veckor. Det rapporterades oftare hos patienter med svår atopisk dermatit jämfört med patienter med måttlig atopisk dermatit i både tralokinumabgruppen och placebogruppen [7].

Immunogeniciteten hos tralokinumab bedöms vara låg utifrån de nivåer av antikroppar mot läkemedlet (ADA) som observerats i studierna (4,6 procent). Förekomsten av antikroppar mot tralokinumab förknippades inte med någon påverkan på säkerhet eller effekt [7, 15].

EMA:s diskussion

EMA kommenterar i sin utvärderingsrapport (EPAR) att även om effektstorleken som visats i de pivotala studierna är statistiskt signifikant så är det en blygsam effekt. Dock kan den fortfarande anses kliniskt relevant för patienter som inte har svarat på annan behandling. Eftersom bättre effekt uppnåtts i kombinationsterapi än i monoterapistudierna har detta lyfts fram i produktresumén: "Användningen av topikala kortikosteroider, när så anses lämpligt, kan förstärka tralokinumabs övergripande effekt" [15].

EMA har godtagit att effekt har visats av underhållsbehandling vid dosering var fjärde vecka, men eftersom den glesare doseringen gett sämre effekt än varannan vecka i ECZTRA 1 och 2 speglas även detta i produktresumén: "Sannolikheten för att bibehålla återställd eller nästan helt återställd hud kan vara lägre med dosering var fjärde vecka" [7, 15].

TLV:s bedömning: I de kliniska studierna har tralokinumab visat statistiskt signifikant bättre effekt än placebo både i monoterapi och i kombination med topikala kortikosteroider hos vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit.

I ECZTRA 7 har tralokinumab även visat effekt hos en svårbehandlad grupp, patienter med svår atopisk dermatit för vilka ciklosporin gett otillräcklig effekt eller varit kontraindicerat. TLV bedömer att studiepopulationen i ECZTRA 7 är representativ för den patientgrupp som subventionsansökan avser, dvs patienter med svår atopisk dermatit som saknar ytterligare behandlingsalternativ. Studien ingår endast som en "supportive study" i företagets ansökan om marknadsgodkännande. Det innebär att EMA inte genomfört en fullständig granskning av studien. TLV bedömer att det att det medför en osäkerhet avseende studiens kvalitet.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan tralokinumab och det relevanta jämförelsealternativet Dupixent (dupilumab).

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en MAIC, (matching adjusted indirect comparison) [16]. Syftet med analysen var att jämföra behandlingseffekten av tralokinumab doserat varannan vecka med dupilumab, också varannan vecka, båda i kombination med TCS, hos vuxna med svår AD som fått otillräcklig effekt av eller har kontraindikationer mot ciklosporin.

Två studier ingår i den indirekta jämförelsen, ECZTRA7 [14] och [-----] [17]. Dessa har identifierats genom en systematisk litteraturgenomgång och företaget anser att de är relevanta för jämförelsen med hänseende till den patientpopulation som är aktuell för framtida förskrivning i Sverige.

Följande utfallsmått från studierna har analyserats i den indirekta jämförelsen, alla vid 16 veckor:

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

Även säkerhet utvärderades i analysen där man jämfört förekomsten av följande kategorier:

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

De två studierna har likvärdiga inklusionskriterier avseende sjukdomens svårighetsgrad. Patienterna i båda studierna hade en IGA-poäng ≥ 3 , en EASI-poäng ≥ 20 och en påverkan på minst 10 procent av huden. De ingående studiepopulationerna skiljer sig åt när det gäller

[-----

-----]. Företaget valde att göra en MAIC för att kunna ta hänsyn till skillnaderna i baslinjedata. I analysmodellen används individuella patientdata från ECZTRA7 för att matcha tio olika baslinjekaraktäristika [-----]. Efter matchning kan utfallen av behandlingarna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer, dock medför metoden att den återstående studiepopulationen som används för jämförelsen är mindre än ursprungspopulationen, tabell 4.

Tabell 4. Inverkan av matchning på studiepopulation i ECZTRA7 som använts i MAIC-analysen

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

[-----

-----]

Den huvudsakliga analysen som utfördes var en förankrad MAIC, vilket visar den relativa effekten genom att jämföra studiernas aktiva behandlingsarmar med en gemensam jämförelsearm (placebosvaret). Denna modell bygger på antagandet att jämförelsearmarna är lika, men

eftersom studierna skiljer sig åt i användningen av TCS gjordes även en oförankrad MAIC (utan gemensam jämförelsearm) som en del i känslighetsanalyserna. Övriga känslighetsanalyser undersökte effekten av färre matchade variabler i populationerna än de tio som matchats i huvudanalysen.

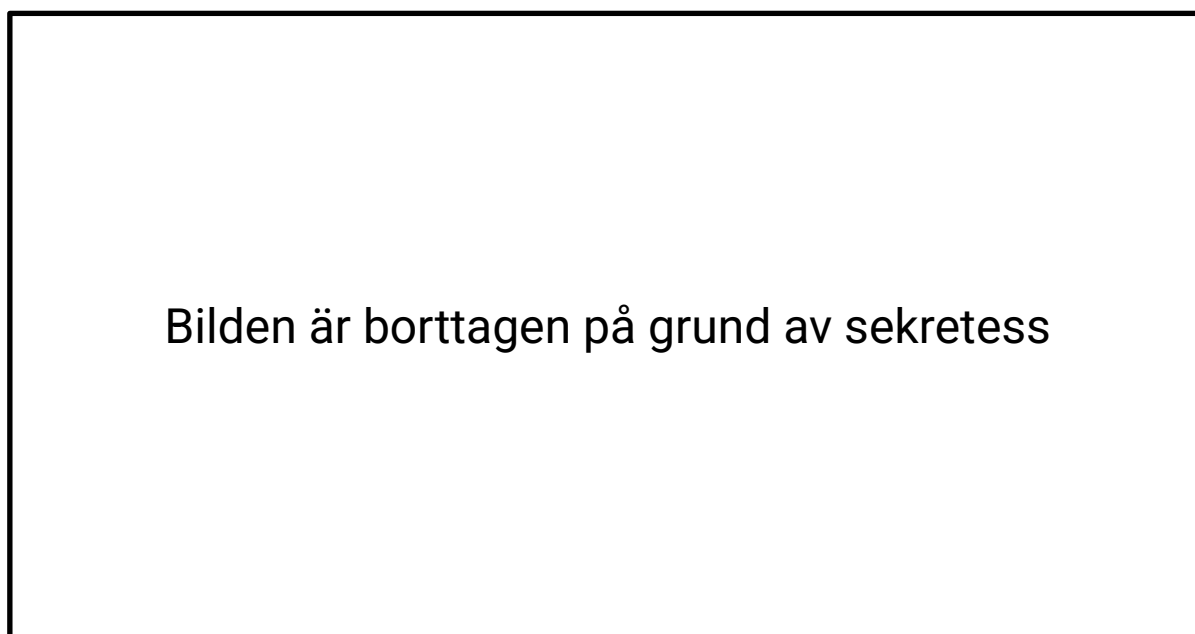
Resultat

Förankrad MAIC

I det primära effektmåttet EASI-75 var resultatet [-----], figur 2.

Avseende säkerhet sågs [-----].

Figur 2. Resultat från huvudanalysen, förankrad MAIC, utfallsmått för effekt [16]

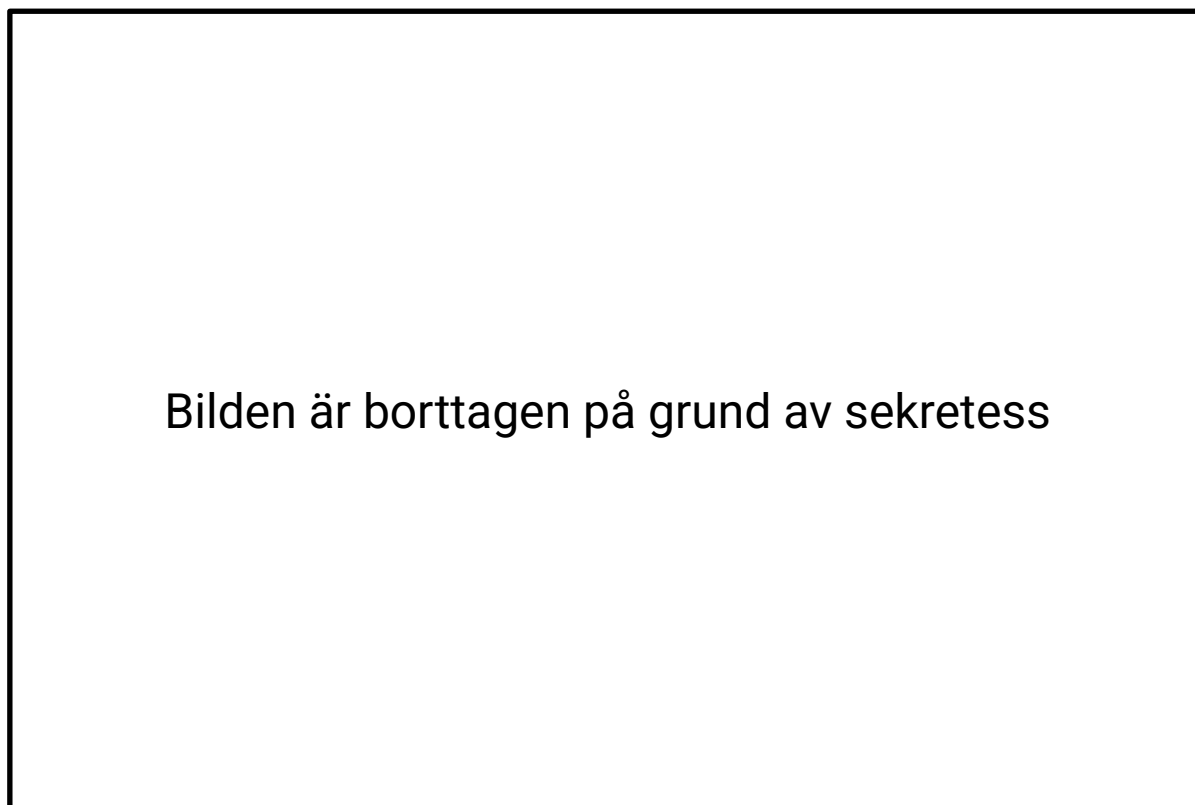


Känslighetsanalyser

I figur 3 framgår resultatet av känslighetsanalyserna jämfört med huvudanalysen. För det primära effektmåttet EASI-75 är känslighetsanalysen [-----] För effektmåtten IGA 0/1, EASI-50, SCORAD och DLQI visar [-----].

Gällande säkerhet [-----].

Figur 3. Resultat från huvudanalysen ("Main, anchored, 10 match variables") jämte känslighetsanalyser.



Företaget tar även upp att den påtagliga skillnaden i studiernas placeboarmar (tabell 5) försvårar den indirekta jämförelsen, vilket blir tydligt i känslighetsanalyserna där resultatet [-----].

Tabell 5. Skillnad i studiernas placeboarmar, andelen som uppnått primärt effektmått, EASI-75 i vecka 16. Resultat från publicerade studier.

Studie	Aktiv behandling + TCS	Placebo + TCS
ECZTRA 7 [14]	64,2 %	50,5 %
[-----] [17]	[-----]	[-----]

I företagens analys har man också jämfört resultatet i studiernas placeboarmar efter matchning av populationerna. Även då ses [-----]. En möjlig orsak som lyfts fram är olikheterna i behandlingen med TCS.

Figur 4. Skillnad mellan utfall i placeboarmarna i [-----] respektive ECZTRA 7, viktat i enlighet med förankrad MAIC.

Bilden är borttagen på grund av sekretess

TLV:s diskussion

TLV anser att studiepopulationerna i ECZTRA 7 respektive [-----] är representativa för den patientgrupp som subventionsansökan avser. Att studiernas TCS-behandling skiljer sig åt medför en osäkerhet i jämförelsen. Den osäkerheten hade kunnat undvikas genom att istället jämföra läkemedlen i studier med monoterapi. I tidigare ärenden gällande indikationen svår atopisk dermatit (dnr 3411/2020, dnr 3413/2017) har TLV baserat beslutsunderlag på kombinationsstudier, eftersom studiepopulationerna i dessa har speglat populationen som ansökan avser. TLV anser därför att det är rimligt att kombinationsstudier godtas som underlag för bedömning även i detta ärende.

TLV har också tagit del av en indirekt jämförelse som publicerats av ICER, Institute for Clinical and Economic Review [18]. Rapporten baseras på en nätverksmetaanalys som jämför läkemedel för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit som använts i monoterapi. De ingående läkemedlen är upadacitinib, baricitinib, abrocitinib, tralokinumab och dupilumab. Analysen visar ett statistiskt signifikant bättre resultat för dupilumab än för tralokinumab i effektmått EASI-75 och EASI-90. Den sammanfattade bedömningen i rapporten blir dock att evidensen med måttlig säkerhet talar för att effekten av tralokinumab är jämförbar eller sämre än effekten av dupilumab.

Företaget hanterar de skillnader som finns mellan studierna genom att utöver den huvudsakliga analysen i form av en förankrad MAIC redovisa känslighetsanalyser, däribland en oförankrad MAIC. Ingen av analyserna utgör tillräckligt evidens för att kunna dra slutsatser om huruvida dupilumab eller tralokinumab i kombination med TCS har bättre effekt hos vuxna med svår AD som haft otillräcklig effekt eller kontraindikationer för ciklosporin. [-----

-----]

I Adtralzas produktresumé finns alternativet att minska doseringen från varannan till var fjärde vecka för de patienter som uppnått återställd eller nästan helt återställd hud. Dock anges att sannolikheten för att bibehålla samma effekt kan vara lägre med denna dosering. I ECZTRA7 utvärderas endast effekten av 300 mg varannan vecka och företagets indirekta jämförelse med dupilumab är därmed baserad på denna dosering. Ingen jämförelse har gjorts med det glesare doseringsintervallet var fjärde vecka, och TLV anser därför inte att det finns underlag för att bedöma huruvida effekten är jämförbar med dupilumab i denna dosering.

TLV:s bedömning: Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. I detta fall försvåras också jämförelsen av skillnader i studiernas behandlingsregim vilket medför ytterligare osäkerhet.

Företaget har utöver sin huvudanalys utfört känslighetsanalyser. Ingen av analyserna visar med någon statistisk signifikans att något av läkemedlen har bättre effekt än det andra. TLV bedömer därför baserat på den befintliga analysen att ingen skillnad i behandlingseffekt kan konstateras mellan tralokinumab och dupilumab.

3 Hälsoekonomi

För att visa att kostnaderna för behandling med Adtralza är rimliga har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Dupixent. Företagets analys avser vuxna patienter med svår atopisk dermatit. I kostnadsjämförelsen antar företaget olika doseringsschema för Adtralza och Dupixent över tid. Företaget tillämpar en tidshorisont på tio år i sitt grundscenario och kostnader diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnt bedömer TLV att Dupixent är relevant jämförelsealternativ, samt att ingen skillnad i behandlingseffekt kan konstateras mellan Adtralza och Dupixent.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Adtralza

Företagets ansökan omfattar Adtralza 150 mg injektionsvätska, som säljs i förpackningar om fyra förfyllda sprutor. En förpackning kostar 11 168 kronor (AUP). Den rekommenderade dosen för vuxna patienter är en initial dos om 600 mg (fyra injektioner på vardera 150 mg) följt av 300 mg (två injektioner på vardera 150 mg) som administreras subkutant varannan vecka. Ansökt pris (AUP) uppgår till 150 772 kronor per patient under år ett och 145 188 kronor per patient följande år. Dessa kostnader gäller patienter som antas ta en dos varannan vecka efter en initial laddningsdos på 600 mg.

Från och med vecka [----] antar företaget att [----] procent av patienter som behandlas med Adtralza byter till en dos var fjärde vecka (13 doser per år) medan övriga patienter fortsätter behandlas med en dos varannan vecka (26 doser per år). Företagets antagande baseras på produktresuméns doseringsalternativ där läkare kan överväga dosering var fjärde vecka för patienter som uppnår mycket god effekt efter 16 veckors behandling [15]. Företaget noterar att uppskattningen av andel patienter som uppnår en mycket god effekt och antas byta till en lägre dosering baseras på data från kliniska studien ECZTRA 7 [14], marknadsundersökningar samt företagets experter.

Dupixent

Dupixent kommer i en förpackning om två förfyllda injektionssprutor eller -pennor, i vardera styrkan 200 mg respektive 300 mg. En förpackning kostar 11 264 kronor (AUP) oavsett styrka. Den rekommenderade dosen för vuxna är en initial startdos om 600 mg, följt av en dos varannan vecka. Pris per patient uppgår till 152 067 kronor under år ett och 146 435 kronor följande år. Företaget antar att samtliga patienter som behandlas med Dupixent följer samma doseringsschema, det vill säga en laddningsdos vecka ett följt av en dos varannan vecka.

En sammanfattning av läkemedelskostnaderna som tillämpas i företagets grundscenario, samt företagets antaganden om doseringsintervall, redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Läkemedelskostnader och företagets antaganden av dosering över tid

Läkemedel	Pris per förpackning (AUP)	Dosering (vecka 1)	Dosering (vecka [----])	Dosering (vecka [----])	Andel patienter
Adtralza	11 168,33 kr	600 mg	300 mg varannan vecka	300 mg varannan vecka	[----]
				300 mg var fjärde vecka	[----]
Dupixent	11 264,21 kr	600 mg	300 mg varannan vecka	300 mg varannan vecka	100%

TLV:s diskussion

Företagets uppskattning av andel patienter som behandlas med Adtralza och eventuellt byter till ett annat doseringsintervall är förknippad med mycket höga osäkerheter. Enligt Adtralzas produktresumé samt TLV:s expert kan sannolikheten för att bibehålla god effekt vara lägre med dosering var fjärde vecka jämfört med dosering varannan vecka [7]. Dessutom kan det vara olämpligt för patienter med hög kroppsvikt som uppnår mycket god effekt att minska doseringen till var fjärde vecka [7].

Vidare antar företaget att den relativa effekten mellan Adtralza och Dupixent kan bedömas som jämförbar för patienter som uppnår god effekt, oavsett vilket doseringsintervall antas efter vecka [----]. Antagandet förknippas med höga osäkerheter eftersom TLV:s bedömning av jämförbar effekt baseras på en indirekt jämförelse mellan Adtralza och Dupixent, där samtliga patienter behandlades med en laddningsdos på 600 mg, följt av 300 mg varannan vecka (se avsnitt 2.4.2 för mer information). TLV har därför inte gjort en bedömning av den relativa effekten mellan Adtralza och Dupixent för patienter som behandlas med en dos Adtralza var fjärde vecka.

Företaget som marknadsför jämförelsealternativet Dupixent har tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna som innebär att kostnaden för användning av läkemedlet minskar efter återbäring. Däremot har Dupixent bedömts vara kostnadseffektivt till ansökt AUP för indikationen svår atopisk dermatit (dnr 3413/2017). Därför bedömer TLV att det är rimligt att jämföra Adtralza mot Dupixents fastställda AUP.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av andel patienter som behandlas med Adtralza och eventuellt byter till en dos var fjärde vecka, utan påverkan på behandlingseffekt, är förknippad med mycket höga osäkerheter. I syfte att hantera osäkerheterna antar TLV, i sitt grundscenario, att ingen patient byter till ett annat doseringsintervall. I TLV:s analys jämförs därför endast genomsnittliga läkemedelskostnader per patient och år.

4 Resultat

Resultaten från företagets kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Adtralza underskrider behandlingkostnaderna för Dupixent, se avsnitt 4.1.2. Företagets känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.1.3.

I TLV:s grundscenario jämförs endast läkemedelskostnader mellan Adtralza och Dupixent, vilket påvisar att läkemedelskostnaderna för Adtralza är lite lägre än läkemedelskostnaderna för Dupixent. TLV:s analyser presenteras i avsnitt 4.2.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan listas de viktigaste antagandena i företagets hälsoekonomiska analys:

- Företaget antar i sitt grundscenario att [----] procent av patienter som behandlas med Adtralza byter till en dos var fjärde vecka (13 doser per år) från och med vecka [----]. Övriga patienter ([----] procent) antas ta en dos varannan vecka under hela modellens tidshorisont (26 doser per år).
- Företaget tillämpar en tidshorisont på tio år.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Företagets resultat presenteras i tabellen nedan (tabell 7). Analysen visar att behandlingskosten för Adtralza är lägre än behandlingskosten för Dupixent. Skillnaden i behandlingskosten beror i stor utsträckning på ett mer fördelaktigt doseringsschema för Adtralza.

Tabell 7. Företagets grundscenario

Läkemedel	Total kostnad per patient över en tidsperiod på 10 år	Genomsnittlig kostnad per patient och år över 10 år
Adtralza	[-----]	[-----]
Dupixent	[-----]	[-----]
Skillnad	-182 203 kr	-18 220 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har även inkommit med ett antal envägs-känslighetsanalyser där en parameter varierar i taget (tabell 8). I samtliga känslighetsanalyser underskrider kostnaderna för Adtralza behandlingkostnaderna för Dupixent.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Total skillnad per patient över 10 år	Genomsnittlig skillnad per patient och år över 10 år
Tidshorisont	1 år	[-----]	[-----]
	5 år	[-----]	[-----]
Andel patienter som behandlas med Adtralza och byter till en dos var fjärde vecka vid vecka [----]	[----]	[-----]	[-----]
	[----]	[-----]	[-----]
	[----]	[-----]	[-----]
	[----]	[-----]	[-----]
	[----]	[-----]	[-----]

4.2 TLV:s grundscenari

4.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenari

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets:

- TLV antar att ingen patient som behandlas med Adtralza byter till ett annat doseringsintervall.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari jämförs genomsnittliga läkemedelskostnader per år för Adtralza och Dupixent (tabell 9). Resultaten visar att genomsnittliga läkemedelskostnader för Adtralza per år och patient är lägre än för Dupixent.

Tabell 9. TLV:s grundscenari

Läkemedel	Kostnad per patient och år: År ett 27 doser (inklusive en laddningsdos)	Kostnad per patient och år: Följande år 26 doser
Adtralza	[-----]	[-----]
Dupixent	[-----]	[-----]
Skillnad	-1 294 kr	-1 246 kr

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [----] patienter kommer att behandlas med Adtralza år 2026 (vid fullskalig försäljning). Företaget antar, i enlighet med antagandena som tillämpas i företagets hälsoekonomiska analys, att en andel patienter byter till en dos Adtralza var fjärde vecka. Det genomsnittliga priset per patient och år som tillämpas i försäljningsprognosen är därför [----] kronor (AUP). Detta motsvarar en fullskalig förväntad försäljning om cirka [-----] kronor till ansökt pris (AUP) år 2026 (tabell 10).

Tabell 10. Företagets försäljningsprognos

År	2022	2023	2024	2025	2026
Nya patienter	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Försäljning (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnts bedömer TLV att uppskattningen av antal patienter som eventuellt byter till en lägre dosering är förknippad med höga osäkerheter. Därför bedömer TLV att företagets försäljningsprognos kan vara något underskattad.

Vidare bedömer TLV att uppskattningen av antal patienter som eventuellt påbörjar behandling eller byter till Adtralza är osäker. TLV har tidigare bedömt att det är svårt att uppskatta andel vuxna patienter i Sverige med svår atopiskt dermatit som inte svarat tillräckligt på annan behandling¹. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

¹ Dnr 3413/2017

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE utreder för närvarande Adtralza för indikationen måttlig till svår atopisk dermatit. Danmark, Norge, och Finland utreder för närvarande Adtralza för indikationen svår atopisk dermatit.

CADTH, den kanadensiska HTA myndigheten, rekommenderar inte subvention av Adtralza för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit. CADTH bedömde den relativa effekten jämfört med jämförelsealternativet Dupixent vara osäker. Dessutom noterar CADTH att Dupixent har en konfidentiell rabatt i Kanada som bidrar till osäkerheterna avseende Adtralzas eventuella kostnadseffektivitet jämfört med Dupixent.

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

Vi har bett 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 11).

Tabell 11. Företagets uppgifter om priser i andra länder för Adtralza

Bilden är borttagen på grund av sekretess

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

Adtralza innehåller den aktiva substansen tralokinumab som är en human monoklonal antikropp. Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 17 juni 2021 för behandling av atopisk dermatit. Adtralza är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

Företaget har ansökt om subvention för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

TLV bedömer att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och fritidsaktiviteter för den som drabbas.

TLV bedömer att Dupixent (dupilumab) utgör relevant jämförelsealternativ till Adtralza eftersom de två produkterna placeras på samma steg i behandlingstrappan och avses användas till samma patientpopulation.

Företaget som marknadsför jämförelsealternativet Dupixent har tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna som innebär att kostnaden för användning av läkemedlet minskar efter återbäring. Däremot har Dupixent bedömts vara kostnadseffektivt till ansökt AUP (dnr 3413/2017). Därför bedömer TLV att det är rimligt att jämföra Adtralza mot Dupixents fastställda AUP.

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan tralokinumab och det relevanta jämförelsealternativet Dupixent (dupilumab). Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en MAIC, (matching adjusted indirect comparison).

Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. I detta fall försvåras också jämförelsen av skillnader i studiernas behandlingsregim vilket medför ytterligare osäkerhet. Företaget har utöver sin huvudanalys utfört känslighetsanalyser och ingen av analyserna visar med någon statistisk signifikans att något av läkemedlen har bättre effekt än det andra.

TLV bedömer därför baserat på den befintliga analysen att ingen skillnad i behandlingseffekt kan konstateras mellan tralokinumab och dupilumab för den patientpopulation som ansökan avser.

Företaget har ansökt om subvention för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ. TLV anser det rimligt att anta denna begränsningstext. Med hänseende till att effekten jämfört med placebo bedömts av EMA som blygsam, är det lämpligt att andra behandlingar provas i första hand. TLV anser också att den indirekta jämförelsen som företaget presenterat är förenad med stor osäkerhet eftersom det är svårbedömt hur skillnader i studiedesign har inverkat på resultatet. Dock är det för den avsedda patientgruppen av stor betydelse att ytterligare behandlingsalternativ tillkommer för svår atopisk dermatit.

För att visa att kostnaderna för behandling med Adtralza är rimliga har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Dupixent. Företagets analys avser vuxna patienter med svår atopisk dermatit.

Ansökt pris (AUP) för Adtralza är 11 168 kronor. Den rekommenderade dosen för vuxna patienter är en initial dos om 600 mg följt av 300 mg som administreras subkutant varannan vecka. Behandlingskostnader per patient och år kan därför uppgå till 150 772 kronor år ett och 145 188 kronor följande år.

I företagets kostnadsjämförelse antar företaget olika doseringsschema för Adtralza och Dupixent över tid. Från och med vecka [----] antar företaget att en andel patienter som behandlas med Adtralza byter till en dos var fjärde vecka (13 doser per år) medan övriga patienter fortsätter behandlas med en dos varannan vecka (26 doser per år). Företaget antar att samtliga patienter som behandlas med Dupixent följer samma doseringsschema, det vill säga en laddningsdos vecka ett följt av en dos varannan vecka.

Resultaten från företagets grundscenario visar att behandlingskosten för Adtralza underskrider behandlingskosten för Dupixent med 18 220 tusen kronor per patient och år över en tidshorisont på tio år. Skillnaderna i behandlingskosten beror i stor utsträckning på företagets antagande om ett mer fördelaktigt doseringsintervall för Adtralza.

TLV bedömer att företagets uppskattning av andel patienter som behandlas med Adtralza och eventuellt byter till en dos var fjärde vecka, utan någon påverkan på behandlingseffekt, är förknippad med mycket höga osäkerheter. I syfte att hantera osäkerheterna antar TLV att ingen patient byter till ett annat doseringsintervall. I TLV:s analys jämförs därför endast genomsnittliga läkemedelskostnader per patient och år.

I TLV:s grundscenario är läkemedelskostnaderna för Adtralza lägre än läkemedelskostnaderna för Dupixent. Genomsnittlig skillnad i behandlingskosten per patient och år är 1 294 kronor år ett och 1 246 kronor följande år.

TLV har endast utvärderat en liten del av den godkända indikationen för atopisk dermatit. Adtralza ska därför subventioneras med begränsning till den nu utvärderade indikationen.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Adtralza ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris med en begränsning som motsvarar den utvärderade patientpopulationen: Subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

8 Referenser

- [1] "E.K. Johansson, "Atopiskt eksem vanligt i alla åldrar", *Läkartidningen* 2017,114:EUEC."
- [2] "A. Wollenberg et al., "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I," (in eng), *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, vol. 32, no. 5, pp. 657-682, May 2018, doi: 10.1111/jdv.14891.."
- [3] "J. Kim, B.E. Kim, D.Y.M. Leung, "Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications", *Allergy Asthma Proc.*, Vol. 40(2), pp. 84–92, Mar 2019."
- [4] "J. Silverberg, "Comorbidities and the impact of atopic dermatitis", *Ann Allergy Asthma Immunol.* Vol. 123(2), pp.144-151, Aug 2019.."
- [5] "E. K. Johansson, N. Ballardini, A. Bergström, I. Kull, and C. F. Wahlgren, "Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference?," *The British journal of dermatology*, vol. 173, no. 4, pp. 962-8, Oct 2015, doi: 10.1111/bjd.13901.."
- [6] "F.L. Dalgard, U. Gieler, L. Tomas-Aragones, L. Lien, F. Poot, G.B.E. Jemec *et al.*, "The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries", *J Invest Dermatol*, vol. 135(4), pp 984-991, Apr 2015."
- [7] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Produktresumé Adtralza, 2021.."
- [8] "Läkemedelsverket, "Behandling av atopiskt eksem-behandlingsrekommendation," 2005.."
- [9] "A. Wollenberg et al., "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II," (in eng), *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, vol. 32, no. 6, pp. 850-878, Jun 2018, doi: 10.1111/jdv.14888.."
- [10] "A. Wollenberg, J. Szepietowski, A. Taieb, and J. Ring, "Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I," (in eng), *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, vol. 33, no. 7, p. 1436, Jul 2019, doi: 10.1111/jdv.15719.."
- [11] ""Läkemedelsrådet, Region Skåne. (2021, 2021-12-13.)"Regionala riktlinjer avseende systembehandling av svår atopisk dermatit i Region Skåne." Available: https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/riktlinjer/lakemedelsriktlinjer/systemisk-behandling-av-atopisk-dermatit_reviderad-riktlinje-2019-11-05.pdf."
- [12] "A. Wollenberg, A. Blauwelt, E. Guttman-Yassky, M. Worm, C. Lynde, J-P- Lacour, *et al.*, "Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)", *Br J Dermatol*, vol. 184(3), pp. 437-449 Mar 2021.."
- [13] "J.I. Silverberg, D. Toth, T. Bieber, A.F. Alexis, B.E. Elewski, A.E. Pink, *et al.*, "Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial", *Br J Dermatol*, vol. 184(3), pp. 450-463, Mar 2021.."
- [14] "J. Gutermuth, A.E. Pink, M. Worm, L. Soldbro, C. Bjerregård Øland, S. Weidinger, "Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of cyclosporine A: a placebo-controlled, randomized, Phase 3 clinical trial (ECZTRA 7)", *Br J Dermatol*, Online ahead of print, Oct 26 2021.."
- [15] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Adtralza, 2021. ."
- [16] "Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Tralokinumab vs Dupilumab", LEO Pharma, "Data on file"."
- [17] [-----

-----]
[18] "Institute for Clinical and Economic Review, "JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value", 2021.."

9 Bilagor

9.1 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.