

Underlag för beslut om subvention – Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Skyrizi (risankizumab)

Utvärderad indikation

Skyrizi är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling eller en biologisk behandling.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Diarienummer: 3803/2022
Datum för nämndmöte: 2023-08-24
Punkt enligt föredragningslista: 9

Produkten	
Varumärke	Skyrizi
Aktiv substans	risankizumab
ATC-kod	LO4AC18
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i cylinderampull
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-08-24
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Crohns sjukdom
Sjukdomens svårighetsgrad	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Skyrizi och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom svårighetsgraden därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	Entyvio
Antal patienter i Sverige	Ca 20 000 (2021) ¹
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Skyrizi	360 mg	1 st	23 917,63	24 442,23

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Kristine Lukins (hälsoekonom), Louise Lindström (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.

Kliniska experter: Pontus Karling docent/överläkare 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: 3803/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

¹ Socialstyrelsens statistikdatabas för diagnoser, diagnoskod K50 Crohns sjukdom

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Villkorstext

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

- Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom som kan uppträda i hela mag-tarmkanalen. Det är vanligast att tunntarmen och första delen av tjocktarmen inflammeras. Vanliga symtom är diarré, magknip efter att ha ätit och viktminskning. Sjukdomen är kronisk, men med behandling kan patienten leva i stort sett som vanligt. Insjuknande sker ofta mellan 15 och 35 års ålder, men även barn och äldre kan drabbas.
- Läkemedlet Skyrizi har flera godkända indikationer. I detta ärende utreds behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling eller en biologisk behandling.
- Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter inom den godkända indikationen som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.
- Den aktiva substansen i Skyrizi, risankizumab, är en monoklonal antikropp (en typ av protein) som är utformad för att fästa vid interleukin 23 (IL-23) och blockera dess aktivitet. Genom detta minskar risankizumab inflammationen och andra symtom som är typiska för sjukdomen.
- TLV bedömer att Entyvio utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Skyrizi eftersom det är det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta alternativen.
- TLV bedömer i likhet med EMA att risankizumab är effektiv när det gäller att behandla symtom på måttlig till svår Crohns sjukdom och att minska tecken på inflammation i tarmarna för hela den godkända populationen. Subgruppsanalyser visar på motsvarande effekt även hos den i ansökan aktuella patientgruppen som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.
- Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse mellan Skyrizi och Entyvio i en nätverksmetaanalys. Studieunderlaget som ingår i företagens nätverksmetaanalys medför att jämförelsen är behäftad med osäkerhet, men påvisar inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan Skyrizi och Entyvio vid underhållsbehandling. TLV bedömer baserat på befintligt underlag att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Skyrizi (risankizumab) och Entyvio (vedolizumab) är jämförbar hos den utvärderade patientgruppen.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Skyrizi och Entyvio. Ansökt pris för Skyrizi 360 mg är 24 442,23 kronor per förpackning (AUP).
- I TLV:s kostnadsjämförelse har Skyrizi en genomsnittlig behandlingsskostnad som uppgår till cirka 156 000 kr per patient och år. Motsvarande behandlingsskostnad för Entyvio är cirka 156 000 kronor.
- TLV bedömer att behandlingsskostnaden för Skyrizi och Entyvio uppgår till samma nivå.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Crohns sjukdom	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	13
4	Resultat	15
4.1	TLV:s kostnadsjämförelse	15
4.2	TLV:s känslighetsanalyser	15
4.3	Samlad bedömning av resultaten	16
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	17
6	Regler.....	18
6.1	Den etiska plattformen	18
6.2	Författningstext m.m.	18
7	Sammanvägning.....	19
8	Referenser.....	21
	Bilagor	22
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	22
	Bilaga 2 – TLV:s analyser av data från Patientregistret och Läkemedelsregistret	23

1 Bakgrund

Skyrizi är ett läkemedel som förutom för behandling av Crohns sjukdom är godkänt för behandling av vuxna med följande tillstånd:

- Måttlig till svår plackpsoriasis (en sjukdom som orsakar röda, fjällande fläckar på huden) som kräver systemisk behandling (behandling med läkemedel som ges genom munnen eller genom injektion).
- Aktiv psoriasisartrit (en sjukdom som orsakar psoriasis och inflammation i lederna) när behandling med ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller har orsakat oacceptabla biverkningar.

2 Medicinskt underlag

2.1 Crohns sjukdom

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)[1].

Inflammatorisk tarmsjukdom eller IBD (från den engelska termen inflammatory bowel disease) omfattar diagnoserna Crohns sjukdom (CD), ulcerös kolit och oklassificerad inflammatorisk tarmsjukdom (IBD-U). IBD är en kronisk sjukdom, som förekommer hos knappt en procent av befolkningen, som inte går att bota och ofta behövs livslång läkemedelsbehandling.

Kliniskt är CD en mycket heterogen sjukdom. Oftast inflammeras bara den nedre delen av tunntarmen och första delen av tjocktarmen men inflammationen kan uppstå i hela mag-tarmkanalen, från munnen och till ändtarmsöppningen. Ibland drabbas bara tunntarmen, tjocktarmen eller ändtarmsöppningen. Inflammationen förekommer ofta fläckvis och inflammationen är ej begränsad till slemhinnan utan engagerar djupare lager i tarmväggen. Med sjukdomstiden ökar risken för komplikationer med stenoser² eller fistlar³. Symtomen är beroende av sjukdomens lokalisering, karaktär och svårighetsgrad. Kronisk diarré är det vanligaste symtomet, ibland med blod och slem. Även undernäring, viktneidgång och buksmärta är vanligt. För en betydande andel av patienterna minskar symtomen med åren. En hälsosam livsstil har betydelse för patientens sjukdomsförlopp och prognos. Rökning kan påverka sjukdomsförloppet och ökar riskerna för komplikationer vid CD.

Sannolikt utvecklas inflammationen i tarmslemhinnan på grund av att kroppens immunförsvar reagerar mot den normala bakteriefloran i tarmen. Orsaken till detta tros kunna kopplas till en kombination av genetik, mikrobiom⁴, immunsvaret och miljö som resulterar i en överdrivet och onormal immunreaktion i tarmen.

CD förlöper oftast skovvis där lugna perioder (remission) växlas med uppflammande episoder (flares) vilka kan dyka upp spontant och oförutsägbart. Ibland kan dock sjukdomen ha ett mer kontinuerligt aktivt förlopp. Utan skarpa gränser indelas CD ofta i lindrig, måttlig och svår sjukdom. Diagnostiken baseras på en sammanvägning av anamnes, endoskopi, histopatologi och ibland radiologi [1].

Ett kliniskt anpassat aktivitetsindex är det s.k. Harvey-Bradshaw Activity Index (HBI) som värderar det senaste dygnets sjukdomsaktivitet efter ett poängsystem (0–21 poäng). Ett äldre

² Stenos: förträngning

³ Fistel: en onormal passage eller kanal mellan två ihåliga organ. Fistlar kan även finnas mellan ett ihåligt organ och den omgivande miljön, till exempel tarmen och huden

⁴ Mikrobiom: ordet används för att beskriva alla mikroorganismer i en viss miljö. Mikrobiom finns överallt, till exempel i och på människokroppen, på växter, i marken och i haven.

och i forskningssammanhang oftare använt aktivitetsindex omfattande en veckas registrering är Crohn´s disease activity index (CDAI) där <150 poäng anses som remission, lindrig sjukdom 150–220 poäng, måttlig 220–450 poäng och ett värde >450 poäng definieras som svår sjukdom [2].

Prevalensen av CD i Sverige uppskattas till omkring 48 000 patienter (4,7 per 1000 invånare) [3]. Incidensen har gradvis ökat under de senaste decennierna. Årligen drabbas nu cirka 10 personer av CD per 100 000 invånare i Sverige. Av dessa behandlas ungefär 30 procent med biologiska läkemedel [4]. Insjuknandet i CD sker oftast mellan 15 och 40 års ålder. Även om de flesta patienter insjuknar under ungdomsåren eller i ung vuxen ålder kan sjukdomen också drabba barn och äldre [1].

2.2 Läkemedlet

Skyrizi innehåller den aktiva substansen risankizumab. Skyrizi godkändes för behandling av Crohns sjukdom genom den centraliserade proceduren. Beslutet fattades av den Europeiska kommissionen den 21 november 2022.

2.2.1 Indikation

Skyrizi är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling eller en biologisk behandling.

Skyrizi har även godkända indikationer för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit men dessa utvärderas inte i detta ärende.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Skyrizi, risankizumab, är en monoklonal antikropp (en typ av protein) som är utformad för att fästa vid interleukin 23 (IL-23) och blockera dess aktivitet. IL-23 medverkar till att orsaka inflammation vid Crohns sjukdom. Genom att blockera effekten av IL-23 minskar risankizumab inflammationen och andra symtom som är typiska för sjukdomen [5].

2.2.3 Dosering/administrering

Risankizumab finns i två läkemedelsformuleringar som används vid Crohns sjukdom. Den första, ett koncentrat, används för att framställa en lösning som ges i början av behandlingen som en infusion (dropp i en ven) tre gånger under åtta veckor. Den andra formuleringen, en injektionsvätska, är avsedd för långvarig underhållsbehandling och ges som en injektion under huden fyra veckor efter den sista infusionen och därefter var åttonde vecka. Det är endast formuleringen för underhållsbehandling som ingår i företagets subventionsansökan till TLV.

Skyrizi 600 mg koncentrat till infusionsvätska (ingår ej i subventionsansökan)

Den rekommenderade induktionsdosen är 600 mg som administreras via intravenös infusion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8. Den ska administreras under minst en timme.

Skyrizi 360 mg injektionsvätska, lösning i en ampull

360 mg administrerat via subkutan injektion vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka. Injektionen ska ges i låret eller buken. Patienter kan själva injicera Skyrizi efter att ha tränat på subkutan injektionsteknik med den självhäftande injektorn.

Behandlingsavbrott bör övervägas för patienter som inte har visat något svar efter 24 veckors behandling.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för behandling av IBD från 2021 framgår att de allra flesta som har CD behöver någon form av behandling. Det övergripande målet är att patienten ska bli fri från symtom och inflammation. Behandlingen botar inte sjukdomen utan syftar till god hälsa och livskvalitet för patienten samt till att minska risken för framtida komplikationer. Behandlingen består av läkemedel, operation eller både och. De flesta behandlas med läkemedel och behöver inte opereras [1].

Oftast behövs en inledande intensiv behandling (induktionsbehandling) för att patienten ska bli symptomfri. Den fortsatta underhållsbehandlingen siktar mot läkning av inflammation i tarmslemhinnan för att minimera risken för kroniska tarmskador och bibehålla patienten symptomfri. Det är svårt att förutse vilken behandling som kommer att vara effektiv hos den enskilda patienten eftersom läkemedlets effekt varierar kraftigt beroende på bland annat diagnos, sjukdomens lokalisation, utbredning och svårighetsgrad. Valet av läkemedel måste individanpassas utifrån dessa faktorer men även efter andra aspekter som patientförutsättning, ålder, samsjuklighet och annan läkemedelsbehandling. För att uppnå behandlingsmålet kan olika läkemedelsgrupper behöva kombineras [1].

Läkemedelsbehandling vid CD utgår ofta från en indelning av sjukdomsaktiviteten i lindrig, måttlig och svår. Det är en till viss del generaliserad indelning där kliniskt ansvarig läkare bedömer sjukdomsaktiviteten hos den enskilda patienten i den kliniska situationen.

Skyrizi är indicerat för patienter med måttlig till svår CD. För dessa rekommenderas främst kortikosteroider och/eller TNF-hämmare vid induktionsbehandling. Vid underhållsbehandling rekommenderas främst tiopuriner och/eller TNF-hämmare (se tabell 1 nedan).

Tabell 1. Generell rekommendation för farmakologisk behandling vid Crohns sjukdom utifrån sjukdomsaktivitet [1].

Läkemedelsgrupp ¹	Lindrig	Måttlig	Svår
Induktionsbehandling			
Kortikosteroid	budesonid med ileocekal frisättning	prednisolon	betametason (i.v.)
TNF-hämmare	infiximab ^{2,3} eller adalimumab ^{2,4}	infiximab ³ eller adalimumab ⁴	
Integrinhämmare	-	vedolizumab ⁵	
Interleukinhämmare	-	ustekinumab ⁵	
Underhållsbehandling			
Immunmodulerare	Tiopurin (azatioprin, merkaptopurin) eller metotrexat		
TNF-hämmare	infiximab ^{2,3} eller adalimumab ^{2,4}	infiximab ³ eller adalimumab ⁴	
Integrinhämmare	-	vedolizumab ⁵	
Interleukinhämmare	-	ustekinumab ⁵	

¹Fler detaljer om kombinationsbehandling samt andra aspekter finns i avsnittet om CD och behandlingsoptimering.

²Vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för tiopuriner och metotrexat.

³Bör kombineras med tiopuriner eller metotrexat.

⁴Kan kombineras med tiopuriner eller metotrexat.

⁵Vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare, tiopuriner eller metotrexat.

Behandling av CD hos patienter med otillräckligt behandlingssvar

TNF-hämmare är effektiva läkemedel vid CD, men vissa patienter uppnår inte behandlingssvar inom tre månader efter initiering av behandling. Andra svarar på induktionsbehandling och uppnår steroidfri remission, men uppvisar en försämrad behandlingseffekt över tid, så kallad

loss of respons. Andelen i remission ett år efter lyckad induktionsbehandling i de stora randomiserade studierna är 30–40 procent vid CD, dvs en stor andel av patienter som i början uppvisar god sjukdomslindring får symtomgenombrott inom 12 månader [2].

Aktuell subventionsansökan rör patienter med måttlig till svår CD och otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel, specifikt patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Enligt rekommendationerna ska dessa patienter behandlas med integrinhämmaren Entyvio (vedolizumab) eller interleukinhämmaren Stelara (ustekinumab).

2.3.2 Jämförelsealternativ

Aktuell subventionsansökan avser en begränsad patientpopulation, de patienter som inom den godkända indikationen för Skyrizi har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Företaget bedömer att det enligt aktuella riktlinjer finns två möjliga behandlingsalternativ för just dessa patienter, Stelara och Entyvio. Av dessa två anser företaget att Stelara utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Skyrizi. Detta motiveras genom att det finns en direkt jämförande studie mellan Skyrizi och Stelara, vilket möjliggör bästa möjliga jämförelse av effekt och säkerhet mellan behandlingarna. Vidare är Skyrizi och Stelara båda IL-hämmare med liknande verkningsmekanism, och användningen av Skyrizi förväntas främst ersätta Stelara.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s anlitade kliniska expert är följsamheten till behandlingsriktlinjer [1, 2] god i klinisk praxis. För patienter där tiopuriner och TNF-hämmare inte gett tillräckligt resultat anger experten att det idag finns två alternativ, Entyvio och Stelara. Inget av dessa rekommenderas före det andra, utan experten anger att det är upp till behandlande läkare i samråd med patienten att välja det alternativ som är mest lämpligt. Baserat på Skyrizi:s indikation för CD och den föreslagna subventionsbegränsning anser experten att Skyrizi kommer in på samma plats i behandlingstrappan som Entyvio och Stelara och utgör därmed ytterligare ett behandlingsalternativ för de patienter som idag behandlas med Entyvio och Stelara.

Behandling av patienter med CD utgörs av en initial induktionsbehandling med syfte att göra patienten symtomfri, samt efterföljande underhållsbehandling för att bibehålla effekten. Enligt europeiska riktlinjer från ECCO⁵ sker inget byte av läkemedel vid övergång från induktionsbehandling till underhållsbehandling [6]. Detta bekräftas även av TLV:s expert som beskriver att klinisk praxis följer de dosregimer som utvärderats i produkternas kliniska studier och där har inga byten mellan produkter skett.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2017:1) ska jämförelsealternativet utgöras av det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Utifrån svenska behandlingsriktlinjer samt utlåtande från TLV:s expert utgör både Entyvio och Stelara kliniskt relevanta behandlingsalternativ. TLV har inte tidigare utvärderat Stelara och Entyvio mot varandra vid behandling av CD och därför inte gjort någon bedömning av vilket som är det mest kostnadseffektiva alternativet.

I TLV:s tidigare utredningar har behandlingstkostnaden för Entyvio injektionsvätska (108 mg) vid underhållsbehandling bedömts vara lägre jämfört med Entyvio infusionsvätska (300 mg) vid underhållsbehandling, eftersom den senare kräver sjukvårdsresurser (dnr 1193/2020, 4038/2021). Entyvio 108 mg utgör därmed det mest kostnadseffektiva alternativet av dessa två beredningsformer.

⁵ ECCO; European Crohn's and Colitis Organisation

Doseringsanvisningen i produktresumén för Stelara möjliggör en dosökning i underhållsfasen för de patienter som fått otillräcklig effekt. Företaget framför i sin ansökan att den tätare doseringen behöver inkluderas för att möjliggöra en korrekt kostnadsberäkning och redovisar data från Läkemedelsregistret avseende uthämtade förpackningar. Även TLV har gjort ett datauttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregistret (se Bilaga 2). Denna data har tillförts ärendet och med hjälp av den har TLV kunnat uppskatta dosintervall för Stelara och Entyvio. Behandlingskostnaden baserat på dessa dosintervall visar att den genomsnittliga årliga behandlingskostnaden för Stelara överstiger den för Entyvio. TLV bedömer därmed att Entyvio utgör relevant jämförelsealternativ till Skyrizi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Stelara och Entyvio båda utgör kliniskt relevanta alternativ till Skyrizi, men då Entyvio är det mest kostnadseffektiva utgör Entyvio det mest relevanta jämförelsealternativet i utvärderingen för den aktuella patientpopulationen.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för risankizumab bedömdes hos 1 419 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier. Studierna utgjordes av två induktionsstudier (ADVANCE och MOTIVATE) och en underhållsstudie (FORTIFY) [7, 8].

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
Induktionsstudie MOTIVATE (M15-991), [7]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad. 12 veckor + 12 veckor (för patienter som inte uppnådde klinisk respons vid vecka 12) + 20 veckors uppföljning	Risankizumab (RZB) 600 mg (aktiv behandling ^a) intravenöst, vecka 0, 4 och 8. Risankizumab 1200 mg (aktiv behandling) intravenöst, vecka 0, 4 och 8. Placebo, intravenöst, vecka 0, 4 och 8.	Patienter 16 år och äldre med måttlig till svår Crohns sjukdom som var Bio-IR ^b N= 569 (ITT), 191 aktiv arm (600mg), 191 aktiv arm (1200mg), 187 kontrollarm.	De ko-primära effektmåtten andel patienter med klinisk respons (SF/APS ^d) och endoskopisk respons vid 12 veckor visade signifikanta skillnader mellan patienter med aktiv behandling (600mg och 1200mg) jämfört mot placebo.
Induktionsstudie ADVANCE (M16-006), [7]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad. 12 veckor + 12 veckor (för patienter som inte uppnådde klinisk respons vid vecka 12) + 20 veckors uppföljning	Risankizumab 600 mg (aktiv behandling ^a) intravenöst, vecka 0, 4 och 8. Risankizumab 1200 mg (aktiv behandling) intravenöst, vecka 0, 4 och 8. Placebo, intravenöst, vecka 0, 4 och 8.	Patienter 16 år och äldre med måttlig till svår Crohns sjukdom som var Bio-IR ^b eller icke Bio-IR ^c N= 850 (ITT), 336 aktiv arm (600mg), 339 aktiv arm (1200mg), 175 kontrollarm.	De ko-primära effektmåtten andel patienter med klinisk respons (SF/APS ^d) och endoskopisk respons vid 12 veckor visade signifikanta skillnader mellan patienter med aktiv behandling (600mg och 1200mg) jämfört mot placebo.
Underhållsstudie FORTIFY (M16-000), [8]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad.	Risankizumab 180 mg (aktiv behandling) intravenöst var 8e vecka.	Patienter som uppnådde klinisk respons (SF/APS) vid vecka 12 eller vecka 24 i induktionsstudierna.	De ko-primära effektmåtten andel patienter med klinisk remission (SF/APS ^d) och endoskopisk respons vid 52 veckor visade signifikanta

	52 veckor + 20 veckors uppföljning utan blindning	Risankizumab 360 mg (aktiv behandling ^a) intravenöst var 8e vecka. Placebo, intravenöst var 8e vecka.	N= 462 (ITT), 157 aktiv arm (180mg), 141 aktiv arm (360mg), 164 kontrollarm	skillnader mellan patienter med aktiv behandling (360mg) jämfört mot placebo. Jämförelsen mellan aktiv behandling (180mg) mot placebo visade ingen signifikant skillnad.
--	---	--	---	--

^aDen godkända dosen, ^bBio-IR: patienter med dokumenterad intolerans eller inadekvat respons till en eller flera godkända biologiska läkemedel för CD, ^cIcke Bio-IR: patienter som var intoleranta eller hade en inadekvat respons till en eller flera konventionella behandlingar, ^dSF; stool frequency, APS; abdominal pain score.

Delar av nedanstående avsnitt är hämtat i sin helhet från produktresumén för Skyrizi [5].

ADVANCE och MOTIVATE

Metod

ADVANCE och MOTIVATE är båda två 12-veckorsstudier med intravenös induktion [7]. De innefattade även en 12 veckor lång förlängningsperiod för patienter som inte uppnådde SF⁶/APS⁷ klinisk respons vid vecka 12 (≥ 30 % minskning av SF och/eller ≥ 30 % minskning av APS och ingen av dem sämre än baslinjen).

De patienter som deltog i studierna var 16 år och äldre med ett CDAI (Crohn's Disease Activity Index) på 220 till 450, en genomsnittlig avföringsfrekvens (SF) på ≥ 4 och/eller genomsnittlig poäng för daglig buksmärta (APS) på ≥ 2 och en SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) på ≥ 6 , eller ≥ 4 för isolerad sjukdom.

I studierna randomiserades patienterna till att antingen få risankizumab 600 mg (rekommenderad dos), 1 200 mg eller placebo vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8.

I ADVANCE hade 58 procent av patienterna sviktat på eller varit intoleranta mot en eller flera biologiska behandlingar⁸, och 42 procent hade sviktat på eller varit intoleranta mot konventionella läkemedel men inte biologiska läkemedel. Bland patienterna utan tidigare biologisk behandlingssvikt, var 87 procent naiva för biologisk behandling medan övriga hade fått en biologisk behandling men aldrig sviktat eller uppvisat intolerans. Alla patienter i MOTIVATE hade tidigare sviktat på behandling med biologiska läkemedel. Majoriteten av de biologiska läkemedlen utgjordes i studierna av TNF-hämmare.

Resultat

I båda studierna uppnådde en större andel patienter som behandlades med risankizumab de ko-primära effektmåten klinisk remission vid vecka 12 och endoskopisk respons vid vecka 12 jämfört med placebo. Förbättring i SF/APS klinisk respons och klinisk remission var statistiskt signifikant så tidigt som vecka 4 hos patienter som behandlades med risankizumab och fortsatte att förbättras till och med vecka 12 (tabell 3).

⁶ SF: stool frequency

⁷ APS: abdominal pain score

⁸ Dessa behandlingar utgjordes av TNF- α inhibitorer samt adhesionsmolekyl-inhibitorer

Tabell 3. Effekteresultat (andelen responders) i ADVANCE och MOTIVATE [5]

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo iv (N=175) %	Risankizumab 600 mg iv (N=336) %	Behandlings skillnad ^d (95 % KI)	Placebo iv (N=187) %	Risankizumab 600 mg iv (N=191) %	Behandlings skillnad ^d (95 % KI)
Co-primära effektmått						
Klinisk remission vid vecka 12^e	22 %	43 %	22 % [14 %, 30 %] ^a	19 %	35 %	15 % [6 %, 24 %] ^b
Endoskopisk respons vid vecka 12^f	12 %	40 %	28 % [21 %, 35 %] ^a	11 %	29 %	18 % [10 %, 25 %] ^a

^a Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo (p < 0,001).

^b Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo (p ≤ 0,01).

^c Nominellt p ≤ 0,05 risankizumab jämfört med placebo.

^d Justerad behandlingsskillnad.

^e Klinisk remission baserad på SF/APS: genomsnittlig daglig SF ≤ 2,8 och inte sämre än baslinjen och genomsnittlig daglig AP-poäng ≤ 10 och inte sämre än baslinjen.

^f Endoskopisk respons: mer än 50 % minskning av SES-CD från baslinjen, eller en minskning med minst 2 poäng för patienter med en baslinjepoäng på 4 och isolerad ileal sjukdom

Vid vecka 12 uppnådde en högre andel av patienter behandlade med risankizumab en minskning på minst 100 poäng i baslinje-CDAI jämfört med placebo (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, p < 0,001).

Vid vecka 12 uppnådde en högre andel av patienter behandlade med risankizumab både förstärkt SF/APS klinisk respons och endoskopisk respons vid vecka 12 jämfört med placebo (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, p < 0,001).

Resultaten för de ko-primära effektmåtten för subgrupperna (utan justering för multiplicitet) med och utan tidigare biologisk behandlingssvikt presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Effekteresultat vid vecka 12 för subgrupperna med tidigare biologisk behandlingssvikt och patienter utan tidigare biologisk behandlingssvikt i ADVANCE [5]

	ADVANCE		
	Placebo iv	Risankizumab 600 mg	Behandlingskillnad (95 % KI)
Klinisk remission per SF/AP-poäng			
Tidigare biologisk behandlingssvikt	23 % (N=97)	41 % (N=195)	18 % [7 %, 29 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	21 % (N=78)	48 % (N=141)	27 % [15 %, 39 %]
Endoskopisk respons			
Tidigare biologisk behandlingssvikt	11 % (N=97)	33 % (N=195)	21 % [12 %, 31 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	13 % (N=78)	50 % (N=141)	38 % [27 %, 49 %]

FORTIFY

Metod

I underhållsstudien FORTIFY [8] inkluderades 462 patienter som uppnått SF/APS klinisk respons på 12 veckors eller 24 veckors intravenös (iv) induktionsbehandling med risankizumab i studierna ADVANCE och MOTIVATE. Patienter fortsatte sin behandling genom att randomiseras till underhållsbehandling av antingen risankizumab 360 mg subkutant (sc) (rekommenderad dos), risankizumab 180 mg sc var 8:e vecka, eller till en utsättningsarm där de fick placebo sc var 8:e vecka i upp till 52 veckor.

Resultat

De ko-primära effektmåten var klinisk remission vid vecka 52 och endoskopisk respons vid vecka 52. Resultaten grupperades också utifrån patienter med eller utan tidigare biologisk behandlingssvikt (se tabell 5).

Tabell 5. Effektergebnat i FORTIFY vid vecka 52 (64 veckor från insättning av induktionsdos) [5]

	FORTIFY		
	Risankizumab iv-induktion/ Placebo sc ^f (N=164) %	Risankizumab iv-induktion/ Risankizumab 360 mg sc (N=141) %	Behandlingsskillnad (95 % KI)
Co-primära effektmått			
Klinisk remission	40 %	52 %	15 % [5 %, 25 %] ^{a,g}
Tidigare biologisk behandlingssvikt	34 % (N=123)	48 % (N=102)	14 % [1 %, 27 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	56 % (N=41)	62 % (N=39)	5 % [-16 %, 27 %]
Endoskopisk respons	22 %	47 %	28 % [19 %, 37 %] ^{b,g}
Tidigare biologisk behandlingssvikt	20 % (N=123)	44 % (N=102)	23 % [11 %, 35 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	27 % (N=41)	54 % (N=39)	27 % [6 %, 48 %]

^a Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p \leq 0,01$).

^b Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p < 0,001$).

^c Nominellt $p < 0,001$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.

^d Nominellt $p \leq 0,01$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.

^e Nominellt $p \leq 0,05$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.

^f Gruppen med enbart induktion bestod av patienter som uppnått klinisk respons på induktionsbehandling med risankizumab och randomiserades till att få placebo i underhållsstudien (FORTIFY).

^g Justerad behandlingsskillnad

Djup remission (klinisk remission och endoskopisk remission) vid vecka 52 observerades med högre frekvens hos patienter som fortsatt med risankizumab efter induktionsfasen jämfört med patienter som randomiserats till placebo (28 % respektive 10 %, nominellt $p < 0,001$).

Vid vecka 52 uppnådde en högre andel patienter som behandlades med risankizumab CDAI < 150 jämfört med patienter i utsättningsarmen (52 % respektive 41 %, nominellt $p \leq 0,01$). Motsvarande resultatfördelning gällde för effektmåttet minskning på minst 100 poäng i baslinjepoäng för CDAI (62 % för aktiv behandling respektive 48 % för placebo, nominellt $p \leq 0,01$).

Biverkningar

Den mest frekvent rapporterade biverkningen vid behandling med risankizumab är infektioner, där infektioner i övre luftvägarna är vanligast.

Antalet infektioner i den 52 veckor långa underhållsstudien var 57,7 händelser per 100 patientår hos patienter behandlade med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion, jämfört med 76,0 händelser per 100 patientår hos patienter som fått placebo efter risankizumabinduktion. Antalet allvarliga infektioner var 6,0 händelser per 100 patientår hos patienter behandlade med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion, jämfört med 5,0 händelser per 100 patientår hos patienter som fått placebo efter risankizumabinduktion.

Utöver infektioner var huvudvärk, klåda i hud och allmänna symtom som trötthet och reaktioner vid injektionsstället biverkningar som var vanligt förekommande ($\geq 1/100$, $< 1/10$) vid behandling med risankizumab för CD.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att risankizumab är effektiv när det gäller att behandla symtom på måttlig till svår Crohns sjukdom och att minska tecken på inflammation i tarmarna. Denna bedömning baseras på att de pivotala kliniska studierna visar en statistiskt signifikant effekt av behandling med risankizumab i de ko-primära effektmåtten klinisk remission och endoskopisk respons både för induktionsbehandling och underhållsbehandling jämfört mot placebo. De sekundära effektmåtten stöder utfallet i de ko-primära effektmåtten.

Relevant för aktuell ansökan är behandlingseffekten för patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare. Subgruppsanalyser indikerar ett något sämre resultat hos de patienter som tidigare sviktat på biologisk behandling jämfört med de som inte sviktat. Dock finns signifikanta skillnader mot placebo för båda subgrupperna. Baserat på dessa resultat konstaterar TLV att Skyrizi har en god effekt även på den i aktuell ansökan utvärderade patientpopulationen.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Skyrizi och Entyvio har företaget inkommit med en nätverksmetaanalys (NMA) som studerar indirekta relativa skillnader i effekt mellan läkemedlen [9].

Syftet var att genomföra en NMA av publicerade kliniska studier för att utvärdera den relativa effekten och säkerheten hos risankizumab jämfört med vedolizumab hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv CD. Inklusionskriterier för studiepopulationen var patienter med tidigare otillräcklig respons på induktionsbehandling eller förlorad respons vid underhållsbehandling, antingen med konventionell behandling, TNF-hämmare eller annan biologisk behandling eller med kontraindikationer mot sådan behandling.

En systematisk litteraturgenomgång utfördes för att identifiera relevanta studier som utvärderat klinisk effekt av vedolizumab, varifrån publicerade data hämtades till den indirekta analysen. Doseringen av vedolizumab var 300 mg iv som induktionsdos, och 300 mg iv eller 108 mg sc som underhållsdos. Data rörande risankizumab hämtades från studierna ADVANCE, MOTIVATE och FORTIFY. Den inkluderade doseringen för risankizumab var 600 mg som induktionsdos och 360 mg som underhållsdos. Placebo utgjorde den gemensamma komparatorn för studierna i analysen.

Utfallsmått avseende effekt som studerats i NMA är

- Klinisk remission, definierat som CDAI <150 poäng vid studiens endpoint
- Klinisk respons, definierat som ≥ 100 poängs minskning i CDAI från baslinjen vid studiens endpoint. Uttrycks som CR-100 i rapporten.

Utvärderingen av utfallsmåtten gjordes efter 10–12 veckors induktionsfas och 44–60 veckors underhållsfas.

Alla studier av underhållsbehandling som inkluderats i analysen är designade med en andra randomisering: Patienter som först randomiserats till aktiv behandling i induktionsfasen och uppnått respons övergår till underhållsbehandling. De randomiseras då åter till antingen fortsatt aktiv behandling eller placebo. Jämförelsen av resultat i underhållsfasen kompliceras därför av att effekten av den aktiva behandlingen i induktionsfasen kvarstår hos patienterna som byter till placebo vid start av underhållsfasen. Risankizumab och vedolizumab har olika farmakodynamik och farmakokinetik, inklusive halveringstid och långtidseffekt på sjukdomsprocessen. Detta gör att kvardröjande effekter efter utsättning skiljer sig åt. Definitionen av klinisk respons som leder till övergång från induktion till underhållsbehandling skiljer sig också åt mellan olika studier. En NMA förutsätter att ingående studier har en gemensam komparator (i detta fall placebo). Företaget anser att de i den här analysen inkluderade studiernas placebo- armar skiljer sig åt i alltför hög grad, och man har därför valt att som huvudanalys undersöka utfallet vid jämförelse av så kallad "egentlig placebo". Den egentliga placebogruppen utgörs av patienter i FORTIFY som först erhållit placebo i induktionsfasen och uppnått respons och därefter fortsatt till underhållsfasen med placebo. Resultat baserat på data från den ordinarie placebogruppen presenteras i en känslighetsanalys.

Base case i rapporten jämför primära utfallsmått från studierna, vilket innebär att längden på induktionsperioderna skiljer sig åt. Företaget anser detta vara av mindre betydelse då studierna är designade utifrån att statistiska utvärderingar av primär endpoint utförs vid en tidpunkt då läkemedlet ska ha nått full effekt. Vidare är det resultaten vid endpoint som är mest relevanta eftersom det är sannolikt att behandlingens längden i respektive studie överensstämmer med godkända doseringsanvisningar som används i klinisk praxis.

Gränsdragningen för att ha uppnått remission och därmed gå över till underhållsbehandling är baserad på olika effektmått i Skyrizis studier respektive Entyvio. Företaget menar dock att effektmåtten är länkade till varandra och denna skillnad därför är av mindre betydelse vid en indirekt jämförelse.

Nätverksmetaanalysen är baserad på Bayensisk metodik. Utfallen utvärderades separat för studier av induktion samt underhållsbehandling, både avseende effekt och säkerhet. Analysresultaten presenteras dels som relativ effekt gentemot placebo beskrivet som riskdifferens, och dels som uppskattning av förväntat utfall för respektive behandling i absoluta termer.

Resultat av induktionsbehandling

Resultat i utfallsmåttet CDAI klinisk remission samt CR-100 framgår i tabellerna 6 och 7 nedan. Risankizumab visade högst effekt och en statistiskt signifikant skillnad gentemot både placebo och vedolizumab (credibility intervall överlappar inte) för både klinisk respons och klinisk remission. Vedolizumab visade ej statistiskt signifikant skillnad jämfört mot placebo för klinisk remission. För klinisk response var vedolizumab signifikant bättre än placebo.

Tabell 6. Resultat för CDAI klinisk remission i gruppen som sviktat på biologisk behandling [9]

Treatment	RD (vs PBO) Median (95% CrI)	NMA est. absolute outcome rate Median (95% CrI)
RZB600	0.20 (0.13; 0.27) **	35.4% (27.8%; 43.0%)
VDZ300	0.03 (-0.02; 0.08)	18.8% (13.0%; 24.4%)
PBO	--	15.7% (12.7%; 18.7%)

Treatments listed in descending RD. Grey cell shading indicates RZB statistically significant result against associated treatment. **Indicates a statistically significant result against PBO. CrI=credible interval; PBO=placebo; RD=risk difference.

Tabell 7. Resultat i utfallsmåttet CR-100 i gruppen som sviktat på biologisk behandling [9]

Treatment	RD (vs PBO) Median (95% CrI)	NMA est. absolute outcome rate Median (95% CrI)
RZB600	0.27 (0.20; 0.35) **	53.3% (45.1%; 61.4%)
VDZ300	0.09 (0.02; 0.16) **	35.0% (27.4%; 42.6%)
PBO	--	26.0% (22.4%; 29.6%)

Treatments listed in descending RD. Grey cell shading indicates RZB statistically significant result against associated treatment. **Indicates a statistically significant result against PBO. CrI=credible interval; PBO=placebo; RD=risk difference.

Resultat av underhållsbehandling

I huvudanalysen användes data från gruppen egentlig placebo för att hantera den heterogenitet i placeboarmarna som orsakas av kvardröjande retention av IL-23 hämmare. Både risankizumab och vedolizumab visade en signifikant effektskillnad gentemot egentlig placebo, se tabell 8. Skillnaden är numeriskt något större för risankizumab men är inte statistisk signifikant skillnad från vedolizumab. Förhållandet är omvänt i en känslighetsanalys då data redovisas för den ordinarie placebogruppen, se tabell 9.

Tabell 8. Resultat för CDAI klinisk remission i gruppen som sviktat på biologisk behandling, egentlig placebo [9]

Treatment	RD (vs PBO) Median (95% CrI)	NMA est. absolute outcome rate Median (95% CrI)
RZB360/Q8W	0.27 (0.14; 0.40) **	46.6% (32.3%; 60.2%)
VDZ108/Q2W	0.17 (0.03; 0.30) **	36.2% (20.9%; 50.4%)
VDZ300/Q8W	0.16 (0.05; 0.28) **	35.5% (23.1%; 48.1%)
VDZ300/Q4W	0.15 (0.03; 0.27) **	33.9% (20.8%; 47.1%)
PBO	--	

Treatments listed in descending RD. **Indicates a statistically significant result against PBO.

Abbreviations: CrI=credible interval; PBO=placebo; RD=risk difference.

Tabell 9. Resultat för CDAI klinisk remission i gruppen som sviktat på biologisk behandling, ordinarie placebo [9]

Treatment	RD (vs PBO) Median (95% CrI)	NMA est. absolute outcome rate Median (95% CrI)
VDZ108/Q2W	0.17 (0.03; 0.30) **	43.3% (28.0%; 57.6%)
VDZ300/Q8W	0.16 (0.05; 0.28) **	42.6% (30.0%; 55.2%)
VDZ300/Q4W	0.15 (0.03; 0.27) **	40.9% (27.8%; 54.1%)
RZB360/Q8W	0.13 (0.00; 0.25) **	39.1% (25.3%; 52.8%)
PBO	--	

Treatments listed in descending RD. **Indicates a statistically significant result against PBO.

Abbreviations: CrI=credible interval; PBO=placebo; RD=risk difference.

Studiedata avseende biverkningar visade ingen signifikant skillnad i säkerhet mellan behandlingarna gentemot vare sig placebo eller mot varandra. I analysen anges dock att på grund av sannolik heterogenitet mellan studierna i definitionen av biverkningar bör analysresultaten gällande säkerhet tolkas med försiktighet.

Analysen av studiedata från induktionsfasen visade statistiskt signifikant större effekt av risankizumab än vedolizumab i alla analyserade utfallsmått. I underhållsfas var risankizumab åtminstone jämförbart (numeriskt bättre) än vedolizumab vid jämförelse av egentlig placebo.

TLV:s diskussion

TLV anser att patientpopulationerna i företagets NMA är representativa för den patientgrupp som subventionsansökan avser samt att relevanta effektmått för ansökt patientpopulation har utvärderats i det kliniska underlaget.

I företagets nätverksmetaanalys betonas att resultaten för underhållsbehandlingen bör tolkas med försiktighet. Flera faktorer framhålls som försvårar indirekta jämförelser av behandlingar för CD och rapporten refererar till att detta även har påtalats i utredningar som gjorts inom området av NICE. I analysen beskrivs att heterogenitet mellan olika RCT inom CD kan kopplas till studiedesign i underhållsfasen, olika tidslängd för induktionsstudier, olika patientkaraktäristika i studiepopulationen samt användning av olika utfallsmått i studier. TLV instämmer i att dessa faktorer medför osäkerhet i tolkningen av resultat i den aktuella analysen.

En av osäkerheterna kopplas till att effekten i underhållsstudiernas placeboarmar skiljer sig åt mellan Skyrizi och Entyvio. I företagets analys har detta hanterats genom att istället för den ordinarie placebogruppen i FORTIFY jämföra mot det man kalla sann placebo. Utfallet blir då något mer fördelaktigt för Skyrizi, jämfört med alternativet där utfallet istället är numeriskt till fördel för Entyvio.

TLV har tagit del av en annan nätverksmetaanalys publicerad tidigare i år, Barberio et al. som har tillförts ärendet [10]. Inkluderade läkemedel i analysen utöver risankizumab och vedolizumab är adalimumab, certolizumab, infliximab, upadacitinib och ustekinumab. Placebo utgör även här den gemensamma komparatorn för att möjliggöra en indirekt jämförelse, men endast resultat från ordinarie placebogrupper används. Analysen visar bättre resultat för risankizumab än vedolizumab gällande induktionsbehandling hos patienter som tidigare använt biologisk behandling. Avseende underhållsbehandling visar resultatet närliggande utfall för Skyrizi och Entyvio utan någon statistiskt signifikant skillnad.

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 jämförelsen av flera faktorer relaterade till studiedesign och skillnader i läkemedlens farmakodynamik och farmakokinetik. Studieunderlaget som ingår i företagets nätverksmetaanalys medför därför att jämförelsen är behäftad med osäkerhet. TLV har även tagit del av en extern indirekt jämförelse vars resultat i likhet med företagets indirekta jämförelse inte påvisar någon statistiskt signifikant skillnad mellan Skyrizi och Entyvio vid underhållsbehandling. Sammantaget bedömer TLV baserat på befintligt underlag att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Skyrizi (risankizumab) och Entyvio (vedolizumab) är jämförbar hos den utvärderade patientgruppen.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som utgörs av en kostnadsjämförelse mellan Skyrizi (risankizumab) och Entyvio (vedolizumab) eftersom behandlingsalternativen antas ha jämförbar effekt. Analysen görs över en tidshorisont på tre år och inkluderar kostnader för induktionsbehandling, underhållsbehandling och administrering vid induktionsbehandling. Kostnaderna diskonteras med tre procent. I företagets analys uppgår kostnaden för Skyrizi och Entyvio till samma nivå. I detta avsnitt redovisas TLV:s kostnadsjämförelse som ger samma slutsats som företagets analys, det vill säga att behandlingarkostnaden för Skyrizi är i nivå med behandlingarkostnaden för jämförelsealternativet Entyvio.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att Skyrizi bedöms ha jämförbar effekt med Entyvio, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering och administrering

Skyrizi

Vid insättning av Skyrizi är den rekommenderade dosen 600 mg som administreras via intravenös infusion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8, följt av 360 mg administrerat via subkutan injektion vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka. Läkemedelskostnaderna som tillämpas för Skyrizi baseras på den rekommenderade dosen i produktresumén.

Entyvio

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat Entyvio 300 mg enligt produktresumén är en infusion vecka 0, vecka 2 och vecka 6, därefter var 8:e vecka. Underhållsbehandling med subkutana injektioner kan därefter ges antingen i styrkan 108 mg varannan vecka eller med fortsatta intravenösa injektioner i styrkan 300 mg var 8:e vecka. I produktresumén för Entyvio 108 mg anges att underhållsbehandling med 108 mg bör ges efter minst två intravenösa infusioner.

Administreringskostnader

I den hälsoekonomiska analysen ingår, förutom läkemedelskostnader, även kostnader för administrering vid intravenös behandling vid insättning av läkemedlen. Administreringskostnaden för intravenös infusion vid induktionsbehandling uppgår till 4 785 kronor per tillfälle⁹. För både Skyrizi och Entyvio adderas en administreringskostnad per intravenös infusion, vilket uppgår till totalt tre tillfällen.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt att underhållsdosering med subkutan administrerad Entyvio (108 mg) är mer kostnadseffektivt än intravenöst administrerad Entyvio (300 mg), dnr 4038/2021. Den rekommenderade underhållsdosen i produktresumén av subkutan administrerad Entyvio är 108 mg en gång varannan vecka efter minst två intravenösa infusioner. Enligt TLV:s kliniska expert ges induktionsbehandling med Entyvio 300 mg intravenöst vecka 0, vecka 2 och vecka 6 av sjukvårdspersonal, det vill säga totalt tre gånger innan underhållsbehandling påbörjas. Den första subkutana dosen ska administreras vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos, vilket sker åtta veckor efter senaste intravenösa dos. Underhållsdosering med Entyvio påbörjas därför efter 14 initiala behandlingsveckor.

⁹ DRG-kod F89O (Läkemedelstillförelse intravasalt vid sjukdomar i matsmältningsorganen, öppenvård)

TLV utgår från den rekommenderade doseringsregimen enligt produktresumén vid beräkning av läkemedelskostnader för både Skyrizi och Entyvio. TLV har tillfört data från Läkemedelsregistret över doseringsintervall för Entyvio i samband med utredningen om relevant jämförelsealternativ (se Avsnitt 2.3.2). Denna data visar att doseringsintervallet är i enlighet med produktresumén; i analysen av Entyvio 108 mg beräknas doseringsintervallet för median-individen vara två veckor (se detaljer om analysen i Bilaga 2).

I Tabell 10 nedan redovisas de antal doser en patient antas administrera i genomsnitt för respektive läkemedel under de tre första behandlingsåren.

Tabell 10. Antal doser per år (365,25 dagar) som används i TLV:s kostnadsjämförelse för respektive läkemedel

Läkemedel	Antal doser år 1		Antal doser per år, underhållsbehandling år 2 och 3		Antal doser totalt under de tre första behandlingsåren	
	Intravenös infusion	Subkutan injektion	Intravenös infusion	Subkutan injektion	Intravenös infusion	Subkutan injektion
Skyrizi	3	5,02	0	6,52	3	18,07
Entyvio	3	19,09	0	26,09	3	71,27

3.1.2 Läkemedelskostnader

Skyrizi

Ansökt pris för Skyrizi injektionsvätska, lösning i cylinderampull (å 360 mg) är 24 442,23 kronor (AUP). Företagets angivna pris för Skyrizi injektionsvätska, lösning (å 600 mg) är 8 184,33 kronor, vilket upphandlas av regionerna som rekvisitionsläkemedel. Över en treårig behandlingsperiod motsvarar detta en genomsnittlig årskostnad om cirka 160 000 kronor (odiskonterat).

Entyvio

Fastställt pris för Entyvio är 5 593,16 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna (å 108 mg) respektive 22 078,25 kronor (AUP) för pulver till koncentrat till infusionsvätska (å 300 mg). Över en treårig behandlingsperiod motsvarar detta en genomsnittlig årskostnad om cirka 160 000 kronor (odiskonterat).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att jämföra kostnader för behandling baserat på de tre första behandlingsåren, i likhet med tidigare utredningar av IL-hämmare (dnr 2920/2017, dnr 619/2019). Vidare bedömer TLV att det är det genomsnittliga antalet doser som administreras över en treårsperiod som är lämpligt att basera beräkningarna på, vilket har använts i tidigare liknande hälsoekonomiska beräkningar (dnr 2178/2021, dnr 2586/2022).

4 Resultat

I TLV:s kostnadsjämförelse uppgår behandlingskostnaden för Skyrizi och Entyvio till samma nivå, baserat på en jämförelse över de tre första behandlingsåren. Den diskonterade genomsnittliga behandlingskostnaden per år uppgår till 155 570 kronor för Skyrizi och 155 525 kronor för Entyvio, vilket ger en skillnad på 45 kronor.

Resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse redovisas under avsnitt 4.1 i Tabell 11.

TLV:s känslighetsanalyser redovisas under avsnitt 4.2 i Tabell 12.

4.1 TLV:s kostnadsjämförelse

I Tabell 11 redovisas behandlingskostnader per år och totalt över hela tidshorisonten, vilket är de tre första behandlingsåren. Alla kostnader är diskonterade med tre procent efter första året. Den initiala kostnaden vid insättning av läkemedlet är något lägre för Skyrizi medan underhållskostnaden de följande åren är högre än Entyvio. Resultatet visar att behandlingskostnaden för Skyrizi och Entyvio är jämförbar.

Tabell 11. Resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse mellan Skyrizi och Entyvio

Läkemedel	Behandlingskostnad år 1			Behandlingskostnad år 2	Behandlingskostnad år 3	Total behandlingskostnad år 1–3	Genomsnittlig behandlingskostnad per år
	IV (inkl. admin)	SC	Totalt (IV+SC)				
Skyrizi	38 908 kr	122 757 kr	161 665 kr	154 777 kr	150 269 kr	466 710 kr	155 570 kr
Entyvio	80 590 kr	106 769 kr	187 359 kr	141 671 kr	137 545 kr	466 576 kr	155 525 kr

IV = intravenös infusion, SC = subkutan injektion

4.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser som syftar till att belysa vilken påverkan enskilda parametrar har på resultatet. Parametrarna som varierar är de som antas vara förknippade med viss osäkerhet. Tidshorisonten i grundscenariot utgörs av de tre första behandlingsåren, vilket är i enlighet med hur IL-hämmare tidigare har utvärderats av TLV. Det är dock svårt att förutspå hur länge patienter kommer behandlas med Skyrizi för den aktuella indikationen och därför redovisas en kortare och en längre tidshorisont i känslighetsanalyserna. Resultatet visar att om patienter i snitt behandlas längre än tre år med Skyrizi kommer behandlingskostnaden överstiga behandlingskostnaden för Entyvio. Detta eftersom kostnaden för underhållsbehandlingen med Skyrizi är högre än för Entyvio.

Det finns även en viss osäkerhet om huruvida patienter som behandlas med Entyvio kommer få två eller tre intravenösa infusioner på sjukhus innan patienten går över till subkutan injektion varannan vecka, eftersom det i produktresumén står att minst två intravenösa infusioner ska administreras patienten. Ifall endast två infusionsdoser med Entyvio ges, istället för tre som är grundantagandet, minskar kostnaden för Entyvio markant och skillnaden i behandlingskostnad mellan Skyrizi och Entyvio ökar, till Skyrizis nackdel. Detta beror på att de intravenösa infusionsdoserna för Entyvio har en relativt hög kostnad och har därför en större inverkan på resultatet.

Samtliga känslighetsanalyser redovisas i Tabell 12 nedan.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser

Parameter		Genomsnittlig behandlingskostnad per år		Skillnad
		Skyrizi	Entyvio	
Grundscenario		155 570 kr	155 525 kr	45 kr
Tidshorisont	2 år	105 481 kr	109 677 kr	-4 196 kr
	4 år	153 151 kr	150 029 kr	3 122 kr
Endast 2 IV-doser ges med Entyvio		155 570 kr	146 571 kr	8 999 kr
Odiskonterat resultat av grundscenariot		160 168 kr	159 734 kr	434 kr

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Sammantaget bedöms resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse vara förknippat med viss osäkerhet eftersom majoriteten av känslighetsanalyserna visar att kostnaden för Skyrizi överstiger kostnaden för Entyvio. Det går dock inte att säga säkert vilket utfall som är korrekt. TLV bedömer däremot att de antaganden som ingår i grundscenariot är det mest sannolika utfallet, och kvarstår därmed vid bedömningen om att den genomsnittliga behandlingskostnaden för Skyrizi och Entyvio är i nivå med varandra.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar (publikationsdatum 17 maj 2023) risankizumab (Skyrizi) för patienter med moderat till svår aktiv Crohns sjukdom för patienter över 16 år under förutsättning att:

- patienten fått otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller uppvisat intolerans mot en tidigare biologisk behandling, eller där behandling med TNF-hämmare inte var lämpligt.

Rekommendationen baserades på en kostnadsjämförelse mot Entyvio och Stelara och visade att Skyrizi var ett kostnadsbesparande behandlingsalternativ jämfört med både Entyvio och Stelara. Rekommendationen gäller under förutsättning att företaget ersätter vården med ett avtalat rabatterat pris.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 13. Företagets inlämnade uppgifter om priser i andra länder

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

6 Regler

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

Crohns sjukdom är en så kallad inflammatorisk sjukdom som kan uppträda i hela mag-tarmkanalen. Det är vanligast att tunntarmen och första delen av tjocktarmen inflammeras. Vanliga symtom är diarré, magknip efter att ha ätit och viktnedgång. Crohns sjukdom är kronisk, men med behandling kan patienten leva i stort sett som vanligt. Det vanligaste är att patienter insjuknar första gången mellan 15 och 35 års ålder, men även barn och äldre kan insjukna.

Skyrizi är ett biologiskt läkemedel som innehåller den aktiva substansen risankizumab. Risankizumab är en monoklonal antikropp som är utformad för att fästa vid interleukin 23 (IL-23) och blockera dess aktivitet. IL-23 medverkar till att orsaka inflammation vid Crohns sjukdom och genom att blockera effekten av IL-23 minskar risankizumab inflammationen och andra symtom som är typiska för sjukdomen.

Skyrizi är godkänt för behandling av plackpsoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom. I detta ärende utreds enbart behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling eller en biologisk behandling. Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter inom den godkända indikationen som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Två formuleringar används vid Crohns sjukdom. Den första, ett koncentrat, används för att framställa en lösning som ges i början av behandlingen som en infusion (dropp i en ven) tre gånger under åtta veckor. Den andra formuleringen, en injektionsvätska, lösning i en ampull, är avsedd för långvarig underhållsbehandling och ges som en injektion under huden fyra veckor efter den sista infusionen och därefter var åttonde vecka. Företaget ansöker om subvention enbart för den subkutana injektionsvätskan som ska användas för underhållsbehandling.

Enligt TLV:s anlitate kliniska expert följer svensk klinisk praxis de riktlinjer som tagits fram av Svensk Gastroenterologisk förening och riktlinjer från Läkemedelsverket vid behandling av patienter med Crohns sjukdom. För patienter där tiopuriner och TNF-hämmare inte gett tillräckligt resultat finns idag två alternativ, Entyvio och Stelara. För att kunna bedöma kostnaderna för behandling med Stelara och Entyvio har TLV gjort ett datauttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregistret. De dosintervall som framgår av registerutdragen visar att den genomsnittliga årliga behandlingskosten för Stelara överstiger den för Entyvio. TLV bedömer därmed att Entyvio utgör relevant jämförelsealternativ till Skyrizi.

TLV bedömer i likhet med EMA att risankizumab är effektiv när det gäller att behandla symtom på måttlig till svår Crohns sjukdom och att minska tecken på inflammation i tarmarna för hela den godkända populationen. Effektskillnad sågs även i subgruppsanalyser för de patienter som tidigare sviktat på en eller flera biologiska läkemedel innan behandling med risankizumab och TLV bedömer att Skyrizi har en god effekt även på den i aktuell ansökan utvärderade patientpopulationen.

Företaget antar åtminstone jämförbar effekt mellan Skyrizi och Entyvio och har inkommit med en indirekt jämförelse i en nätverksmetaanalys. Studieunderlaget som ingår i företagets nätverksmetaanalys medför att jämförelsen är behäftad med osäkerhet, men påvisar inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan Skyrizi och Entyvio vid underhållsbehandling. TLV bedömer baserat på befintligt underlag att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Skyrizi (risankizumab) och Entyvio (vedolizumab) är jämförbar hos den utvärderade patientgruppen.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som utgörs av en kostnadsjämförelse mellan Skyrizi och Entyvio eftersom behandlingsalternativen antas ha åtminstone jämförbar

effekt. Analysen görs över de tre första behandlingsåren och inkluderar kostnader för induktionsbehandling, underhållsbehandling samt administrering vid induktionsbehandling.

TLV bedömer att analysen är relevant och att ingående parametrar och tidshorisont är i enlighet med TLV:s tidigare utvärderingar av IL-hämmare (dnr 2920/2017, dnr 619/2019). Vidare bedömer TLV att det är lämpligt att använda det genomsnittliga antalet doser som administreras över tidshorisonten vid beräkning av behandlingskostnader. Samma tillvägagångssätt har använts i liknande utredningar (dnr 2178/2021, dnr 2586/2022).

Resultatet i företagets analys visar att behandlingskostnaden för Skyrizi och Entyvio uppgår till samma nivå. TLV utgår från företagets analys i sina beräkningar och redovisar en kostnadsjämförelse som ger samma slutsats som företagets analys, det vill säga att behandlingskostnaden för Skyrizi är i nivå med behandlingskostnaden för jämförelsealternativet Entyvio.

Företagets ansökta pris är 24 442,23 kronor (AUP) för Skyrizi 360 mg. I TLV:s kostnadsjämförelse har Skyrizi en genomsnittlig behandlingskostnad som uppgår till cirka 156 000 kronor per patient och år. Motsvarande behandlingskostnad för Entyvio är cirka 156 000 kronor. Osäkerheten i resultaten bedöms vara låg.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

- [1] "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), Behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket, September 2021."
- [2] "Läkemedelsbehandling vid Crohns sjukdom, Svensk Gastroenterologisk Förening, Nationell riktlinje, 2012."
- [3] "Kartläggning av läkemedelsanvändning för personer med inflammatorisk tarmsjukdom i Sverige, Läkemedelsverket, December 2021."
- [4] "Årsrapport SWIBREG, 2020, Available at: https://www.swibreg.se/wp-content/uploads/2021/09/SWIBREG_Arsrapport_for_2020.pdf."
- [5] "Skyrizi Produktresumé 2022."
- [6] "J. Torres *et al.*, "ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment", *Journal of Crohn's and Colitis*, Vol 14, no 1, pp. 4-22, January 2020."
- [7] G. D'Haens *et al.*, "Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials," *Lancet*, vol. 399, no. 10340, pp. 2015-2030, May 28 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00467-6.
- [8] M. Ferrante *et al.*, "Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial," *Lancet*, vol. 399, no. 10340, pp. 2031-2046, May 28 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4.
- [9] ""The Relative Efficacy and Safety of Risankizumab versus Vedolizumab for Treating Patients with Active Moderate-to-Severe Crohn's Disease", AbbVie, data on file, 2023."
- [10] "B. Barberio *et al.*, "Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis", *Gut*, vol. 72(2), pp. 264-274, Feb 2023."

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – TLV:s analyser av data från Patientregistret och Läkemedelsregistret

TLV har hämtat data från Läkemedelsregistret för att beräkna doseringsintervall för patienter behandlade med Entyvio 108 mg och Stelara 90 mg. Samtliga patienter som initierat behandling från 2018 eller senare inkluderas. All expediering av Entyvio 108 mg till och med januari 2023 används och all expediering av Stelara 90 mg till och med december 2022 används. För Stelara är det enbart individer med ICD-10 kod K50 (inklusive undergrupper) registrerat i Patientregistret som inkluderas i analysen. I bägge analyser exkluderas patienter med mer än 180 dagar mellan två expedieringar. TLV inkluderar patienter som har minst två års behandlingsdata men TLV inkluderar även patienternas första år. För varje individ beräknas behandlingens längden genom antalet dagar mellan första och senaste expediering för att därefter addera ytterligare 56 dagar för Entyvio 108 mg och 75 dagar för Stelara 90 mg (medianlängd mellan två uttag för hela populationen). Behandlingslängd dividerat med totala antalet expedierade sprutor under den definierade tiden definieras som doseringsintervall.

Totalt inkluderas 67 individer i analysen av Entyvio 108mg och doseringsintervallet beräknas i median-individen vara 2 veckor (avrundat 1,88 veckor). Totalt inkluderas 156 individer i analysen av Stelara 90mg och doseringsintervallet beräknas i median-individen vara 10 veckor.

Baserat på datauttaget om dosintervall vid underhållsbehandling för respektive läkemedel bedömer TLV att den genomsnittliga årliga behandlingens kostnaden för Stelara överstiger den för Entyvio.