

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Sotyktu (deukravacitinib)

Utvärderad indikation

Måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter som fått otillräcklig effekt av konventionell och biologisk systemisk behandling, eller där detta inte är lämpligt.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Sotyktu (deukravacitinib), tablett, L04AA56
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna med måttlig till svår plackpsoriasis som är kandidater för systemisk terapi och som fått otillräcklig effekt av annan konventionell och biologisk behandling, eller för vilka detta inte är lämpligt. Företaget prognostiserar [--] patienter i behandling.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-09-30

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Sotyktu	6 mg	28 tabletter	7 981,13	8 187,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Marcus Schmitt-Egenolf, professor/överläkare, Umeå universitet och Karolinska institutet. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experten ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV har tidigare bedömt att måttlig till svår plackpsoriasis har en medelhög svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Otezla (apremilast) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Sotyktu. Utifrån den subventionsbegränsning företaget ansöker om och dagens användning av Otezla är det rimligt att Sotyktu kommer användas till motsvarande patientgrupp som Otezla.
Relativ effekt och säkerhet	<p>Deukravacitinibs effekt har jämförts med effekten av apremilast i två randomiserade, dubbelblinda kliniska multicenterstudier. TLV bedömer att effekten av deukravacitinib vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna är bättre än effekten av apremilast, baserat på förbättring och utläkning av psoriasisutslag som utvärderats i effektmåten PASI 75 och sPGA-0/1. Studieresultaten är liknande även i subgrupper med patienter som tidigare behandlats med konventionell eller biologisk behandling, vilket motsvarar den population företaget ansöker om subvention för.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den kliniska evidensen för den relativa effekten är låg.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Sotyktu jämförs mot Otezla för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Företagets hälsoekonomiska analys bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell.
Modellering av klinisk effekt	I den hälsoekonomiska analysen är det viktigaste kliniska effektmåttet förbättring i PASI-måttet. Modellen drivs av att patienter uppnår PASI75, vilket motsvarar en förbättring om 75 procent jämfört med baslinjen.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget använder sig av poolade livskvalitetsvikter i sitt grundscenariot. TLV anser att dessa är förknippade med osäkerheter och använder istället livskvalitetsvikter mätte med det sjukdomsspecifika instrumentet DLQI som har mappats över till EQ-5D-3L.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i den hälsoekonomiska analysen är läkemedelskostnader, samt kostnaden för bästa understödande vård.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	De stora osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är kopplade till andelen patienter som behandlas med ljusbehandling samt hur många kurer de behandlas med per år. Det finns även osäkerheter kopplade till de livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska analysen.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV redovisar två scenarionalyser till följd av osäkerheter kring andelen patienter som behandlas med ljusbehandling. Kostnaden per vunnen QALY hamnar i ett spann mellan cirka 48 000 och 297 000 kronor beroende på om 70 procent alternativt 35 procent av patienterna behandlas med ljusbehandling.
Sammanvägd bedömning	Kostnaden för Sotyktu bedöms som rimlig i förhållande till den nytta Sotyktu ger och överstiger ej den kostnadsnivå som TLV vanligtvis accepterar för läkemedel som behandlar ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV dock att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med förmånsbegränsning. Därför föreslås att ansökan ska bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor: Subventioneras endast för patienter som fått otillräcklig effekt av konventionell och biologisk systemisk behandling, eller där detta inte är lämpligt.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Plackpsoriasis	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
7	Hälsoekonomi	8
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	8
7.2	Effektmått	9
	Effektmåtten som inkluderas i modellen är klinisk effekt och behandlingsavbrott.	9
7.2.1	Klinisk effekt	9
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	10
7.3	Kostnader	11
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	11
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	12
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	14
8.1	Företagets grundscenario.....	14
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	14
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	14
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	14
8.2	TLV:s scenarioanalyser.....	15
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser	15
8.2.2	Resultatet av TLV:s scenarioanalyser	15
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	16
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	18
8.3	Samlad bedömning av resultaten	19
9	Regler och praxis.....	20
9.1	Den etiska plattformen	20
9.2	Författningstext m.m.	20
9.3	Praxis.....	Fel! Bokmärket är inte definierat.
10	Referenser.....	21

1 Företagets ansökan

Den godkända indikationen för Sotyktu är behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som är kandidater för systemisk terapi. Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som har behandlats med konventionell systemisk terapi utan tillräcklig effekt eller som inte tolererat konventionell behandling på grund av biverkningar eller annan toleransproblematik.

2 Plackpsoriasis

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] samt från SBU:s rapport Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis [2].

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som ger utslag på huden. Sjukdomen karaktäriseras av kraftig inflammation och hyperproliferation (allt för snabb tillväxt) av hudceller, vilket leder till fjällande, kliande, smärtsamma utslag som sällan läker spontant. Trots att psoriasis går i skov har de flesta mer eller mindre kontinuerliga besvär. Det finns olika former av psoriasis, där plackpsoriasis är den allra vanligaste formen av psoriasis och står för över 80 procent av fallen. Plackpsoriasis visar sig oftast som runda, röda, fjällande utslag, så kallade plack.

Psoriasis kan ge allt från lindriga till funktionsnedsättande besvär. Sjukdomen kan vara mycket stigmatiserande och många påverkas psykosocialt. Personer som får psoriasis löper även högre risk att få andra sjukdomar med potentiellt allvarliga konsekvenser. Patienter har ofta besvär från leder (artrit) och muskelfästen (entesit) och lider oftare av övervikt och höga blodfetter, typ 2 diabetes, kronisk njursjukdom och hjärt- och kärlsjukdomar (högt blodtryck, ökad risk för hjärtinfarkt, stroke och död i hjärt- och kärlsjukdomar). Psoriasis är dessutom associerat med allvarliga psykiatriska sjukdomar såsom depression, ångest, självmordsbenägenhet och drogmissbruk.

Idag betraktas psoriasis inte enbart som en hudsjukdom, utan som en systemsjukdom, där immunsystemet spelar en central roll [1]. Världshälsoorganisationen (WHO) har definierat psoriasis som en allvarlig kronisk sjukdom 2014 [3].

Över 200 000 personer i Sverige har psoriasis [1, 4] varav cirka 24 procent med en måttlig till svår svårighetsgrad. Cirka 5 000 av dem är barn och unga (under 18 år).

Psoriasis är lika vanligt hos kvinnor som hos män. Svår psoriasis är dock vanligare hos män. Sjukdomen kan debutera när som helst i livet, men oftast före 30 års ålder. Detta innebär att de flesta patienter lever med sjukdomen större delen av sitt liv.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Plackpsoriasis är en kronisk sjukdom som har ett livslångt förlopp med återkommande skov. Varierande faktorer utlöser skov hos mottagliga individer, vilket gör behandlingen utmanande. Sjukdomen är associerad med allvarliga samsjukligheter och med signifikant psykosocial funktionsnedsättning med negativa effekter på livskvaliteten.

Plackpsoriasis kan delas in i lindrig, måttlig eller svår sjukdomsgrad. I denna bedömning ingår hur stor del av patientens hudyta som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är samt

i vilken utsträckning sjukdomen påverkar livskvaliteten. I vissa fall kan patientens livskvalitet påverkas kraftigt även om inte en stor hudyta är drabbad. Det gäller till exempel om hudförändringarna finns på händerna, på naglarna, på fötterna, i hårbotten, i ansiktet eller genitalt. En viss andel av patienterna har en svårbehandlad psoriasis, vilket innebär att de inte får tillräckligt stor effekt av behandling.

TLV:s bedömning: Måttlig till svår plackpsoriasis är associerad med allvarliga samsjukligheter och med signifikant psykosocial funktionsnedsättning med negativa effekter på livskvaliteten. På gruppnivå bedöms måttlig till svår plackpsoriasis i enlighet med tidigare bedömningar som ett tillstånd av medelhög svårighetsgrad.

3 Läkemedlet

Sotyktu innehåller den aktiva substansen deukravacitinib. Läkemedlet fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen den 23 mars 2023.

3.1 Indikation

Sotyktu är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

3.2 Verkningsmekanism

Deukravacitinib hämmar selektivt enzymet TYK2 (tyrosinkinasa 2) som ingår i enzymgruppen januskinaser (JAK). Deukravacitinib hämmar frisättningen av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner och bidrar därigenom till att kontrollera inflammation i samband med plackpsoriasis och på så sätt minska sjukdomssymtomen.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är en tablett à 6 mg peroralt en gång dagligen. Om patienten inte uppvisar några tecken på terapeutisk nytta efter 24 veckor bör behandlingsavbrott övervägas. Patientens svar på behandlingen ska utvärderas regelbundet.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller äldre (≥ 65 år). Klinisk erfarenhet från patienter ≥ 75 år är mycket begränsad och deukravacitinib ska användas med försiktighet i den här patientgruppen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] och specialistföreningen Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi [5].

Grundläggande rekommenderad behandling är topikal behandling på de ställen där huden är drabbad. Om topikal behandling inte räcker, eller om sjukdomen är utbredd, erbjuds vanligtvis ljusbehandling med kortvägig ultraviolett strålning (UVB).

Systemisk behandling rekommenderas till alla patienter med svår psoriasis (tidig insättning) och till patienter med psoriasis av lindrigare svårighetsgrad när topikal behandling och eventuell ljusbehandling är olämplig eller inte ger tillräcklig effekt.

Enligt behandlingsrekommendationerna bör det syntetiska läkemedlet metotrexat (konventionell systemisk behandling) eller de subkutana TNF-hämmarna¹ etanercept och adalimumab (beroende på vilka som har lägst total behandlingstkostnad) erbjudas som förstahandsbehandling till patienter med psoriasis som är aktuella för systemisk behandling. Den subkutana TNF-hämmaren certolizumab kan vara ett alternativ för personer som vill bli gravida, är gravida eller ammar eftersom läkemedlet, till skillnad från övriga TNF-hämmare, med största sannolikhet inte passerar moderkakan och inte går över i bröstmjölken.

IL-hämmare² bör erbjudas till psoriasispatienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om subkutana TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuell. Även TNF-hämmaren infliximab utgör ett behandlingsalternativ till patienter med svår psoriasis som inte svarat på behandling med subkutana TNF-hämmare.

Acitretin är ett alternativ om man önskar kombinera läkemedelsbehandling med ljusbehandling i form av UVB eller PUVA. Dimetylfumarat, PUVA eller apremilast kan ges till patienter som inte svarat på metotrexat och biologiska läkemedel eller där sådan behandling inte är aktuell. Apremilast som hämmar fosfodiesteras 4, PDE4, har en måttlig effekt och förknippas med biverkningar som depression och suicidala tankar.

Ciklosporin kan användas för att bryta psoriasissskov men är mindre lämpligt för behandling under längre tid på grund av risk för njurpåverkan. Infliximab är en TNF-hämmare som ofta har god och snabbt insättande effekt, men har nackdelen att det till skillnad från övriga biologiska läkemedel ska administreras intravenöst.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Otezla (apremilast) utgör relevant jämförelsealternativ till Sotyktu. De menar att Sotyktu kommer att ersätta Otezla som ett alternativ för de patienter som har testat en konventionell systemisk behandling utan tillräcklig effekt eller som inte tolererat konventionell behandling på grund av biverkningar eller annan toleransproblematik. Företaget argumenterar att detta överensstämmer med Otezlas subventionsbeslut, samt hur Otezla används i klinisk praxis om man ser till förskrivningsdata.

Andra behandlingar som finns på samma steg i behandlingstrappan som Otezla är Skilarence (dimetylfumarat) och infliximab. Företaget anser dock inte att Skilarence och infliximab är kliniskt relevanta jämförelsealternativ eftersom de har en mycket begränsad användning. Till stöd för detta redovisas förskrivningsdata för oktober 2020-september 2021 som visar att under denna period behandlades 16 patienter med dimetylfumarat och tre med infliximab, medan 544 patienter behandlades med apremilast.

TLV:s diskussion

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som har behandlats med konventionell systemisk terapi utan tillräcklig effekt eller som inte tolererat konventionell behandling på grund av biverkningar eller annan toleransproblematik. Detta motsvarar i praktiken den begränsning som gäller för Otezlas subvention, och TLV:s anlitade expert anser det rimligt att Sotyktu kommer ersätta Otezla.

Experten har även angett att då biologisk behandling har större sannolikhet att ge god effekt än vad Otezla har, kommer de biologiska läkemedlen användas i första hand före Otezla för merparten av patienterna. TLV anser det rimligt att anta att även Sotyktu kommer användas

¹ Läkemedel som blockerar Tumor Necrosis Factor (TNF) och används för att behandla inflammatoriska led- hud och tarmsjukdomar, inklusive psoriasis.

² Läkemedel som blockerar interleukiner (IL) och används för antiinflammatorisk behandling på liknande sätt som TNF-hämmarna.

efter biologiska behandlingar, eftersom behandlingseffekten av de biologiska läkemedlen som regel ligger på högre nivåer än vad Sotyktu visat i de pivotala studierna.

En ytterligare aspekt som TLV:s expert har lyft är att både Sotyktu och Otezla är tablettbehandlingar och därför aktuella alternativ för de patienter som är angelägna om peroral behandling.

Med beaktande av de förskrivningsdata företaget presenterat delar TLV företags uppfattning att dimetylfumarat och infliximab bör ses som mindre kliniskt relevanta. Sammantaget anser TLV att det är rimligt att anta att det är motsvarande patientgrupp som idag behandlas med Otezla som skulle vara aktuella för behandling med Sotyktu.

TLV:s bedömning: TLV anser det rimligt utifrån den subvention företaget ansöker om och dagens användning av Otezla att Sotyktu kommer användas till motsvarande patientgrupp som Otezla. TLV bedömer därför att Otezla (apremilast) är relevant jämförelsealternativ till Sotyktu vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos patienter som är kandidater för systemisk terapi och som fått otillräcklig effekt av konventionell och biologisk behandling, eller där detta inte är lämpligt.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Deukravacitinibs effekt och säkerhet har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebo- och apremilastkontrollerade kliniska multicenterstudier (POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2). Studiedeltagarna var minst 18 år och patienter med måttlig till svår plackpsoriasis som lämpade sig för systemisk behandling eller ljusterapi. Patienterna hade en utsatt kroppsytta (BSA) på ≥ 10 procent, ett Psoriasis Area och Severity Index (PASI)-värde på ≥ 12 och en sPGA (static Physician's Global Assessment) på ≥ 3 (måttlig eller svår) på en 5-gradig skala för sjukdomens svårighetsgrad.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
POETYK PSO-1 [6]	Randomiserad, dubbelblind, fas III-studie, 52 veckor Deukravacitinib 6 mg dagligen	Apremilast, placebo	Vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis med PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$ och sPGA ≥ 3 Deukravacitinib n=332 Apremilast n=168 Placebo n=166	Co-primära effektmått var PASI75 och sPGA 0/1 vid vecka 16. Statistiskt signifikant bättre effekt visades i båda dessa effektmått för Sotyktu jämfört med placebo.
POETYK PSO-2 [7]	Randomiserad, dubbelblind, fas III-studie, 52 veckor Deukravacitinib 6 mg dagligen	Apremilast, placebo	Vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis med PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$ och sPGA ≥ 3 Deukravacitinib n=511 Apremilast n=254 Placebo n=255	Co-primära effektmått var PASI75 och sPGA 0/1 vid vecka 16. Statistiskt signifikant bättre effekt visades i båda dessa effektmått för Sotyktu jämfört med placebo.

Metod

I båda studierna bytte patienterna som fick placebo till deukravacitinib vid vecka 16 och fortsatte med det fram till vecka 52. Patienterna som hade randomiserats till apremilast och inte uppnått PASI 50 (POETYK PSO-1) eller PASI 75 (POETYK PSO-2) vid vecka 24 fick byta till deukravacitinib och fortsatte med deukravacitinib fram till vecka 52. I POETYK PSO-1 fortsatte patienterna som hade randomiserats till deukravacitinib behandlingen fram till vecka 52. Patienterna som behandlats med deukravacitinib i POETYK PSO-2 och uppnått PASI 75 vid vecka 24 randomiserades igen och fick antingen fortsätta med deukravacitinib (underhållsbehandling) eller att byta till placebo (utsättning) [8].

Sjukdomskaraktiska vid baslinjen var likartade för studiepopulationerna i båda studierna: majoriteten av patienterna var mellan 40 och 64 år, och 67 procent var män. Det totala medianvärdet för PASI var 18,7 och median-BSA var 20 procent. sPGA-värdet vid baslinjen var 3 (motsvarande måttlig sjukdomsgrad) hos 80 procent av patienterna och 4 (svår sjukdomsgrad) hos 20 procent. Medianpoängen för DLQI (Dermatology Life Quality Index) var 11 [8].

För båda studierna gällde följande avseende tidigare behandlingserfarenhet: 40 procent av patienterna hade fått ljusterapi tidigare, 42 procent hade inte fått någon systemisk behandling (inklusive biologisk och/eller icke-biologisk behandling) tidigare, 41 procent hade fått icke-biologisk systemisk behandling tidigare och 35 procent hade fått biologisk behandling tidigare [8].

De co-primära effektmåten i de två studierna var andelen patienter som uppnådde minst 75 procent förbättring av PASI-värdet från baslinjen (PASI 75), samt andelen patienter som uppnådde en sPGA-poäng motsvarande utläkt eller nästan utläkt (0 eller 1) vecka 16 jämfört med placebo [8].

Resultat

I studien POETYK PSO-1 uppnåddes PASI 75 med deukravacitinib hos 58,4 procent, med apremilast hos 35,1 procent och med placebo hos 12,7 procent av patienterna vecka 16. En sPGA-poäng motsvarande utläkt eller nästan utläkt vecka 16 uppnåddes hos 53,6 procent, 32,1 procent respektive 7,2 procent av patienterna i deukravacitinib-, apremilast- och placebogrupperna. För dessa co-primära effektmått påvisades överlägsenhet för deukravacitinib jämfört med placebo. Samstämmiga resultat observerades i studien POETYK PSO-2 [8].

Tabell 2 Huvudsakliga effektresultat för vuxna med plackpsoriasis

Effektmått	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	Deukravacitinib (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	Placebo (N = 255) n (%)
sPGA 0/1						
Vecka 16	178 (53,6)	54 (32,1) ^d	12 (7,2) ^{a, d}	253 (49,5)	86 (33,9) ^d	22 (8,6) ^{a, d}
Vecka 24	195 (58,7)	52 (31,0) ^d	-	251 (49,8) ^b	75 (29,5) ^d	-
sPGA 0						
Vecka 16	58 (17,5)	8 (4,8) ^d	1 (0,6) ^d	80 (15,7)	16 (6,3) ^e	3 (1,2) ^d
PASI 75						
Vecka 16	194 (58,4)	59 (35,1) ^d	21 (12,7) ^{a, d}	271 (53,0)	101 (39,8) ^e	24 (9,4) ^{a, d}
Vecka 24	230 (69,3)	64 (38,1) ^d	-	296 (58,7) ^b	96 (37,8) ^d	-
PASI 90						
Vecka 16	118 (35,5)	33 (19,6) ^e	7 (4,2) ^d	138 (27,0)	46 (18,1) ^f	7 (2,7) ^d
Vecka 24	140 (42,2)	37 (22,0) ^d	-	164 (32,5) ^b	50 (19,7) ^d	-
PASI 100						
Vecka 16	47 (14,2)	5 (3,0) ^d	1 (0,6) ^d	52 (10,2)	11 (4,3) ^f	3 (1,2) ^d
Skalp-specifik PGA 0/1^c	(N = 209)	(N = 110)	(N = 121)	(N = 305)	(N = 166)	(N = 173)
Vecka 16	147 (70,3)	43 (39,1) ^d	21 (17,4) ^d	182 (59,7)	61 (36,7) ^d	30 (17,3) ^d
NRI (non-responder imputation) användes, patienter som avbröt behandlingen eller studien innan effektmåttet analyserades eller som saknade data räknades som icke-svarare.						
^a Co-primärt effektmått för jämförelse av deukravacitinib och placebo.						
^b N = 504 står för missade bedömningar på grund av Covid-19-pandemin.						
^c Innefattar patienter med en skalpspecifik PGA-baslinjepoäng på ≥ 3 .						
^d $p \leq 0,0001$ för jämförelse mellan deukravacitinib och placebo eller deukravacitinib och apremilast.						
^e $p < 0,001$ för jämförelse mellan deukravacitinib och apremilast.						
^f $p < 0,01$ för jämförelse mellan deukravacitinib och apremilast.						

Ingen skillnad i effekt av deukravacitinib identifierades i subgrupper baserade på ålder, kön, kroppsvikt, sjukdomslängd, sjukdomssvårighet vid baslinjen och tidigare behandling med biologiska eller icke-biologiska läkemedel [8].

Deukravacitinib var överlägset (superior) apremilast för båda de co-primära effektmåtten vid vecka 16, PASI 75 och sPGA 0/1, (se tabell 2). Deukravacitinib visade också superioritet över apremilast för flertalet sekundära effektmått vid vecka 16, samt i mer stringenta mått för sjukdomsaktivitet såsom PASI 90 vid vecka 16 och vid vecka 24 [9].

I båda de pivotala studierna var behandlingseffekten vid vecka 16 genomgående till fördel för deukravacitinib jämfört med placebo och apremilast oavsett subgrupper (kön, ålder, vikt, sjukdomsduration, baslinjevärde i sPGA och PASI poäng, tidigare behandling (konventionell systemisk behandling och biologisk behandling)) [9].

Biverkningar

EMA skriver i sin utvärdering av deukravacitinib att säkerhetsprofilen överensstämmer med det som förväntas utifrån verkningsmekanismen. På grund av de immunosuppressiva effekterna relaterade till hämning av TYK2 ökar deukravacitinib risken för infektioner, framför allt övre luftvägsinfektioner och hudsjukdomar [9].

I produktresumén anges att den vanligast rapporterade biverkningen av deukravacitinib är övre luftvägsinfektioner (18,9 procent), oftast nasofaryngit (förkylning). I POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2 förekom infektioner hos 29,1 procent av patienterna i deukravacitinibgruppen jämfört med hos 21,5 procent av patienterna i placebogrupperna under de första 16 veckorna.

Majoriteten av infektionerna var milda till måttliga i svårighetsgrad och ledde inte till att deukravacitinib sattes ut.

Andra rapporterade biverkningar är Herpes simplexinfektioner, Herpes zoster och munsår [8]. Hudbiverkningar anges i produktresumén som vanliga, detta inkluderar follikulit (hårsäcksinflammation) och akne som enligt företagets referens förekom hos 2,0 procent respektive 2,1 procent av patienterna som behandlades med deukravacitinib [10].

TLV:s diskussion

Underlaget för bedömningen av relativ effekt baseras på direkt jämförelse mellan deukravacitinib och apremilast i två randomiserade kliniska studier. Studierna är granskade av EMA och har lämplig design och relevanta effektmått som är vanligt förekommande i studier av behandling för plackpsoriasis. Subgruppsanalyser omfattar även den grupp av patienter som tidigare behandlats med konventionell eller biologisk terapi. Resultaten där är likvärdiga med resultaten för hela studiepopulationen och kan anses överförbara till den patientgrupp som ansökan avser, det vill säga patienter som har behandlats med konventionell systemisk terapi utan tillräcklig effekt eller som inte tolererat konventionell behandling på grund av biverkningar eller annan toleransproblematik. Sammantaget anser TLV att osäkerheten är låg i utvärderingen av relativ effekt mellan deukravacitinib och apremilast då det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till den avsedda patientgruppen.

TLV:s bedömning:

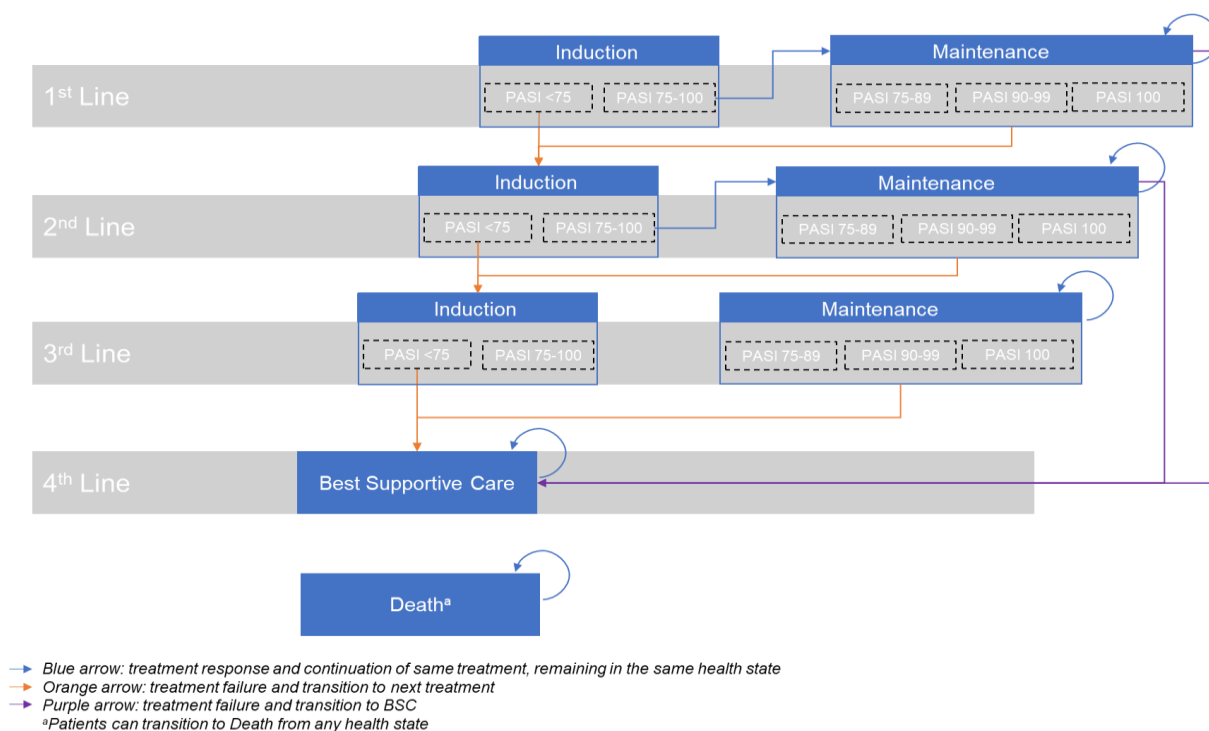
TLV bedömer att effekten av deukravacitinib vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna är bättre än apremilast avseende effektmåtten PASI 75 och sPGA-0/1 gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag. Motsvarande resultat har visats även i subgrupper med patienter som tidigare behandlats med konventionell eller biologisk behandling, vilket motsvarar den population företaget ansöker om subvention för.

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som låg då det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till den avsedda patientgruppen.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Sotyktu jämförs mot Otezla för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Företagets hälsoekonomiska modell bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell. En schematisk figur av hälsostadierna som inkluderas i företagets modell visas i Figur 1 nedan.



Figur 1. Schematisk figur av företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsostadier över tid

Företagets schematiska figur visar flera behandlingssteg. I företagets grundscenario inkluderas endast första linjens behandling, vilket medför att det finns fyra hälsostadier i modellen, induktionsbehandling, underhållsbehandling, bästa understödande vård (BSC, *best supportive care*) och död. Patienter förflyttas mellan de olika stadierna baserat på behandlingsrespons. Alla patienter, i respektive behandlingsarm, påbörjar behandling i induktionsstadiet som varar i [-----]. Patienter som uppnår behandlingsrespons förflyttas till underhållsbehandling, medan de som inte uppnår behandlingsrespons förflyttas till bästa understödande vård. Patienter som avbryter behandling med Sotyktu under underhållsbehandling förflyttas till bästa understödande vård. Patienter som befinner sig i bästa understödande vårdstadiet antas stanna i det stadiet tills de dör. I företagets grundscenario antas patienter uppnå behandlingsrespons om de når PASI75, vilket innebär en reduktion om minst 75 procent i PASI (Psoriasis Area and Severity index) från baslinjen.

Baslinjedata i analysen bygger på en poolad ITT population från de kliniska studierna POETYK-PSO-1 och POETYK-PSO-2. Medelåldern för patienter i kohorten var [---] år och medelvikten var [---] kilogram. I företagets grundscenario har alla patienter, oavsett om de har stått på behandling med biologiska läkemedel tidigare, inkluderats i modellen. I den hälsoekonomiska analysen tillämpas [-----] och en cykellängd i modellen motsvarar [-----]. Kostnader och livskvalitet har diskonterats med tre procent.

TLV:s diskussion

Eftersom Sotyktu faller in på samma steg i behandlingstrappan som Otezla, anses företagets val av jämförelsealternativ vara rimlig (se avsnitt 5 för en mer detaljerad beskrivning av valet av jämförelsealternativ).

Företaget har i deras hälsoekonomiska analys inkluderat möjligheten att patienter som avbryter behandling med Sotyktu eller Otezla behandlas med andra läkemedel innan de flyttas till bästa understödande vård. Då Sotyktu och Otezla är avsedda att användas efter att patienter har behandlats med biologisk behandling, anser TLV att det endast är relevant att inkludera första linjens behandling i företagets hälsoekonomiska analys. Detta innebär att patienter som avbryter behandling med Sotyktu eller Otezla flyttas till bästa understödande vård. TLV anser även att företagets val av modellstruktur är relevant för att utvärdera sjukdomens progression.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur i den hälsoekonomiska analysen är rimlig och i hög grad speglar behandlingsförloppet för de aktuella patienterna och är därför relevant för att jämföra kostnader och nytta vid behandling med Sotyktu jämfört med Otezla.

7.2 Effektmått

Effektmåtten som inkluderas i modellen är klinisk effekt och behandlingsavbrott.

7.2.1 Klinisk effekt

Modellen tillämpar effektdata från de två fas III-studierna POETYK-PSO-1 och POETYK-PSO-2 [6, 7]. Effektdata från dessa två studier har poolats samman för att utvärdera sannolikheten för att patienter som behandlas med Sotyktu uppnår PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index). De kliniska studierna har inte mätt påverkan på mortalitet. Företaget antar att varken sjukdomen eller behandling med Sotyktu påverkar överlevnad. I den hälsoekonomiska analysen är mortalitetsrisken, för den generella populationen anpassad efter ålder och kön, inkluderad.

Behandlingssvar

Patienter påbörjar behandling i induktionsstadiet som i modellen varar i [-----]. Patienter uppnår behandlingssvar om de uppnår en förbättring om minst 75 procent i jämförelse med baslinjen, vilket motsvarar PASI75. Patienter som uppnår behandlingssvar flyttas från induktionsstadiet till underhållsstadiet, där dessa patienter fortsätter att behandlas med Sotyktu. Patienter som inte uppnår behandlingssvar flyttas till bästa understödande vård. I företagets grundscenariot uppnår [--] procent av patienterna som behandlas med Sotyktu PASI75, jämfört med endast [--] procent som behandlas med Otezla. Företaget inkluderar även en ytterligare behandlingsnytta för de patienter som dessutom uppnår PASI90 och PASI100. Detta redovisas i tabell 3.

Patienter antas behålla det behandlingssvar de uppnådde under induktionsfasen tills dess att de avbryter behandling. Företaget inkluderar både patienter som är behandlingsnaiva och patienter som är behandlingserfarna i deras grundscenariot, (se avsnitt 6.1). I företagets känslighetsanalyser inkluderas ett scenario med endast behandlingserfarna patienter.

Tabell 2. Sannolikhet för behandlingsrespons för respektive PASI-mått

Behandlingsrespons	Sotyktu	Otezla	BSC
PASI50	[----]	[----]	[----]
PASI75	[----]	[----]	[----]
PASI90	[----]	[----]	[----]
PASI100	[----]	[----]	[----]

Behandlingsavbrott

Företaget antar [-----]. Efter induktionsfasen avbryter alla patienter som inte har uppnått PASI75 behandling och fortsätter med enbart bästa understödande vård. I företagets grundscenario antas [---] procent av patienterna avbryta behandling varje år. Företaget antar att [-----] med Sotyktu respektive Otezla. Avbrottsfrekvensen baseras på [-----]. Företaget använder [-----].

TLV:s diskussion

I företagets grundscenario inkluderas både patienter som tidigare har behandlats med biologisk behandling och de som inte har det. TLV:s kliniska expert anser det sannolikt att Sotyktu kommer användas av patienter som tidigare har stått på biologisk behandling. Det är dock rimligt att använda behandlingseffekten från både behandlingsnaiva och behandlingserfarna i den hälsoekonomiska analysen, det vill säga ITT-populationen, eftersom denna effekt är uppmätt på ett större antal individer och minskar därmed osäkerheten kring behandlingseffekt. Subgruppsanalyserna för behandlingsnaiva respektive behandlingserfarna visade överensstämmande resultat med ITT-populationen, vilket minskar risken för att behandlingseffekten överskattas i den hälsoekonomiska analysen.

TLV anser att det är rimligt att utgå från att patienter uppnår behandlingssvar vid PASI75, i enlighet med andra utvärderingar av TLV för psoriasis.

TLV anser däremot att det finns viss osäkerhet [-----] för Sotyktu.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att PASI75 är ett relevant effektmått på behandlingssvar i modellen. TLV bedömer att det är rimligt att patienter [-----] av Sotyktu.

Vidare bedömer TLV att det är rimligt att utgå från den behandlingseffekt som uppmättes i hela studiepopulationen, snarare än den effekt som kommer från subgruppsanalysen för enbart behandlingserfarna. TLV bedömer att risken för att behandlingseffekten överskattas är låg samtidigt som osäkerheten kring behandlingseffekten som används i den hälsoekonomiska analysen minskar genom att den baseras på en större studiepopulation.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna i företagets grundscenario är baserade på ett poolat utfallsmått från de två kliniska studierna POETYK-1 och POETYK-2 samt från två utredningar gjorda av NICE för substanserna brodalumab (TA511) och sekukinumab (TA350). De olika livskvalitetsvikterna redovisas i tabell 4. I de kliniska studierna mättes livskvalitet med EQ-5D-3L. Företaget anser att de livskvalitetsvikter som [-----]. Företaget anser att livskvalitetsvikterna är [-----] läkemedlets effekt. [-----] företaget poolat livskvalitetsvikter från de kliniska studierna och andra källor och använt detta i sitt grundscenario. Företaget har även inkommit med livskvalitetsvikter uppmätta i de kliniska studierna med det sjukdomsspecifika instrumentet DLQI (Dermatology Life Quality Index) som sedan har mappats över till EQ-5D-3L med hjälp av Davidson et al [12].

Tabell 3. Livskvalitetsvikter från olika källor

	POETYK poolade livskvalitetsvikter (N=858)	TA511 (brodalumab) (N=401)	TA350 (sekukinumab) (N=3 231)	Livskvalitetsvikter i företags grundscenari	Livskvalitetsvikter i TLV:s grundscenari
Baslinje	[-----]	0,521	0,642	[-----]	[-----]
PASI<50	[-----]	0,016	0,109	[-----]	[-----]
PASI50–74	[-----]	0,19	0,193	[-----]	[-----]
PASI75–89	[-----]	0,295	0,226	[-----]	[-----]
PASI90–99	[-----]	0,355	0,264	[-----]	[-----]
PASI100	[-----]	0,368	0,264	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Företaget har i sin poolning av livskvalitetsvikterna tagit hänsyn till antalet patienter i varje utredning genom att vikta resultaten utifrån studiepopulationernas storlek. I POETYK-studierna inkluderas totalt 858 patienter, i TA511 401 patienter och i TA350 3 231 patienter. Detta innebär att de poolade livskvalitetsvikterna ligger närmre de livskvalitetsvikter som användes i TA350, eftersom 72 procent av alla patienter kommer från denna studie. Detta medför osäkerheter eftersom det innebär att livskvalitetsvikter som uppmätts vid behandling med andra läkemedel än Sotyktu får en större genomslagskraft i resultatet av poolningen, än de livskvalitetsvikter som är uppmätta för det studerade läkemedlet.

Företaget har även inkommit med livskvalitetsvikter uppmätta i de kliniska studierna med hjälp av det sjukdomsspecifika instrumentet DLQI. Resultaten från dessa mätningar har mappats över till EQ-5D-3L [-----] som uppmättes med EQ-5D-3L i de kliniska studierna, se tabell 4. Livskvalitetsvikterna uppmätta med DLQI visar [-----] TLV anser att dessa livskvalitetsvikter bättre speglar den nytta som läkemedlet förväntas ge. Patienter som uppnår PASI100 (100 procent förbättring från baslinjen) får i modellen en livskvalitet på [-----], [-----] TLV använder sig därför av dessa livskvalitetsvikter i sina scenarioanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter med den poolning av livskvalitetsvikter som företaget har använt i sitt grundscenari. TLV bedömer att det är mer rimligt att använda sig av livskvalitetsvikterna uppmätta med DLQI och inkluderar därför dessa i TLV:s scenarioanalyser. TLV varierar olika livskvalitetsvikter som används i känslighetsanalyser.

7.3 Kostnader

I företagens grundscenari inkluderas endast direkta kostnader. Företaget redovisar läkemedelskostnader, kostnader relaterade till behandling med Sotyktu respektive Otezla samt kostnader för bästa understödande vård.

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Sotyktu

Enligt produktresumén är rekommenderad dos av Sotyktu 6 mg dagligen. Sotyktu tillhandahålls i en styrka om 6 mg i en förpackningsstorlek om 28 tabletter. Ansökt pris för Sotyktu är 8 187 kronor (AUP). Den årliga behandlingskostnaden med Sotyktu är 106 723 kronor (AUP).

Otezla

Enligt produktresumén är rekommenderad dos av Otezla 30 mg dagligen. Behandling med Otezla inleds med en 14 dagar lång titreringsperiod där patienten trappar upp från en dos om

10 mg två gånger dagligen till slutligen dosen 30 mg två gånger dagligen. Otezla tillhandahålls i två olika förpackningsstorlekar, en titreringsförpackning och en förpackning med tabletter om 30 mg. Den årliga behandlingsekostnaden med Otezla är 97 021 kronor (AUP).

Tabell 4 Läkemedelskostnad

	Förpackningsstorlek	Styrka	Kostnad per förpackning	Daglig dos
Sotyktu	28	6 mg	8 187,00 kr	6 mg dagligen
Otezla 30 mg	56	30 mg	7 442,73 kr	30 mg två gånger dagligen
Otezla titreringsförpackning	27	10 mg, 20 mg, 30 mg	3 612,68 kr	Titreringsförpackning (14 dagar)

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets grundscenario inkluderas monitoreringskostnader för alla patienter som står på behandling med Sotyktu respektive Otezla under både induktionsbehandlingen och underhållsbehandlingen. Företaget antar att patienter uppsöker läkare [--] gånger per år, samt tar blodprov, leverprover samt urea- och elektrolytprover vid [--] tillfällen per år, se tabell 6. Den totala monitoreringskostnaden per år för patienter som står på behandling är [----] kronor.

Tabell 5. Årligt resursutnyttjande under induktions- och underhållsbehandling som används i företagets grundscenario

	Kostnad (SEK)	Induktionsbehandling årlig frekvens		Underhållsbehandling årlig frekvens	
		Sotyktu	Otezla	Sotyktu	Otezla
Läkarbesök	[----]	[-]	[-]	[-]	[-]
Blodprov	[---]	[-]	[-]	[-]	[-]
Urea- och elektrolytprov	[--]	[-]	[-]	[-]	[-]
Leverfunktions-test	[--]	[-]	[-]	[-]	[-]

Tabell 6. Frekvens av vårdresursutnyttjande för patienter i bästa understödande vård-stadiet och enhetskostnader

Vårdresurs	Andel patienter	Årlig frekvens	Enhetskostnad (SEK)	Total kostnad per år (SEK)
Vårdcentralsbesök	[----]	[---]	[----]	[----]
Specialistbesök	[----]	[---]	[----]	[-----]
Sjukhusbesök	[----]	[---]	[----]	[----]
Sjukhusinläggning	[---]	[----]	[-----]	[----]
Psykologbesök	[---]	[---]	[----]	[----]
UVB	70%	[----]	[----]	[-----]
PUVA	[---]	[---]	[----]	[----]
Bucky behandling**	[---]	[---]	[----]	[----]
Topikal behandling				
Miniderm	[----]	[--]		
Steroider grupp IV	[----]	[-]		
Steroider grupp III	[----]	[--]		
Calcipotriol	[----]	[-]		
Daivobet	[----]	[--]		
Xamiol	[----]	[--]		
Enstilar	[----]	[--]		
Kostnad för topikal behandling				[----]*
Total kostnad				120 613

*Företaget har inte redovisat enhetskostnader för den topikala behandlingen utan endast en totalkostnad

**Ytlig strålbehandling, som endast når 0,5-1,0 mm ner i huden

I tabell 7 redovisar företaget resursförbrukningen för patienter som flyttas till bästa understöd-
jande vård efter att de har avbrutit behandling med Sotyktu eller Otezla. Företaget har använt
sig av svenska experter för att estimerat resursförbrukningen i Sverige. I företagens grundscen-
ario antar de att de flesta patienter gör [--] läkarbesök hos vårdcentralen varje år, samt att [-
] procent av patienterna därutöver uppsöker specialistvård nästan [--] gånger per år. Företaget
antar även att mer än 70 procent av patienterna får någon form av ljusbehandling varje år,
vilket i analysen består av två kurer motsvarande totalt [--] ljusbehandlingar. Vidare antar fö-
retaget att nästan alla patienter använder sig av någon form av topikal behandling. Kostnaden
för de olika vårdresurserna har företaget hämtat främst från Södra sjukvårdsregionens pris-
lista.

TLV:s diskussion

Vårdresursförbrukningen i analysen är förknippad med vissa osäkerheter eftersom det baseras
på en skattning av företagens kliniska expert och har inte kunnat valideras helt av TLV:s an-
ställda kliniska expert. Företaget antar att av de patienter som endast får bästa understöd-
jande vård efter att de har avbrutit behandling med Sotyktu eller Otezla behandlas 70 procent av
patienterna med ljusbehandling. TLV:s kliniska expert anser att detta är en för hög uppskatt-
ning, men har inte själv kunnat uppskatta hur stor andelen patienter som behandlas med ljus-
behandling är. Det är även osäkert gällande om patienter som behandlas med ljusbehandling
får en eller två kurer per år, TLV:s kliniska expert anser att det är ett rimligt antagande att
patienter får två kurer per år.

TLV redovisar två scenarier där andelen patienter som erhåller två kurer av ljusbehandling
varieras. Scenarierna utgör ett spann där mellan 35 och 70 procent av patienterna behandlas
med ljusbehandling. I TLV:s känslighetsanalyser varieras även antalet kurer med ljusbehand-
ling patienter får. TLV kan inte, utifrån nuvarande kunskapsläge, mer precist bedöma vad som
är rimligt att anta rörande andel patienter som behandlas med ljusbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter gällande andelen patienter som
behandlas med ljusbehandling i företagens hälsoekonomiska analys. TLV väljer därför att inte
presentera ett grundscenario utan snarare två scenarioanalyser där andelen patienter som be-
handlas med ljusbehandling varieras mellan 35 och 70 procent. I TLV:s känslighetsanalyser
varieras även antalet kurer med ljusbehandling som patienterna får.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets kostnadsnyttoanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 38 000 kronor. Företagets resultat redovisas i avsnitt 8.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 8.1.3.

Eftersom den hälsoekonomiska analysen innehåller osäkerheter kring bakgrundsbehandling med ljusterapi har TLV inte tagit fram ett grundscenario, utan redovisar två scenarioanalyser där andelen patienter som erhåller ljusbehandling i bästa understödjande vård varierar. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 48 000 och 297 000 kronor. TLV:s scenarioanalyser redovisas i avsnitt 8.2.2 och känslighetsanalyser i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patienter som uppnår PASI75 under induktionsbehandling förflyttas till underhållsbehandling
- Patienter som inte uppnår PASI75 under induktionsbehandlingen förflyttas till bästa understödjande vård
- Patienter behandlas under [-----]
- Vårdresursförbrukningen för patienter som behandlas med bästa understödjande vård är densamma för patienter som avbryter behandling med Sotyktu respektive Otezla
- Vårdresursförbrukningen för patienter som behandlas med antingen Sotyktu eller Otezla antas vara densamma.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till 38 317 kronor. Den totala kostnaden för behandling med Sotyktu, inkluderat läkemedelskostnad och övriga sjukvårdskostnader, överstiger den för Otezla. Däremot antas behandling med Sotyktu vara mer effektiv och leda till fler vunna QALYs över tidshorizonten. I tabell 8 redovisas läkemedelskostnad, övriga sjukvårdskostnader och totala kostnader, tillsammans med antal vunna QALYs för både behandling med Sotyktu och Otezla. I övriga sjukvårdskostnader ingår både kostnader för sjukvård som nyttjas samtidigt som patienterna behandlas med Sotyktu eller Otezla, och kostnader för bästa understödjande vård för patienter som har avbrutit behandling.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Sotyktu	Otezla	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	162 673 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	-150 929 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	11 743 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,31
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			38 317 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört flera deterministiska känslighetsanalyser. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan att vara dominant till cirka 240 000 kronor. Fö-

retaget har i sina känslighetsanalyser varierat diskonteringsräntan, källan för bästa understödjande vårdkostnader, vilka livskvalitetsvikter som används, tidshorisonten, vid vilken vecka behandlingsresponsen undersöktes samt vilken studiepopulation man tittade på. Resultatet av företagets känslighetsanalyser redovisas i tabell 9 nedan.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY (kronor)
Grundscenario		11 743 kr	0,31	38 317 kr
Diskontering	0 %	[-----]	[----]	36 176 kr
	5 %	[-----]	[----]	39 732 kr
Källa för kostnad för bästa understödjande vård	1 UV kur istället för 2	[-----]	[----]	236 392 kr
	Primär och specialistvårdsbesök baserat på utlåtande från TLV:s expert	[-----]	[----]	26 508 kr
Livskvalitetsvikter	Brodalumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	36 198 kr
	Sekukinumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	36 198 kr
Studiepopulation	Patienter som tidigare har stått på biologisk behandling	[-----]	[----]	Dominant
Behandlingsrespons	[-----]	[-----]	[----]	64 513 kr
Tidshorisont	[---]	[-----]	[----]	47 768 kr
	[-----]	[-----]	[----]	40 823 kr
	[-----]	[-----]	[----]	38 600 kr

8.2 TLV:s scenarioanalyser

TLV redovisar två scenarioanalyser i stället för ett grundscenario till följd av osäkerheter gällande andelen patienter som behandlas med ljusbehandling i bästa understödjande vård. I båda scenarierna överstiger kostnaden för behandling med Sotyktu kostnaden för behandling med Otezla. Kostnaden per vunnet QALY varierar i TLV:s scenarioanalyser mellan 48 000 kronor och 297 000 kronor och redovisas i tabell 10 och tabell 11.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

- TLV använder livskvalitetsvikter uppmätta med DLQI som har mappats över till EQ-5D-3L
- TLV redovisar två scenarioanalyser där andelen patienter som behandlas med ljusbehandling i bästa understödjande vårdstadiet varierar mellan 70 procent och 35 procent.

8.2.2 Resultatet av TLV:s scenarioanalyser

I resultatet nedan redovisas totala läkemedelskostnader och övriga sjukvårdskostnader tillsammans med antal vunna QALYs för respektive behandling. Övriga sjukvårdskostnader inkluderar dels vårdresursförbrukning både för patienter som står på behandling och för patienter som har avbrutit behandling och endast får bästa understödjande vård. Behandling med Sotyktu innebär en ökad kostnad om cirka 11 700 kronor respektive 72 400 kronor beroende på andelen patienter som behandlas med ljusbehandling. Behandling med Sotyktu innebär en QALY-vinst om 0,24. Detta medför att kostnaden per vunnen QALY hamnar i ett spann

mellan cirka 48 000 kronor till 297 000 kronor. Resultatet av TLV:s scenarioanalyser presenteras i tabell 10 och 11.

Tabell 9. Resultat i TLV:s scenarioanalys med 70% av patienterna som får ljusbehandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Sotyktu	Otezla	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	162 673 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	-150 929 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	11 743 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,24
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			48 204 kr

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenarioanalys med 35% av patienterna som får ljusbehandling, diskonterat där inget annat uppges, SEK.

	Sotyktu	Otezla	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	162 673 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	90 225 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	72 448 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,24
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			297 385 kr

8.2.3 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 osäkerhet. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 12 och 13, samt i figur 2. Den främsta osäkerheten som har stor inverkan på kostnaden per vunnen QALY är andelen patienter som behandlas med ljusbehandling i bästa understödande vård-stadiet, detta redovisas i figur 2. Ytterligare osäkerheter som har en inverkan på resultatet är antalet kurer ljusbehandling patienter behandlas med, vilka livskvalitetsvikter som används samt kostnaden för bästa understödande vård. Resultaten i TLV:s känslighetsanalyser visar ett spann för kostnaden per vunnet QALY mellan att vara dominant till 300 000 kronor i tabell 12 och 160 000 kronor till 530 000 kronor i tabell 13.

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser där 70% av patienterna får ljusbehandling i bästa understödjande vårdstadiet.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (kronor)	Skillnad QA-LYs	Kostnad/QALY (kronor)
Grundscenario		11 743 kr	0,24	48 204 kr
Diskontering	0% kostnader, 0% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	45 485 kr
	5% kostnader, 5% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	50 000 kr
	3% kostnader, 0% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	40 491 kr
Livskvalitetsviker	Poolade livskvalitetsviker i företagsgrundscenario	[-----]	[----]	38 317 kr
	Brodalumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	26 231 kr
	Secukinumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	36 197 kr
	POETYK-PSO-1	[-----]	[----]	55 032 kr
	POETYK-PSO-2	[-----]	[----]	86 438 kr
	Poolade POETYK viker	[-----]	[----]	70 205 kr
Antal kurer av ljusbehandling	1 kur	[-----]	[----]	297 385 kr
Bästa understödjande vårdkostnader	20% högre	[-----]	[----]	Dominant
	20% lägre	[-----]	[----]	176 724 kr
Tidshorisont	[--]	[-----]	[----]	60 236 kr
	[-----]	[-----]	[----]	51 389 kr
	[-----]	[-----]	[----]	48 563 kr

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser där 35% av patienterna får ljusbehandling i bästa understödjande vårdstadiet.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (kronor)	Skillnad QA-LYs	Kostnad/QALY (kronor)
Grundscenario		72 488 kr	0,24	297 385 kr
Diskontering	0% kostnader, 0% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	296 592 kr
	5% kostnader, 5% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	298 025 kr
	3% kostnader, 0% livskvalitetsviker	[-----]	[----]	249 806 kr
Livskvalitetsviker	Poolade livskvalitetsviker i företagsgrundscenario	[-----]	[----]	236 391 kr
	Brodalumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	161 830 kr
	Sekukinumab NICE utvärdering	[-----]	[----]	223 313 kr
	POETYK-PSO-1	[-----]	[----]	339 515 kr
	POETYK-PSO-2	[-----]	[----]	533 265 kr
	Poolade POETYK viker	[-----]	[----]	433 119 kr
Antal kurer av ljusbehandling	1 kur	[-----]	[----]	421 979 kr
Bästa understödjande vårdkostnader	20% högre	[-----]	[----]	218 706 kr
	20% lägre	[-----]	[----]	376 065 kr
Tidshorisont	[--]	[-----]	[----]	301 229 kr
	[-----]	[-----]	[----]	297 757 kr
	[-----]	[-----]	[----]	297 258 kr

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

Figur 2. Variation av andel patienter som behandlas med ljusbehandling i bästa understödande vård och dess påverkan på ICER

Figur 2 visar hur andelen patienter som behandlas med ljusbehandling, samt om de behandlas med en eller två kurer påverkar kostnaden per vunnet QALY. [-----]. [-----]. [-----].

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Låg</i>	TLV bedömer att modellstrukturen som företaget använt är relevant och i hög grad speglar behandlingsförloppet. TLV bedömer att osäkerheten gällande den hälsoekonomiska modellens struktur är låg.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Andelen patienter som behandlas med ljusbehandling och hur många kurer de behandlas med per år	<i>Hög</i>	Företaget antar att 70 procent av patienterna i bästa understödande vård behandlas med två kurer ljusbehandling per år. Antagandet är behäftat med osäkerheter och har inte kunnat bekräftas av TLV:s kliniska expert. Detta har en stor påverkan på resultatet i analysen.
ii) Livskvalitetsvikter	<i>Medelhög</i>	Livskvalitetsvikter som poolats i företagets grundscenariot innebär en viss osäkerhet och påverkar resultatet i relativt hög utsträckning.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Låg</i>	Precisionen i TLV:s skattade kostnad per vunnet QALY bedöms vara låg, eftersom den presenteras genom ett spann som varierar mellan 48 000 – 297 000 kronor. I spannet varierar andelen patienter som behandlas med ljusbehandling.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Sammantaget bedöms resultatet av TLV:s scenarioanalyser vara förknippade med osäkerhet, vilket dels visas genom ett relativt brett spann i TLV:s scenarioanalyser, dels genom en variation i TLV:s känslighetsanalyser. TLV bedömer dock att det mest troliga utfallet ligger någonsans i spannet mellan TLV:s scenarioanalyser.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

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

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

9.2 Författningstext m.m.

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

10 Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis - Stöd för styrning och ledning," 2019."
- [2] "Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, "Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis - En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter (rapport 278/2018)," 2018."
- [3] "World Health Organisation, "Global report on Psoriasis," 2016."
- [4] "Socialstyrelsen, "Nationella hälsodataregister," 2019."
- [5] "Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, "Behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis", 2021. <https://www.ssdv.se/images/SSDVs%20behandlingsrekommendationer%20of%CC%88r%20systembehandling%20av%20psoriasis-april%202021.pdf..>"
- [6] "A.W. Armstrong, M. Gooderham, R.B. Warren, K.A. Papp, B. Strober, D. Thaci, *et al.*, "Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial", *J Am Acad Dermatol.* vol. 88(1), pp. 29-39, Jan 2023."
- [7] "B. Strober, D. Thaci, H. Sofen, L. Kircik, K.B. Gordon, P. Foley, *et al.*, "Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial." *J Am Acad Dermatol.* vol. 88(1), pp. 40-51, Jan 2023."
- [8] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Produktresumé Sotyktu, 2023.."
- [9] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Sotyktu, 2023."
- [10] "A. Armstrong, M. Gooderham, R. Warren. Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, compared with placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: results from the POETYK PSO-1 study [oral presentation]. Presented at: 2021 American Academy of Dermatology (AAD) VMX; 23-25 April 2021."
- [11] "[-----

-----]."
- [12] "N. J. Davidson, A. J. Thompson, A. J. Turner, L. Longworth, K. Mc Elhone, S. E. M. Griffiths, *et al.* "Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis", *Value Health.*, vol. 21(8), pp. 1010-1018, Aug 2018."