

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Lupkynis (voklosporin)

Utvärderad indikation

Lupkynis är indicerat i kombination med mykofenolatmofetil för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit av klass III, IV eller V (inklusive blandad klass III/V och IV/V).

Förslag till beslut

Avslag

På grund av inkommen prissänkning från företaget skiljer sig det faktiska förslaget till beslut jämfört med vad som framgår av detta underlag. Uppdaterade läkemedelskostnader och försäljningsprognos, samt företagets och TLV:s resultat med hänsyn tagen till det uppdaterade priset redovisas i Bilaga 3. **TLV bedömer att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Lupkynis ska ingå i läkemedelsförmånerna.**

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lupkynis
Aktiv substans	Voklosporin
ATC-kod	Lo4ADo3
Beredningsform	Mjuk kapsel
Företag	Otsuka Pharma Scandinavia AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2023-03-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) nefrit
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till mykofenolatmofetil + prednisolon
Antal patienter i Sverige	3 200 (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lupkynis	7,9 mg	Kapslar, 180 st	[-----]	[-----]

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Carmen Fourier (medicinsk utredare), Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Ina Schöffner (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist). I den slutliga handläggningen har även Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom) bidragit.

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: Anders Bengtsson, professor och överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2623/2022

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- SLE-nefrit är en autoimmun sjukdom som innebär att immunförsvaret angriper den egna kroppen och vid nefrit drabbas njurarna. Sjukdomen kan variera mycket från person till person och även för en enskild individ över tiden. Oftast uppträder symptomen i skov (perioder). Tiden mellan skoven kan vara symtomfri.
- Lupkynis (voklosporin) är indicerat i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit av klass III, IV eller V (inklusive blandad klass III/V och IV/V).
- Svårighetsgrad för SLE-nefrit bedöms vara hög. Detta eftersom SLE-nefrit är en svår form av den obotliga kroniska sjukdomen SLE där en liten andel patienter kan få njursvikt i slutstadiet som kräver dialys eller transplantation. Patienter med SLE-nefrit har en nedsatt livskvalitet och ökad mortalitet.
- Lupkynis är en kalcineurinhämmare som medför en hämning av lymfocytförökning, T-cellernas cytokinproduktion liksom uttrycket av T-cellsaktiverande ytantigener.
- Företaget uppger att Benlysta (belimumab) är relevant jämförelsealternativ till Lupkynis då Benlysta har en liknande indikation och samma patientgrupp som Lupkynis.
- Enligt svenska behandlingsrekommendationer och TLV:s kliniska expert används belimumab inte vid SLE-nefrit i svensk klinisk praxis idag eftersom man i Sverige inte har hunnit skaffa sig någon större erfarenhet av belimumab i kombination med MMF/cyklofosamid vid SLE-nefrit. TLV bedömer mot denna bakgrund att belimumab inte är relevant jämförelsealternativ till Lupkynis.
- TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling bestående av mykofenolatmofetil (MMF) och prednisolon utgör det relevanta jämförelsealternativet till Lupkynis som tillägg till standardbehandling. TLV:s bedömning baseras på gällande behandlingsriktlinjer och stöds även av TLV:s kliniska expert.
- TLV bedömer, med stöd av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner, att de två pivotala studierna AURORA 1 och AURORA 2 har visat att voklosporin som tillägg till MMF och lågdoserade kortikosteroider har en bättre effekt i form av njursvar och statistiskt signifikant minskning i proteinuri jämfört mot behandling med enbart MMF och lågdoserade kortikosteroider. De vanligaste biverkningarna i AURORA-studierna var sänkt filtrationshastighet i njurarna, hypertoni och infektioner.
- På TLV:s begäran har företaget kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Lupkynis som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Med standardbehandling avses MMF i kombination med prednisolon.
- Priset för Lupkynis är [-----] kronor (AUP) per förpackning om 180 tabletter, vilket motsvarar en månads behandling.
- I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka [-----] kronor, med en QALY-vinst på 0,68.
- Identifierade osäkerheter i företagets analys innefattar bland annat att modellen inte tar hänsyn till behandling vid återfall. Enligt TLV:s kliniska expert och litteraturen drabbas minst 25 till 45 procent av patienterna med nefrit av återfall under sin livstid. Vidare antar företaget i sin analys att samtliga patienter som inte avbrutit behandling efter tre år avslutar behandling med Lupkynis vid den tidpunkten.
- TLV bedömer även att flera övergångssannolikheter är förknippade med osäkerheter, vilket leder till osäkerheter i uppskattningen av behandlingens eventuella påverkan på patienters nytta och överlevnad över tid.
- I syfte att minska osäkerheter avseende återfallsbehandling antar TLV att den maximala behandlingens längden är sex år i stället för tre. På det sättet antas cirka hälften av

patienterna behandlas vid återfall. Denna justering minskar även osäkerheter förknippade med företagets antagande om att samtliga patienter avslutar behandling med Lupkynis efter tre år.

- TLV justerar i sin analys även övergångssannolikheterna mellan vissa av hälsostadierna i modellen i enlighet med publicerade data.
- TLV justerar i sin analys även övergångssannolikheterna mellan vissa av hälsostadierna i modellen i enlighet med publicerade data som TLV identifierat.
- I TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet QALY för behandling med Lupkynis till cirka [-----] kronor, med en QALY-vinst på 0,43.
- Osäkerheten i TLV:s resultat är mycket hög och ligger främst i beräkningen av återfallsbehandlingar och avbrottsfrekvens över tid, samt i vissa antaganden kring övergångssannolikheter och nyttovikter.
- TLV:s analys leder till en kostnad per vunnet QALY som är högre än vad TLV generellt accepterar för ett tillstånd med hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Lupkynis inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) nefrit (Lupus nefrit)	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	7
2.1	Effektmått	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
3	Resultat	18
3.1	Företagets grundscenario.....	18
3.2	TLV:s grundscenario	19
3.3	Budgetpåverkan.....	21
3.4	Samlad bedömning av resultaten	22
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	23
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	23
5	Regler och praxis	24
5.1	Den etiska plattformen	24
5.2	Författningstext m.m.	24
6	Sammanvägning	25
7	Referenser	27
	Bilagor	30
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	30
	Bilaga 2 – Kostnader och frekvenser för resursanvändning.....	31
	Bilaga 3 – Uppdateringar baserat på företagets prisjustering	34

1 Medicinskt underlag

1.1 Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) nefrit (Lupus nefrit)

SLE (systemisk lupus erythematosus) är en inflammatorisk reumatisk sjukdom som vanligen drabbar leder, hud och blodbild, men även njurar, serösa hinnor, hjärta, lungor, blodkärl och nervsystemet. Sjukdomens förlopp varierar från relativt mild och begränsad till enstaka organ, till betydligt mer aggressiv med flera inre organ inblandade. Sjukdomen uppvisar ofta ett skovvist förlopp [1]. Det finns uppskattningsvis 7 000 patienter med SLE i Sverige och tillståndet är flerfaldigt vanligare hos kvinnor än hos män (cirka 9:1). SLE kan debutera i alla åldrar, men vanligast är vid 30–50 års ålder [2].

SLE-nefrit, eller lupus nefrit (LN), är en form av glomerulonefrit som angriper njurarna och utgör en av de allvarligaste organmanifestationerna i SLE som drabbar 29 procent av SLE-patienter [3]. De flesta patienter med SLE som utvecklar LN gör det inom 5 år efter en SLE-diagnos, och i många fall är LN den presenterande manifestationen som resulterar i diagnosen SLE. Symtomen är ofta tysta och smärtfria som till exempel proteiner, blod eller immunceller i urinen, men kan även yttra sig i nefrotiskt syndrom med svullnade kroppsdelar och högre risk för infektioner [4]. Behandling av LN involverar vanligtvis immunsuppressiv terapi, även om dessa behandlingar inte är enhetligt effektiva. Trots ökad kunskap om sjukdomspatogenes och förbättrade behandlingsalternativ är LN fortfarande en betydande orsak till sjuklighet och död bland patienter med SLE. Inom 10 år efter en initial SLE-diagnos och behandling får nästan hälften av patienterna ett nytt skov, det vill säga återfall, och 5–20 % av patienterna med LN utvecklar njursvikt i slutstadiet [5].

Nefritens allvarlighetsgrad klassificeras med hjälp av njurbiopsi enligt International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society [6], se Tabell 1.

Tabell 1 Histopatologisk indelning vid SLE-nefrit

Klass	Beskrivning	Sjukdomsstatus
I	Lindrig mesangial nefrit	Lågaktiv icke-proliferativ sjukdom
II	Mesangieproliferativ nefrit	
III	Fokal nefrit	Högaktiv proliferativ sjukdom
IV	Diffus segmentell eller global nefrit	
V	Membranös nefrit	
VI	Avancerad skleroserande nefrit	

1.2 Läkemedlet

Lupkynis innehåller den aktiva substansen voklosporin. Läkemedlet fick marknadsgodkännande av europeiska kommissionen i september 2022 genom den centraliserade proceduren.

1.2.1 Indikation

Lupkynis är indicerat i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit av klass III, IV eller V (inklusive blandad klass III/V och IV/V).

1.2.2 Verkningsmekanism

Voklosporin är ett immunsuppressivt medel som hämmar kalcineurin på ett dosberoende sätt. Kalcineurin är ett enzym vars aktivitet är nödvändig för igångsättningen av T-cellernas lymfokinproduktion och tillväxt. Den immunhämmande aktiviteten medför en hämning av lymfocytförökning, T-cellernas cytokinproduktion liksom uttrycket av T-cellsaktiverande yt-antigener.

1.2.3 Dosering/administrering

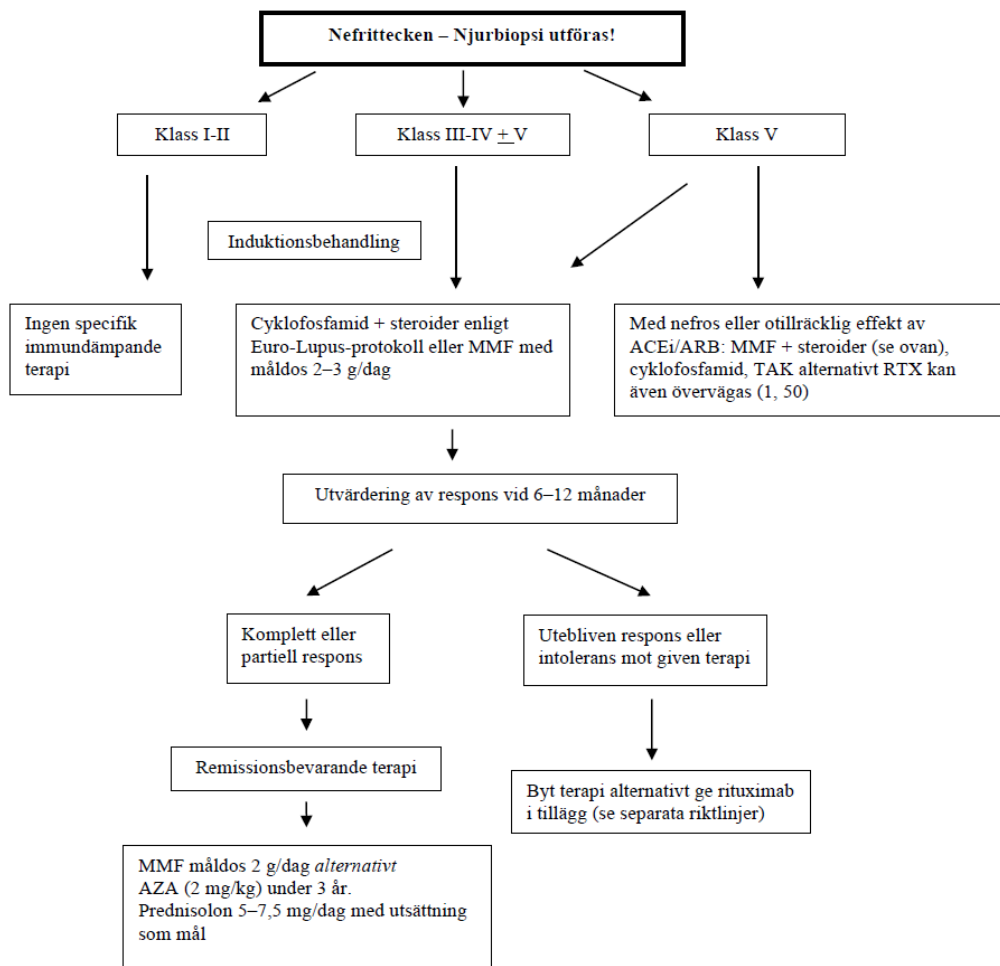
Den rekommenderade dosen är 23,7 mg (tre mjuka kapslar à 7,9 mg) två gånger dagligen, administrerad på regelbundna tider, så nära ett 12-timmarsschema som möjligt och med minst 8 timmar mellan varje dos. Lupkynis ska användas i kombination med mykofenolatmofetil. Läkarna ska utvärdera behandlingens effektivitet efter minst 24 veckors tid och göra en lämplig risk/nytta-analys för den fortsatta behandlingen.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Svensk Reumatologisk Förenings (SRF) aktuella behandlingsriktlinjer [7].

All behandling bör vara individualiserad med hänsyn tagen till fertilitet, följsamhet till behandling och samsjuklighet. Behandling med hydroxiklorokin ska ges oavsett nefritklass om inte kontraindikationer föreligger. Höga doser kortikosteroider under längre tid ska undvikas och individualisering rekommenderas. Se flödesschemat i Figur 1.



Figur 1 Flödesschema för behandling och utvärdering av SLE-nefrit

Nefritbehandlingen indelas i två faser, varav den första utgörs av ”remissionsinduktion” (3–6 mån). Vid biopsiverifierad SLE-nefrit (klass III/V samt IV/V) rekommenderas immundämpande terapi enligt nedan:

- Cyklofosamid alternativt mykofenolatmofetil (MMF) samt kortikosteroider (prednisolon) i nedtrappningsdos

- Som ett alternativ kan MMF kombineras med calcineurinhämmare, exv. takrolimus (TAK), ffa. vid nefros.

Den andra fasen avser att hålla patienten i remission, s.k. ”underhållsfas” (2–5 år). Här kan två behandlingsalternativ beaktas:

- MMF alternativt azatioprin (AZA)

Belimumab är idag registrerat som tilläggsterapi vid SLE-nefrit vid induktionsbehandling och som underhållsterapi i kombination med annan immundämpande (AZA eller MMF) men klinisk erfarenhet av behandling vid nefrit saknas idag.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Benlysta (belimumab) är det mest relevanta jämförelsealternativet och menar att Benlysta har en liknande indikation och konkurrerar om samma patientgrupp som Lupkynis (voklosporin). Belimumab ingår även i läkemedelsförmånerna för SLE-nefrit.

TLV:s diskussion

Vid val av relevant jämförelsealternativ utgår TLV från TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. Där framgår att vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Enligt svenska behandlingsrekommendationer, se 1.3.1, och TLV:s kliniska expert, används inte belimumab vid SLE-nefrit i svensk klinisk praxis idag eftersom man inte har hunnit skaffa sig någon större erfarenhet av belimumab i kombination med MMF/cyklofosfamid vid SLE-nefrit i Sverige. Man har enligt experten fortfarande som utgångspunkt att det är SLE-patienter med aktiva symtom från andra organsystem än njurar (eller CNS) som är målgruppen för belimumab. Mot denna bakgrund bedömer TLV att belimumab inte är relevant jämförelsealternativ till Lupkynis.

Vidare anger TLV:s kliniska expert att följsamheten till behandlingsrekommendationerna från SRF generellt är mycket hög och att de är väl förankrade i alla delar av Sverige. Enligt rekommendationerna är MMF eller cyklofosfamid likvärdiga förstahandsval vid SLE-nefrit, dock används MMF i större utsträckning än cyklofosfamid enligt experten med stöd av den vetenskapliga litteraturen [8]. MMF är även ett billigare behandlingsalternativ jämfört med cyklofosfamid.

TLV anser att inget tillägg till MMF tillsammans med perorala kortikosteroider (prednisolon) är det relevanta jämförelsealternativet till Lupkynis som tillägg till standardbehandling.

TLV:s bedömning:

Med stöd av svenska behandlingsrekommendationer och utlåtande från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att belimumab inte är relevant jämförelsealternativ till Lupkynis.

TLV bedömer att inget tillägg till behandling med MMF och prednisolon är relevant jämförelsealternativ till Lupkynis i kombination med MMF och prednisolon, baserat på gällande svenska behandlingsrekommendationer och med stöd av TLV:s kliniska expert.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Svårighetsgraden kan bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs baserat på den genomsnittliga personen som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att denne står på gängse behandling enligt svensk klinisk praxis. En sammanvägd bedömning görs baserat på de hälsorelaterade aspekterna hälsorelaterad livskvalitet, varaktighet och frekvens för tillståndet, samt livslängdspåverkan.

I en tidigare utredning (dnr 490/2018) gjorde TLV följande bedömning om SLE:

”SLE är en obotlig kronisk sjukdom. Patienter med SLE har trots behandling större risk att drabbas av förtida död. De har också förhöjd risk för depression, ångest och nedsatt livskvalitet. Svårighetsgraden för SLE vid behandling med konventionell standardterapi bedöms vara hög.”

SRF:s behandlingsriktlinjer beskriver SLE-nefrit som en svår form av SLE [7]. Kohortstudier visar att SLE-nefrit kan orsaka permanenta njurskador och tyder på att patienter som utvecklar SLE-nefrit har en ökad mortalitet jämfört med SLE-patienter utan njurengagemang [8, 9]. Den totala 10-årsöverlevnaden för patienter med SLE-nefrit ligger mellan 89–98 procent, vilket är jämförbart med 91 procent för hela SLE-populationen [10-13].

Enligt TLV:s kliniska expert är andelen patienter med SLE-nefrit i Sverige som når sista njursviktstadiet ESRD (end stage renal disease), med behov av dialys eller njurtransplantation, cirka 10 procent. Patientenkäter och studier som bland annat har mätt patienternas livskvalitet, har visat att patienter med SLE-nefrit har ett ganska likt mönster i vad de uppger vara deras största bekymmer jämfört med SLE-patienter utan njurengagemang. Utmattning och kronisk smärta dominerar i bägge grupperna [14]. I Sverige har det gjorts beräkningar på mortalitet, mätt som standardiserad mortalitetskvot (SMR), i studier på SLE-patienter och jämfört med den allmänna befolkningen. I en studie från Lund ligger SMR på ungefär 2,5 och skiljde sig inte för SLE med och utan nefrit [15]. I en studie från Stockholm har sänkt njurfunktion varit tydligt och mest kopplat till ökad mortalitet och dominerande dödsorsak var kardiovaskulär sjukdom [16].

Kronisk njursjukdom (njursvikt) i komorbiditet med andra sjukdomstillstånd bedömdes i TLV:s tidigare utredningar ha en medelhög till hög svårighetsgrad, t.ex. i utredningen om Veltassa (3309/2017) eller Kerendia (1191/2022).

TLV:s bedömning: SLE-nefrit är en svår form av den kroniska sjukdomen SLE som är obotlig och innebär trots behandling en förhöjd risk för förtida död. SLE är också förknippat med en förhöjd risk för depression, ångest och nedsatt livskvalitet. Patienter med SLE-nefrit uppvisar liknande livskvalitetsmönster och mortalitet jämfört med SLE-patienter utan njurengagemang. Svårighetsgraden för SLE-nefrit bedöms därmed vara hög.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
AURORA-1 [17] (NCT03021499)	Fas III, randomiserad, dubbelblind, multicenter	Standardterapi (MMF och perorala kortikosteroider) med tillägg av placebo	357 patienter med aktiv SLE-nefrit	Signifikant förbättring i primärt effektmått där 41% uppnådde fullständigt njursvar efter 52 veckor jämfört med 23% i kontrollarmen (p <0,0001). Mediantid till UPCR ≤0,5 mg/mg var signifikant kortare (169 vs. 372 dagar, p <0,001) i interventionsarmen.

AURORA-2 [18] (NCT03597464)	Fas III, randomiserad, dubbelblind, multicenter	Standardterapi (MMF och perorala kortikosteroider) med tillägg av placebo	216 patienter med aktiv SLE-nefrit	Under fortsättningsstudien var andelen patienter med fullständigt njursvar alltid signifikant högre i interventionsarmen jämfört med kontrollarmen ($p < 0,05$) förutom vid sista tidmätningen (36 månader). 86% i voklosporingruppen och 80% i placebogrupper rapporterade negativa händelser och 10% respektive 17% slutade användning av voklosporin respektive placebo på grund av en negativ händelse.
--------------------------------	---	---	------------------------------------	--

MMF = mykofenolatmofetil; SLE = systemisk lupus erythematosus; UPCR = urine protein creatinine ratio (protein-kreatininkvot i urin)

Metod

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade i sin helhet från produktresumén för Lupkynis [19].

Säkerhet och effekt för voklosporin har undersökts i två placebokontrollerade kliniska prövningar (AURORA 1 och AURA-LV), hos patienter med SLE-nefrit av klass III eller IV (ensamt eller i kombination med klass V) eller endast klass V. Alla patienter fick bakgrundsbehandling med mykofenolatmofetil (2 g/dag) och kortikosteroider (sammanlagt upp till 1 g intravenös metylprednisolon under dag 1 och 2) följt av en inledande dos perorala kortikosteroider à 25 mg/dag (eller 20 mg/dag om kroppsvikten var <45 kg), vilket trappades ned till 2,5 mg/dag fram till vecka 16.

AURORA 1 [17] var en prospektiv, randomiserad, dubbelblind studie i fas 3, som jämförde 23,7 mg (motsvarande en dos på 0,37 mg/kg) voklosporin två gånger dagligen ($n = 179$) jämfört med placebo ($n = 178$) under en 52 veckor lång behandlingsperiod. Patienternas demografiska egenskaper var väl balanserade mellan de båda behandlingsarmarna. Medelåldern var 33 år (i intervallet 18 till 72 år) och flertalet patienter var kvinnor (87,7 %), varav 81,8 % var fertila.

De flesta patienterna var vita (36,1 %) eller asiatiska (30,5 %) och ungefär en tredjedel av studiepopulationen var hispanisk eller av sydamerikansk härkomst. Medelvikten var 66,5 kg (i intervallet 36 till 142 kg). Mediantiden sedan diagnos av SLE (systemisk lupus erythematosus) var 5,0 år och mediantiden sedan diagnos av SLE-nefrit var 2,0 år.

Före inskrivning i studien AURORA 1 hade de flesta patienterna (98 %) redan fått behandling för SLE-nefrit, och cirka 55 % av patienterna tog mykofenolatmofetil vid screeningen. Endast en mycket liten andel av patienterna (2 %) var naiva för SLE-nefritbehandling.

AURORA 2 [18] var en fortsättningsstudie som syftade till att utvärdera långsiktig säkerhet och effekt för voklosporin hos patienter som fullgjort behandlingen i studien AURORA 1. Patienterna stannade kvar på samma behandling och dos av voklosporin ($n = 116$) eller placebo ($n = 100$) som vid slutet av AURORA 1 och fortsatte behandlingen i upp till ytterligare två år.

Resultat

AURORA 1

Det fanns fler patienter i voklosporingruppen än i placebogrupper som uppnådde det primära effektmåttet i form av njursvar (Tabell 2). Fler patienter i interventionsarmen (64,8 %) än i kontrollarmen (43,8 %) uppnådde $UPCR^1 \leq 0,5$ mg/mg, och tiden fram till $UPCR \leq 0,5$ mg/mg var signifikant kortare vid voklosporinbehandling (Tabell 2). Den tid som krävs för att uppnå en 50-procentig minskning av UPCR var signifikant kortare för voklosporingruppen än för placebogrupper (Tabell 2).

¹ UPCR står för "urine protein creatinine ratio" (protein-kreatininkvot i urin) och mäter proteinuri

Över 80 % av patienterna i studien AURORA 1 uppnådde en minskad dos av perorala kortikosteroider till $\leq 2,5$ mg/dag i vecka 24, och denna dos bibehölls av över 70 % av patienterna i båda armarna vid vecka 52 [19, 20].

Tabell 3 Sammanfattning av relevanta effektmått i studien AURORA 1 [17]

	Voklosporin (n = 179)	Placebo (n = 178)	OR eller HR (95 % KI)	p-värde
Njursvar vid vecka 52	73 (41%)	40 (23%)	OR 2,65 (1,64–4,27)	<0,0001
Njursvar vid vecka 24	58 (32%)	35 (20%)	OR 2,23 (1,34–3,72)	0,002
Ofullständigt njursvar* vid vecka 24	126 (70%)	89 (50%)	OR 2,43 (1,56–3,79)	<0,001
Ofullständigt njursvar* vid vecka 52	125 (70%)	92 (52%)	OR 2,26 (1,45–3,51)	<0,001
Tid till UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, dagar	169 (141–214)	372 (295–NC)	HR 2,02 (1,51–2,70)	<0,001
Tid till 50% minskning i UPCR, dagar	29 (29–32)	63 (57–87)	HR 2,05 (1,62–2,60)	<0,001

*Ofullständigt njursvar definieras som en 50-procentig minskning av UPCR. Data visas som n (%) eller median (95% KI). HR = hazardkvot (riskkvot); KI = konfidensintervall; NC = icke-räknebart; OR = oddskvot; UPCR = protein-kreatininkvot i urin

AURORA 2

Över 85 % av patienterna fullgjorde studien (voklosporin 87,1 %; placebo 85,0 %) och 79,3 % av patienterna med voklosporin och 73 % av patienterna med placebo stod kvar på studiebehandlingen vid studiens slut [18, 19].

Andelen patienter med njursvar vid månad 36 var 33 % (59/179) i voklosporingruppen och 22 % (39/178) i placebogrupper (ITT, AURORA 1) samt 51 % (59/116) i voklosporingruppen och 39 % (39/100) i placebogrupper (ITT, AURORA 2) [19]. Kliniskt betydelsefulla minskningar i proteinuri som påvisades i AURORA 1 studien kunde upprätthållas även under fortsättningsstudien AURORA 2 [18].

Det fanns inga oförväntade säkerhetssignaler i interventionsarmen jämfört med kontrollarmen. 86% i voklosporingruppen och 80% i placebogrupper rapporterade negativa händelser och 23% respektive 18% rapporterade allvarliga negativa händelser. Andelen patienter som slutade användning av voklosporin respektive placebo på grund av en negativ händelse var 10% i interventionsarmen respektive 17% i kontrollarmen [18]. Negativa händelser relaterade till njurarna, framförallt sänkt eGFR², rapporterades oftare i voklosporingruppen jämfört med placebogrupper som dock generellt var reversibla [20].

Frekvensen av negativa händelser avtog under studiernas gång. Under det [----] året (AURORA 1) rapporterade [---] i interventionsgruppen och [---] i placebogrupper negativa händelser jämfört med [---] respektive [---] under det [-----] året (AURORA 2).

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid användning av voklosporin var sänkt eGFR (26,2 %) och hypertoni (19,1 %). De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna vid användning av voklosporin var infektioner (10,1 %), akut njurskada (3 %) och allvarlig hypertoni (1,9 %). Under de fyra första veckornas behandling med voklosporin är det vanligt med hemodynamiska minskningar av eGFR, vilka sedan stabiliseras, även vid fortsatt behandling.

TLV:s bedömning: TLV:s bedömning, som baseras på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner, är att de två pivotala studierna AURORA 1 och AURORA 2 har visat att voklosporin som tillägg till MMF och lågdoserade kortikosteroider har en bättre effekt i form av njursvar med en statistiskt signifikant minskning i proteinuri jämfört mot behandling med enbart MMF och lågdoserade kortikosteroider.

² Estimerad glomerulär filtrationshastighet

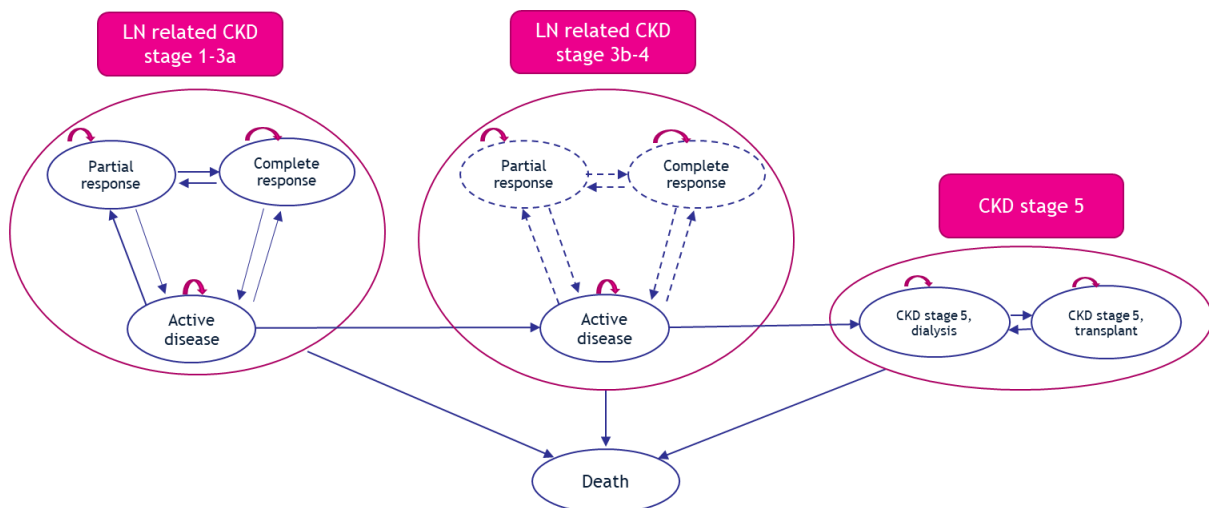
2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Lupkynis som tillägg till standardbehandling i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling. Med standardbehandling avses MMF i kombination med prednisolon.

Utvärderad population är patienter med aktiv LN klass III, IV eller V, vilket motsvarar den godkända indikationen för Lupkynis. Patienternas genomsnittliga ålder är 33,2 år och kroppsytan 1,71 kvadratmeter³ vid baslinje. Patientpopulationen består till 87,7 procent av kvinnor. I modellen antas en livstidshorisont. Patientkaraktäristika är baserade på populationen i den kliniska fas III studien AURORA 1 [17].

Modellen består av nio ömsesidigt uteslutande hälsostadier (se Figur 2) och bygger på en indelning av kronisk njursjukdom (chronic kidney disease, CKD) i stadier mellan 1 och 5. CKD-stadieindelningen utgår från det kliniska måttet glomerular filtration rate, GFR. Indelningen i aktiv sjukdom och delvis eller fullständig respons görs utifrån effektmåttet njursvar som drivs av komponenten proteinuri. Följande nio hälsostadier finns i modellen, benämningen i detta underlag finns i parentes:

- Complete Response with CKD stages 1-3a (“stadium 1-3a CR”)
- Partial Response with CKD stages 1-3a (“stadium 1-3a PR”)
- Active Disease with CKD stages 1-3a (“stadium 1-3a AD”)
- Complete Response with CKD stages 3b-4 (“stadium 3b-4 CR”)
- Partial Response with CKD stages 3b-4 (“stadium 3b-4 PR”)
- Active Disease with CKD stages 3b-4 (“stadium 3b-4 AD”)
- CKD stage 5, dialysis (“stadium 5 dialys”)
- CKD stage 5, after kidney transplant (“stadium 5 transplantation”)
- Death (“Död”)



Figur 2 Företagets hälsoekonomiska modellstruktur

Samtliga patienter börjar modellen i stadium 1-3a AD. Patienterna kan härifrån antingen få en delvis (PR) eller fullständig respons (CR) till behandling och förflytta sig till respektive hälsostadium inom stadium 1-3a, stanna i det aktiva sjukdomsstadiet (AD) eller få en försämrad njurfunktion och förflytta sig till hälsostadium 3b-4 AD. I sistnämnda stadium kan patienter

³ Kroppsytan beräknas med hjälp av en formel av DuBois [21]

antingen stanna kvar eller förflytta sig till dialysstadiet, dock inte få fullständig eller delvis respons, vilket enligt företaget beror på avsaknad av dataunderlag från de kliniska studierna. Patienter i dialysstadiet kan antingen stanna kvar eller förflytta sig till transplantationsstadiet. Patienter kan dö i samtliga hälsostadier utom 1-3a PR och CR. Modellen använder ett livstidsperspektiv och cykellängden är sex månader. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent per år.

TLV:s diskussion:

SLE nefrit uppvisar ofta ett skovvist förlopp, det vill säga att patienter kan få återfall efter tidigare behandling. I företagens modell inkluderas endast en behandlingssekvens, den vid modellstart, dock inte behandling vid återfall. Företaget har beretts möjlighet att komma in med en komplettering av sin analys, genom att lägga till återfallsbehandlingar, men valt att avstå. Företaget motiverar detta med att det saknas både riktlinjer för behandling av återfall och data för att modellera sådana händelser på ett solitt sätt. Enligt TLV:s kliniska expert är det sannolikt att patienter kommer att behandlas med Lupkynis flera gånger under sin livstid, om läkemedlet har visat positiv effekt vid tidigare behandling. En modellering av återfallsbehandling skulle leda till ökade kostnader för Lupkynis. Det är däremot osäkert hur stor effekten skulle vara vid upprepad behandling.

Enligt experten går det, utifrån befintliga data, inte heller att avgöra om återfallsfrekvensen mellan behandlingsarmarna skiljer sig åt. Under studietiden undersöktes "renal flares" (återfall i njurarna under behandling) efter adekvat respons (bibehållen minskning av UPCR till $\leq 0,7$ mg/mg) där ingen statistiskt signifikant skillnad observerades mellan behandlingsarmarna.

En vidare osäkerhet i modellen är frånvaron av möjligheten för patienter att få respons i stadium 3b-4 AD. Företaget motiverar modelleringen med brist på data. TLV kan inte bedöma hur många patienter som får respons i det stadiet eller hur en inkludering i modellen skulle påverka utfallet.

Tidshorisont

Patientpopulationen som modelleras är relativt ung och ett livstidsperspektiv innebär därmed en horisont på 70 år. Lupkynis effektfördel består i första hand i minskad proteinuri som i sin tur är förknippad med minskad försämring av njurfunktion. Bibehållen njurfunktion innebär en lägre risk för återfall, övergång till ESRD (end-stage renal disease) och död [22, 23]. TLV bedömer därför, med stöd av den kliniska experten, att en livstidshorisont är rimlig för att återspegla långsiktiga effekter på kostnader och livskvalitet kopplade till Lupkynis.

Företaget antar en effektfördel under tre år baserat på studiedata. Sedan antas samma övergångssannolikheter i båda armar. Livstidshorisonten har dock en mycket stor påverkan på utfallet i analysen eftersom den behandlingsvinst som uppnåtts i studien antas generera överlevnadsvinster över tid. Antaganden om övergångssannolikheter avseende överlevnad baserar sig som högst på tioårs historiska data och effektdata från de kliniska studierna, vilket innebär en förhållandevis lång uppföljning. TLV ser dock stora osäkerheter i företagens antaganden avseende utvecklingen i effekt på sikt. Detta bland annat eftersom det finns olika källor att utgå från som har en relativt stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Startålder

Företagens analys är känslig för förändringar av variabeln genomsnittlig ålder vid behandlingsstart. I sitt grundscenario applicerar företaget en genomsnittlig startålder på 33 år, vilket baseras på fas III-studien som ligger till grund för Lupkynis godkännande. Enligt TLV:s kliniska expert är det en rimlig uppskattning men att det finns en stor spridning i ålder eftersom cirka en tredjedel av patienter med lupusnefrit har så kallad late-onset nephritis som kan debutera först efter många år med SLE. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är högre, ju äldre patienter är vid behandlingsstart. Detta innebär att kostnadseffektiviteten för Lupkynis är sämre för patienter med late-onset nephritis samt ifall att läkemedlet inte skulle sättas in som en

förstahandsbehandling. För att redovisa osäkerheten i resultatet varierar TLV startåldern för behandling i sina känslighetsanalyser.

Generellt bedömer TLV att den utvärderade populationen är representativ för patienter som är aktuella för Lupkynis i Sverige.

Företagets modell belyser sjukdomsförloppet med fokus på de nefrologiska värdena eGFR och proteinuri. TLV bedömer att dessa är kliniskt relevanta aspekter men noterar också att fokuset i behandlingen av SLE-nefrit kan skilja sig åt beroende på om den genomförs av en nefrologisk eller reumatologisk specialistläkare. En nefrolog lägger vanligtvis fokus på att rädda njurfunktionen medan en reumatolog ser SLE med nefrit som en systemisk sjukdom och försöker framför allt att motverka inflammationen [24].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att en livstidshorisont i modellen är rimlig då behandling med Lupkynis kan påverka kostnader och livskvalitet livet ut. Extrapoleringen av data över den långa tidshorisonten är dock förknippad med osäkerheter.

TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att den genomsnittliga startåldern i företagets grundscenari (33 år) överensstämmer med åldern i svensk klinisk praxis.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Övergångssannolikheterna avgör hur patienterna rör sig mellan olika hälsostadier i modellen och har mycket stor påverkan på resultatet. Under tiden som behandling ges skiljer sig övergångssannolikheterna mellan behandlingsarmarna, vilket utgör effektskillnaden. För de första sex cyklerna inom hälsostadierna 1-3a, eller fram till behandlingsavbrott, bygger övergångarna på individbaserade data från AURORA-studierna 1 och 2 [17, 18].

Efter avslutad eller avbruten behandling, alltså senast efter tre år, är övergångssannolikheterna samma i båda behandlingsarmarna, vilket innebär att ingen effekt antas kvarstå efter behandling. För övergångssannolikheter från och med cykel sju inom stadier 1-3a används genomsnittet av cykel fem och sex i MMF-armen som uppmättes i AURORA-studierna. För övergången från 1-3a AD till död används mortaliteten i MMF-armen under hela uppföljningsperioden i AURORA-studierna ([---] dödsfall) delad genom ackumulerat antal patienter som befinner sig i stadie 1-3a AD under de första sex cyklarna ([---] patienter). Övergångssannolikheten på [---] procent per cykel är resultatet av [---] dödsfall/[---] patienter.

Det observerades inte några övergångar från stadium 1-3a AD till 3b-4 AD i AURORA-studierna. Företaget argumenterar att händelsen trots detta är realistiskt ur ett kliniskt perspektiv och använder därför en expertuppskattning för övergångssannolikheten mellan dessa stadier både före och efter avslutad behandling.

Patienter i stadium 3b-4 i båda behandlingsarmar antas inte kunna återgå till stadium 1-3a, vilket företaget motiverar med en irreversibel njurskada som karaktäriserar dessa patienter. Patienter i stadium 3b-4 antas inte kunna svara på behandling, det vill säga kan inte få delvis eller fullständig respons. Som anledning till det anger företaget att det saknas data att basera övergångarna på, eftersom det inte var några patienter i AURORA-studierna som befann sig i stadium 3b-4.

Sannolikheter för övergångar från och inom stadier 3b-4 och 5 baseras på publicerade studier eller expertuppskattningar samt har enligt företaget validerats av kliniska experter, hälsoekonomer och med hjälp av andra datakällor. Alla övergångssannolikheter per cykel efter avslutad eller avbruten behandling i båda behandlingsarmarna redovisas i Tabell 4.

Tabell 4 Övergångssannolikheter per cykel efter avslutad/avbruten behandling i båda behandlingsarmar

Övergång från stadium	Till stadium	Sannolikhet per cykel	Källa
1-3a CR	1-3a CR	[---]%	AURORA-studier 1 och 2 (genomsnitt av cykel 5 och 6 i MMF-armen)
	1-3a PR	[---]%	
	1-3a AD	[---]%	
1-3a PR	1-3a CR	[---]%	
	1-3a PR	[---]%	
	1-3a AD	[---]%	
1-3a AD	1-3a CR	[---]%	
	1-3a PR	[---]%	
	1-3a AD	[---]%	
	3b-4 AD	[---]%	Klinisk expert (6 % per år)
	Död	[---]%	AURORA 1 och 2, genomsnittlig mortalitet i AD-stadiet i MMF-armen
3b-4 AD	5 dialys	[---]%	Klinisk expert (95 % över 10 år)
	Död	[---]%	Sugrue et al., 2019 [25]
	3b-4 CR	[---]%	Antagande
	3b-4 PR	[---]%	Antagande
	3b-4 AD	[---]%	Resterande sannolikhet
5 dialys	5 dialys	[---]%	Resterande sannolikhet
	5 transplant	[---]%	Klinisk expert (90 % över 2 år)
	Död	[---]%	Sugrue et al., 2019 [25]
5 transplant	5 dialys	[---]%	Palmer 2004 [26]
	5 transplant	[---]%	Resterande sannolikhet
	Död	[---]%	Sugrue et al., 2019 [25]

Behandlingsavbrott

Andelen patienter som avbryter behandling under de första 36 månaderna baseras på individdata från AURORA-studierna 1 och 2. Företaget använder en log-normalfördelning för att parametrisera kurvorna, se Figur 3. Den statistiska fördelningsmetoden valdes med hjälp av matematiska tester (AIC och BIC) samt utifrån en visuell bedömning av passformen. Enligt dessa värden fullföljer [---] och [---] procent av patienterna i Lupkynisarmen respektive MMF-armen behandling i 36 månader. Efter 36 månader antar företaget att samtliga patienter som fortfarande står kvar avslutar behandling med Lupkynis.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3 Tid till behandlingsavbrott

Mortalitet

Mortaliteten i modellen avgörs dels genom övergångssannolikheterna från stadier 1-3a, 3b-4 och 5 till död, dels genom åldersbaserad bakgrundsödlichkeit för normalbefolkningen som är tagen från Statistiska Centralbyrån.

TLV:s diskussion

Flera av företagets övergångssannolikheter baseras på treårsdata från AURORA-studierna och extrapoleras över modellens livstidshorisont. TLV bedömer att extrapoleringen av treårsdata över den långa tidshorisonten innebär en stor osäkerhet. Övergångssannolikheter efter avslutad behandling antas dessutom vara konstanta över modellens tidshorisont. Liu et al. 2021 [27] beskriver i sin befolkningsstudie att övergångssannolikheter mellan njursviktsstadier är åldersberoende. TLV bedömer därför att sannolikheter som baserar sig på den relativt unga populationen i AURORA-studierna inte är representativa under senare år i modellen.

Totalöverlevnad i modellen

Enligt företagets grundscenarioanalys leder övergångssannolikheterna till att patientpopulationen i jämförelsearmen har en 18 år kortare förväntad livslängd i genomsnitt jämfört med normalbefolkningen. En kinesisk studie rapporterar en 15 år förkortad livslängd hos LN-patienter [11]. Det finns dock data som tyder på att dödligheten för sjukdomen är högre i asiatiska populationer och överförbarheten till en svensk kontext är därför begränsad [28]. Spannet för tioårsöverlevnaden hos LN-patienter enligt ett antal publicerade studier ligger mellan 89-98 procent [11-13].

QALY-vinsten i modellen utgörs framför allt av en överlevnadsvinst för Lupkynis som företaget uppskattar till 1,65 år (odiskonterat) jämfört med MMF över en livstidshorisont. Detta modelleras genom antaganden om att förbättrad njurfunktion, som uppmättes i kliniska studier, leder till en längre överlevnad över tid. Det finns studier som stödjer detta antagande [22]. TLV bedömer dock att det finns en osäkerhet i hur stor överlevnadsvinsten av Lupkynis är över en horisont på upp till 70 år. Det finns dessutom andra kliniska faktorer som påverkar LN-patienters överlevnad och som inte tas hänsyn till i modellen, exempelvis större risk för kardiovaskulär sjukdom, vilket är den dominerande dödsorsaken för SLE-patienter [16, 29].

Övergångssannolikhet från stadium 1-3a till död

Företagets modell tillåter övergångar till död endast från det aktiva sjukdomsstadiet, 1-3a AD. TLV bedömer att det inte går att utesluta att patienter kan dö även när de har delvis eller fullständig respons på behandling. Att inkludera en mortalitetsrisk i stadier 1-3a PR och CR skulle antagligen öka kostnaden per QALY, eftersom fler patienter i Lupkynisarmen befinner sig i dessa stadier.

För övergångssannolikheten mellan stadier 1-3a AD och död efter behandlingsavbrott används den genomsnittliga mortaliteten per cykel i MMF-armarna i AURORA-studierna som beräknas vara [--] procent per cykel. Antagandet baserar sig på relativt få observerade dödsfall ([--] totalt) bland de runt [--] patienterna som randomiserades till MMF-armen. Känslighetsanalyser visar att övergångssannolikheten från stadium 1-3a AD till död har stor påverkan på utfallet. Företagets uppskattade mortalitet på [--] procent per cykel motsvarar en tioårsöverlevnad på [--] procent. Enligt kliniska studier som TLV identifierade ligger tioårsöverlevnaden för LN-patienter på omräknat mellan 89 och 98 procent [11-13], alltså betydligt högre än i företagets modell. TLV har även identifierat en kanadensisk studie på en njursviktspopulation med en åldersstratifierad analys bland annat över åldrarna 18-64 år (n = 26 801) som rapporterar en omräknad övergångssannolikhet på 0,52 procent per cykel för övergången från stadium 3a till död. Njursviktpatienter i stadier 2 och 3 har en 5-årsöverlevnad om 96 respektive 92 procent som är jämförbar med 92-99 procent i LN-patienter [11-13, 30]. TLV bedömer sammanlagt att [--] procent per cykel är en överskattning av patienternas mortalitetsrisk i detta stadium, som är det mildaste sjukdomsstadiet, eftersom det är högre än vad kliniska studier för genomsnittliga LN-patienter visar. TLV bedömer att den kanadensiska undersökningen ger en mer trovärdig uppskattning av mortaliteten per cykel och använder därför 0,52 procent i sitt grundscenari.

Övergångssannolikhet från stadium 1-3a AD till 3b-4 AD

Företaget antar en övergångssannolikhet om [--] procent att övergå från stadium 1-3a AD till 3b-4 AD. Antagandet görs baserat på en expertuppskattning eftersom inga sådana övergångar observerades i AURORA-studierna. Känslighetsanalyser visar att en variation av övergångssannolikheten har stor påverkan på resultatet. Liu et al. 2021 [27], som beskrivs ovan, rapporterar en femårs sannolikhet att övergå från stadium 3a till 3b på 14,3 procent, vilket motsvarar 1,53 procent per cykel. TLV bedömer studien som en mer tillförlitlig källa än expertuppskattningen.

I företagets modell tillåts övergångar från stadium 1-3a AD till 3b-4 AD även under de första sex cyklerna trots att ingen övergång observerades i AURORA-studierna. Att utesluta denna möjlighet har stor påverkan på resultatet och gör att kostnaden per QALY ökar med över 20 procent. TLV bedömer det som rimligt ur ett kliniskt perspektiv att inkludera övergångar i modellen men anser att antagandet är förknippat med stor osäkerhet.

Möjlighet till övergångar inom stadium 3b-4

I modellen är det inte möjligt för patienter att få delvis eller fullständig respons på grund av brist på data. Företaget motiverar detta med att endast [--] till [--] procent av patienterna i stadium 3b-4 får en respons enligt deras kliniska expert. TLV noterar att kostnaden per vunnet QALY ökar om övergångsmöjligheten inkluderas, eftersom fler patienter i MMF-armen befinner sig i stadium 3b-4 och skulle profitera från att uppnå respons.

Övergångssannolikhet från stadium 3b-4 till död

Sexmånadssannolikheten att dö i stadium 3b-4 i företagets modell antas vara [--] procent baserat på en studie som analyserar dödligheten i njursviktpatienter [25]. TLV anser att siffran är hög. Även företagets kliniska expert påpekade att den verkar hög med tanke på hur ung LN-populationen är. TLV antar en övergångssannolikhet på 1,04 procent per cykel baserat på den kanadensiska befolkningsstudien som nämns ovan eftersom de analyserade en yngre population som ligger närmare LN-populationen [27].

Övergångssannolikhet från stadium 3b-4 till 5 dialys

Sannolikheten att övergå från stadium 3b-4 till stadium 5 dialys i företagets modell uppskattas till [---] procent per cykel, baserat på ett expertutlåtande. Enligt incidenstalet i en klinisk studie på LN patienter som TLV har identifierat [31] ligger motsvarande sannolikhet vid 2,13 procent per cykel, vilket är jämförbart med två procent i den stora kanadensiska studien om njursvikt och cirka tre procent enligt Sugrue et al. [25, 27]. Enligt TLV:s kliniska expert och litteraturen når tio procent av LN-patienter stadium 5 (ESRD) till slut [8]. I företagets grundscenario har mer än 50 procent av utgångspopulationen förflyttat sig till stadium 5 under sin livstid, vilket verkar vara överskattat. TLV bedömer siffror från de identifierade studierna som mer tillförlitliga än företagets expertuppskattning och kommer därför att använda 2,13 procent i sitt grundscenario. I TLV:s grundscenario leder de dessutom till att cirka 20 procent av utgångspopulationen förflyttar sig till stadium 5 fram till modellens slut, vilket ligger närmare uppgiften från TLV:s kliniska expert och litteraturen än företagets modellering.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antagandena om övergångssannolikheter efter behandlingsavslut i modellen är förknippade med stora osäkerheter, samtidigt som de har mycket stor påverkan på utfallet i modellen. Den främsta osäkerheten ligger i att flera av övergångssannolikheterna inte stämmer överens med publicerade data. Det finns dessutom osäkerheter i att treårsdata extrapoleras över en 74 år lång tidshorisont samt i att övergångssannolikheterna inte är åldersberoende utan konstanta över tid.

Känslighetsanalyser visar att övergångssannolikheten från stadium 1-3a AD till död och från 1-3a AD till 3b-4 har särskilt stor påverkan på utfallet. TLV ändrar sannolikheterna för dessa övergångar i sitt grundscenario till 0,52 respektive 1,53 procent. Även övergångssannolikheten mellan stadium 3b-4 och död justeras till 1,04 procent och den mellan stadium 3b-4 och 5 dialys till 2,13 procent. TLV:s justeringar baseras på publicerade studier och leder till att modellens resultat generellt stämmer bättre överens med de långtidsdata som har rapporterats i kliniska studier.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter för hälsostadierna CKD 1-3a i företagets analys baseras på de kliniska fas III studierna AURORA 1 och 2. I dessa användes enkätinstrumentet SF-36 för att mäta patientrapporterad livskvalitet. Mätningarna gjordes vid baslinjen samt veckorna 12, 24 och 52 i AURORA 1 och därefter var sjätte månad i AURORA 2. Resultaten från SF-36 formulären mappades till EQ-5D med hjälp av tariffen Rowen et al. 2009 [32] och delades in i nyttovikter för stadierna 1-3a AD, PR och CR.

Nyttovikten för stadium 3b-4 AD beräknas med hjälp av en livskvalitetsminskning om [---] mellan stadium 1-3a och 3b-4 som rapporteras i Jesky et al. 2016 [33]. Livskvalitetsvikter för hälsostadier 5 dialys och transplantation baseras på Lee et al. 2005 [34].

Tabell 5 Nyttovikter per stadium i modellen

Hälsostadium	Nyttovikt	Källa
CR CKD 1-3a	[---]	AURORA 1 och 2
PR CKD 1-3a	[---]	
AD CKD 1-3a	[---]	
AD CKD 3b-4	0,710*	Jesky et al. 2016 [33]
CKD 5 dialys	0,485	Lee et al. 2005 [34]
CKD 5 transplantation	0,710	

* Nyttoviktsavdrag på [---] från stadium 1-3a AD

Företaget argumenterar att livskvaliteten påverkas negativt av ålder på grund av en ökad förekomst av samsjukligheter. För att ta hänsyn till denna åldersrelaterade livskvalitetsförsämring över modellens tidshorisont justerades nyttovärdena för varje stadium enligt EQ-5D-indexvärde per åldersgrupp i den svenska befolkningen [35].

I företagets modell inkluderas även livskvalitetsförluster till följd av behandlingsrelaterade biverkningar med svårighetsgrad III och IV som hade en förekomst på minst 1 procent i AURORA 1, se Tabell 6. Antaganden om nyttoviktsminskning och varaktighet per biverkan baseras på en systematisk litteraturundersökning och sammanfattas i Tabell 7. Nyttoviktsminskningar till följd av biverkningar tillämpas endast under första cykeln i modellen.

Tabell 6 Biverkningsfrekvens per behandlingsarm

Biverkning	Lupkynis + MMF	MMF
Lunginflammation	[---]	[---]
Mag- och tarminflammation	[---]	[---]
Urinvägsinfektion	[---]	[---]
Högt blodtryck	[---]	[---]
Blodbrist	[---]	[---]
Luftrörskatarr	[---]	[---]

Tabell 7 Nyttoviktsminskning till följd av biverkningar

	Nyttoviktsminskning per tidsenhet	Källa	Antal dagar	Källa	Slutlig nyttoviktsminskning i modellen
Lunginflammation	0,31	Kim et al.	[---]	Antagande	[---]
Mag- och tarminflammation	0,01	Kim et al.	[---]	Hudgens et al. 2016	0,003
Urinvägsinfektion	0,12	NICE TA423	[---]	NICE TA423	0,062
Högt blodtryck	0,15	Swinburn et al. 2010	[---]	Swinburn et al. 2010	0,0765
Blodbrist	0,12	Swinburn et al. 2010	[---]	Swinburn et al. 2010	0,0595
Luftrörskatarr	0,07	Doyle et al. 2008	[---]	NICE TA306	0,0345

TLV:s diskussion

Nyttovikterna som mättes i AURORA-studierna var enligt företaget delvis motsägelsefulla eller inkonsekventa över tid. Exempelvis var det uppmätta nyttovärdet i CR-stadiet vid vissa tidpunkter lägre än i PR-stadiet, och i PR-stadiet lägre än i AD-stadiet. Enligt företaget kan detta bero på ett för litet patientantal i studierna. Företaget anger att det inte kunde identifieras några publicerade, mer tillförlitliga nyttoviktsvärden för LN-patienter i olika CKD-stadier. TLV presenterar känslighetsanalyser för att visa hur variationer av nyttovikter i stadium 1-3a påverkar resultatet.

Företaget inkluderar ett livskvalitetsavdrag till följd av biverkningar. TLV bedömer att det finns risk för dubbelräkning eftersom biverkningars påverkan på livskvalitet kan ha inkluderats redan vid livskvalitetsmätningarna i AURORA-studierna. Känslighetsanalyser visar dock att antagandet har mycket liten påverkan på resultatet och TLV bedömer därför att osäkerheten kan accepteras.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nyttovikterna i modellen som är baserade på fas-III studierna är förknippade med stora osäkerheter. De har dessutom relativt stor påverkan på resultaten.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets ansökta pris (AUP) är [-----] kronor per förpackning om 180 tabletter, vilket motsvarar den rekommenderade dosen för en patient per månad. Den årliga läkemedelskostnaden för Lupkynis per patient blir därmed runt [-----] kronor. Lupkynis är indicerat i kombination med MMF. Kostnaden för MMF baseras på TLV:s pris- och beslutsdatabas. Patienterna i modellen får antingen Lupkynis i kombination med MMF eller enbart MMF. En översikt av kostnaderna för dessa läkemedel som ingår i modellen under de första 36 månaderna redovisas i Tabell 8. Kostnader till följd av kassation av läkemedel inkluderas inte i företagets beräkning.

Tabell 8 Läkemedelsdosering och -kostnader per dag under de första 36 månaderna

Behandlingsarm	Läkemedel	Pris per förpackning	Styck per förpackning	Dos per styck	Rekommenderad dos per dag	Läkemedelskostnad per dag	Summa
Lupkynis + MMF	Lupkynis	[-----] kr	180	7,9 mg	47,4 mg	[-----] kr	[-----] kr
	MMF	652,13 kr	150	500 mg	2-3 g	21,74 kr	
MMF	MMF	652,13 kr	150	500 mg	2-3 g	21,74 kr	21,74 kr

Samtliga patienter i båda jämförelsearmarna får dessutom en så kallad bakgrundsbehandling med glukokortikoider (99,2 procent) och hydroxiklorokin (76,9 procent). Efter de första 36 månaderna kan patienter få olika efterföljande behandlingar. Företagets antaganden kring användning av efterföljande behandling i respektive arm redovisas i Tabell 9.

Tabell 9 Andelar och längd av efterföljande behandlingar

	Efterföljande behandling				Underliggande behandling	
	MMF	Azatioprin	Rituximab + MMF	Takrolimus +MMF	Prednison	Hydroxiklorokin
Patienter i Lupkynis + MMF-armen	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %
Patienter i MMF-armen	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %	[--] %
Maximal behandlingstid	[--] år	[--] år	[--] år	[--] år	[--] år	[--] år

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administrering

Det uppstår inga kostnader för administrering av Lupkynis eller MMF i modellen eftersom båda är orala beredningar. Dock appliceras kortikosteroider samt vissa läkemedel i efterföljande behandlingen intravenöst. I dessa fall antar företaget en kostnad om 6 037 kronor, baserat på södra sjukvårdsregionens prislista 2022⁴.

Resursutnyttjande

Företaget räknar med kostnader för vissa typer av behandlingar, kontroller och tester som utförs hos LN-patienter samt med vilken frekvens dessa uppstår i olika stadierna i modellen. Antaganden över typ av resursutnyttjande och frekvens är baserade på kliniska riktlinjer och expertutlåtanden. Enhetskostnader är till största delen baserade på prislister från Skåne och södra sjukvårdsregionen eller på TLV:s pris- och beslutsdatabas från år 2022. Tabeller över antagandena om resursutnyttjande som görs i modellen återfinns i bilaga 2.

⁴ Kod DT016: Läkemedelstillförsel, intravenös. <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&masterkey=61decc148fc78>

Kostnader i livets slutskede

Kostnaden för ett LN-relaterat dödsfall antogs motsvara den totala årliga sjukhusvårdskostnaden per ESRD-patient som kräver hemodialys, enligt en svensk studie från 2007 [36]. Kostnaden justerades till inflationen och beräknades till 142 266 kronor. Företaget antar att bakgrundsödligheten motsvarar 76 procent av ett LN-relaterat dödsfall, baserat på data från Storbritannien [37]. Kostnaden per död relaterad till bakgrundsödlighet är därmed 107 965 kronor.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

I företagets analys inkluderas biverkningar med svårighetsgrad III och IV som hade en incidens på minst 1 procent i AURORA 1. Tabell 10 visar frekvens och enhetskostnad per biverkning som inkluderas i modellen. Varje biverkan är kopplad till en frekvens per behandlingsarm, kostnader, varaktighet och livskvalitetsförlust. Biverkningarna inkluderas endast under första cykeln i modellen.

Tabell 10 Frekvens och enhetskostnader för biverkningar i modellen

	Frekvens*		Enhetskostnad	Kod per enhetskostnad från Södra sjukvårdsregionens prislista
	Lupkynis+MMF	MMF		
Lunginflammation	[---]	[---]	45 277 kr	D47E - Lunginflammation U
Mag- och tarminflammation	[---]	[---]	29 483 kr	F47E - Buksm/gastroenterit
Urinvägsinfektion	[---]	[---]	4 278 kr	M40O - Läk njur- & urinvägsinf O
Högt blodtryck	[---]	[---]	25 468 kr	E53E - Hypertoni U
Blodbrist	[---]	[---]	9 684 kr	VARDDAG - Hematologi
luftrörskatarr	[---]	[---]	4 146 kr	D49O Läk bronkit & astma O

* Baserat på data från AURORA 1

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnaden är den kostnad som har enskilt störst påverkan på resultatet i analysen. Det finns flera osäkerheter kopplade till denna kostnad. Den största osäkerhetsfaktorn är hur många patienter som kommer att återbehandlas med Lupkynis vid ett återfall efter den initiala behandlingen. Företaget har inte inkluderat behandling vid återfall i sin modell med motiveringen att det saknas data att lägga till grund för en sådan modellering. Enligt TLV:s kliniska expert drabbas minst 25 procent av patienterna av återfall trots underhållsbehandling. En europeisk studie rapporterar en återfallsrisk för patienter med MMF om 45 procent över tio år [23]. Vanligtvis inträffar ett återfall fem till sex år efter att den initiala behandlingen påbörjades [38]. Det är även osäkert hur stor andel av patienterna som får återfall skulle återbehandlas med Lupkynis i praktiken. Vidare antar företaget i sin analys att samtliga patienter som inte avbrutit behandling efter tre år avslutar behandling med Lupkynis vid den tidpunkten. Detta antagande innebär att inga läkemedelskostnader tillämpas efter år tre i analysen. Slutligen anser TLV att det är orimligt att inte inkludera kassation av läkemedel i analysen.

TLV har gjort ett antal justeringar i modellen i syfte att minska de osäkerheter som identifierats. Den maximala behandlingens längden med Lupkynis+MMF respektive MMF ändras till sex i stället för tre år. Detta för att simulera en ytterligare behandlingssekvens samt för att minska osäkerheter kopplade till företagets antagande om att samtliga patienter avslutar behandling efter tre år. I modellen medför detta ytterligare kostnader men leder inte till en ytterligare effektfördel för tilläggsbehandling med Lupkynis under år tre till sex.

För att inkludera kassation av läkemedlet räknar TLV med att det i snitt kasseras en halv förpackning Lupkynis hos de som avbryter behandling innan år sex, vilket är fallet hos [--] procent av patienterna. I känslighetsanalyser anpassas kostnader för kassation efter behandlingens längd. Kassation av MMF tas inte hänsyn till i TLV:s grundscenario utan antas ta ut varandra, då MMF ingår i båda behandlingsarmarna. Kassation av läkemedel i intravenös beredningsform

(rituximab och methylprednisolon) kan inkluderas genom en befintlig funktion i modellen. Funktionen för kassation av tabletter är enligt företaget inte modellerad på ett relevant sätt och leder till en kostnad per QALY på nästan [--] miljoner kronor.

Med stöd av TLV:s kliniska expert justerar TLV andelen patienter som får rituximab som efterföljande behandling från [--] till 15 procent i båda armarna och andelen som använder takrolimus från [--] till 5 procent i sitt grundscenari. TLV ökar även den maximala längden för efterföljande behandling med azatioprin och MMF till sju år och den för takrolimus till tre år.

TLV bedömer, med stöd av den kliniska experten, att företagets antaganden kring resursförbrukning i sjukvården i stort sett är rimliga. Känslighetsanalyser visar dessutom att dessa kostnader har relativt liten påverkan på resultatet. Med stöd av experten gör TLV endast en mindre justering genom att halvera antalet kontroller av kolesterol- och lipidvärden jämfört med företagets analys.

Kostnader för livets slutskede innebär viss osäkerhet eftersom de baseras på data från Storbritannien, där förhållanden kan skilja sig från Sverige. Känslighetsanalyser visar dock att ändringar av dessa kostnader har en begränsad påverkan på resultaten.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en maximal behandlingstid på sex år i sitt grundscenari för att simulera händelser av återfallsbehandling samt för att minska osäkerheter förknippade med företagets antagande om att samtliga patienter avslutar behandling med Lupkynis efter tre år. Efter tre år står runt 50 procent av patienterna i modellen kvar på behandling, vilket motsvarar ungefär den andel patienter (minst 25-45 procent) som får återfall.

Med stöd av den kliniska experten minskar TLV i sitt grundscenari andelen patienter som får efterföljande behandling med rituximab och takrolimus till 15 respektive 5 procent. Den maximala längden för efterföljande behandling med azatioprin och MMF ökas till 7 år och den för takrolimus till tre år. Slutligen halverar TLV antalet kontroller av kolesterol- och lipidvärden jämfört med företagets analys.

3 Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Lupkynis som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Den analyserade populationen är patienter med aktiv LN klass III, IV eller V, vilket motsvarar den godkända indikationen för Lupkynis. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till runt [-----] kronor.

Även i TLV:s grundscenario jämförs Lupkynis som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till runt [-----] kronor. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY ligger över [-----] kronor i majoriteten av scenarierna men varierar mellan [-----] kronor och [-----] kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Analysen görs med en livstidshorisont
- Patienternas genomsnittliga ålder vid modellstart är 33 år
- Behandling med Lupkynis+MMF respektive enbart MMF ges i högst tre år
- Cirka hälften av patienterna får efterföljande behandling med MMF
- Efter avslutad behandling antas ingen effektskillnad mellan behandlingsarmarna
- Kassation av läkemedel ingår inte som en kostnad i modellen

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets analys är behandling med Lupkynis i kombination med MMF jämfört med endast MMF förknippad med en vinst om 0,676 QALYs och en kostnadsökning om 241 317 kronor per patient, vilket motsvarar en ICER på [-----] kronor, se Tabell 11.

Tabell 11 Resultat i företagets grundscenario

	Lupkynis + MMF	MMF	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----] kr	102 934 kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	966 691 kr	[-----] kr
Övriga direkta kostnader	[-----] kr	2 558 kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	1 072 183 kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	1,65
QALYs	[---]	[---]	0,68
Kostnad per vunnet levnadsår för Lupkynis (diskonterat)			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY för Lupkynis			[-----] kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser på flertal antaganden i sitt grundscenario. Känslighetsanalyserna är baserade på högsta och lägsta värden inom konfidensintervallet för valda parametrar eller antaganden från företaget. De känslighetsanalyser som har störst påverkan på resultatet i företagets grundscenario redovisas i nedan Tabell 12.

Tabell 12 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (livstid)	10 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	20 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	40 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Maximal behandlingstid (3 år)	livslång	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Diskonteringsränta (3 %)	0 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	5 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Livskvalitetsvikter i stadierna CKD 1-3a (AURORA 1+2: • CR: [---] • PR: [---] • AD: [---])	Litteratur: • CR: 0.800 (Bexelius et al., 2013) • PR: 0.710 (Mohara et al., 2014) • AD: 0.620 (Mohara et al., 2014)	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Åldersrelaterat livskvalitetsavdrag (inkluderat)	Exkluderat	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Kvarvarande effekt efter behandling (samma som i MMF-armen)	Ingen kvarvarande effekt	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Hälften av effekten i MMF armen efter 3 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV gör följande antaganden som skiljer sig från företagets grundscenario.

- Den maximala behandlingstiden med Lupkynis+MMF respektive MMF är sex år (i stället för 3 år)
- Övergångssannolikheter justeras enligt följande
 - 1-3a till död = 0,52 % (i stället för [---] %)
 - 1-3a till 3b4 = 1,53 % (i stället för [---] %)
 - 3b-4 till död = 1,04 % (i stället för [---] %)
 - 3b-4 till dialys = 2,13 % (i stället för [---] %)
- Inställningar kring efterföljande behandling justeras enligt följande
 - 15 % av patienterna får rituximab (i stället för [---] %)
 - 5 % av patienterna i MMF-armen får takrolimus (i stället för [---] %)
 - 7 år maximal behandlingstid för azatioprin och MMF (i stället för [---] år)
 - 3 år maximal behandlingstid för takrolimus (i stället för [---] år)
- Kassation av orala och intravenösa läkemedel inkluderas
- Antal kontroller av kolesterol- och lipidvärden halveras

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Enligt TLV:s grundscenario uppskattas behandling med Lupkynis resultera i en ökning på 0,43 QALY, varav 0,52 diskonterade levnadsår, till en ökad kostnad på cirka [-----] kronor över

modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Lupkynis i jämförelse mot ingen tilläggsbehandling till cirka [-----] kronor, se Tabell 13.

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario

	Lupkynis + MMF	MMF	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----] kr	105 387 kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	995 250 kr	[-----] kr
Övriga direkta kostnader	[-----] kr	2 558 kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	1 103 195 kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	1,10
QALYs	[---]	[---]	0,43
Kostnad per vunnet levnadsår för Lupkynis (diskonterat)			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY för Lupkynis			[-----] kr

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en eller flera parametrar justeras i taget för att illustrera vilken påverkan dessa har för resultatet. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 14.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser är det tidshorisonten och den maximala behandlingens längden som har störst påverkan på resultatet. Även förändringar i övergångssannolikheter från stadium 1-3a AD till död och från 1-3a AD till 3b-4 samt nyttovikter i stadium 1-3a (AD, CR, PR) har stor betydelse för resultatet. Exkludering av övergångar från stadium 1-3a till 3b-4 under de första 36 månader leder till att kostnaden per vunnet QALY ökar till [-----] kronor.

Tabell 14 TLV:s känslighetsanalyser

	Ändrat till	+Kostnad (kr)	+QALY	Kostnad/ QALY (kr)
Grundscenario		[-----]	[---]	[-----]
Maximal behandlingens längd (72 månader)	36 månader	[-----]	[---]	[-----]
	48 månader	[-----]	[---]	[-----]
	60 månader	[-----]	[---]	[-----]
Tidshorisont (livstid)	10 år	[-----]	[---]	[-----]
	20 år	[-----]	[---]	[-----]
Startålder (33,2 år)	23,2 år	[-----]	[---]	[-----]
	43,2 år	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 1-3a AD --> död (0,52%)	Företagets antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 1-3a AD--> 3b-4 (1,53%)	Företagets antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 3b-4 --> död (1,04%)	Företagets antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 3b-4 --> 5 dialys (2,13%)	Företagets antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]

	Mellan företagens och TLV:s antagande ([---] %)	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 1-3a AD--> 3b-4 (1,53 %) och 3b-4 --> 5 dialys (2,13 %)	Mellan företagens och TLV:s antagande	[-----]	[---]	[-----]
Övergångar ovan (0,52%; 1,53%, 1,04%; 2,13%)	Mellan företagens och TLV:s antagande	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 5 dialys --> transplantation ([---] %)	Hälften	[-----]	[---]	[-----]
	Dubbelt	[-----]	[---]	[-----]
Övergång 5 dialys/transplantation --> död ([---] % resp. [---] %)	Hälften	[-----]	[---]	[-----]
	Dubbelt	[-----]	[---]	[-----]
Övergångssannolikheter efter behandlingsavslut (baserade på månad 30 och 36 i AURORA-studien)	Baserade på månad 36	[-----]	[---]	[-----]
Livskvalitetsavdrag till följd av biverkningar (inkluderat)	Exkluderat	[-----]	[---]	[-----]
Åldersbaserade livskvalitetsavdrag (inkluderat)	Exkluderat	[-----]	[---]	[-----]
Nyttovikter i stadiet 1-3a (AD, CR, PR)	20% högre	[-----]	[---]	[-----]
	20% lägre	[-----]	[---]	[-----]
Nyttovikter i stadiet 3b-4	20% högre	[-----]	[---]	[-----]
	20% lägre	[-----]	[---]	[-----]
Nyttovikter i stadium 5 (dialys och transplantation)	20% högre	[-----]	[---]	[-----]
	20% lägre	[-----]	[---]	[-----]
Kvarvarande effekt (exkluderat)	Inkluderat under livstid	[-----]	[---]	[-----]
Tillåt övergångar till 3b-4 under första 36 månader (Ja)	Nej	[-----]	[---]	[-----]
Kostnader i livets slutskede	Hälften	[-----]	[---]	[-----]
	Dubbelt	[-----]	[---]	[-----]

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheterna resultaten är mycket höga. En stor osäkerhet i modellen består i att återfallsbehandlingar inte är inkluderade i modellen samt att samtliga patienter antas avsluta behandling med Lupkynis efter tre år. Det finns även mycket stora osäkerheter i övergångssannolikheterna mellan hälsostadier då dessa delvis baserar sig på expertutlåtanden, delvis på treårsdata som extrapoleras över upp till 74 år. Osäkerheter ligger framför allt i antagandet om övergången mellan stadierna 1-3a AD och död samt mellan stadier 1-3a AD och 3b-4. Dessa antaganden har mycket stor påverkan på resultatet. Även antaganden för övergången mellan 3b-4 och 5 dialys är förknippade med osäkerheter. Detta antagande har dock en relativt mindre påverkan på resultatet. Slutligen finns osäkerheter kopplade till nyttovikterna som används i stadier 1-3a AD, PR och CR.

I företagens modell överförs den uppmätta effekten på minskad proteinuri indirekt till en överlevnadsvinst på 1,6 år, vilket utgör den största effektfördelen med Lupkynis. Detta innebär att behandlingsvinsten uppstår runt 30 år efter avslutad behandling. TLV bedömer att det finns stöd för sambandet mellan minskad proteinuri och längre överlevnad, men att antagandet är förknippat med osäkerheter.

3.3 Budgetpåverkan

Företagens ansökta pris för Lupkynis är [-----] kronor per förpackning om 180 tabletter, vilket motsvarar en årlig läkemedelskostnad om [-----] kronor per patient.

Enligt företaget finns cirka 3 200 LN-patienter i Sverige och varje år påbörjar 125 patienter initial behandling mot LN. Företagets expert uppskattar att mellan [--] och [--] procent av dessa (motsvarande [-----] patienter) inte svarar på den initiala behandlingen och behöver en tilläggsbehandling såsom Lypkynis. Företaget uppskattar att [--] patienter, alltså en mindre andel av de som inte har svarat på tidigare behandling, får Lypkynis i ett helt år under första året, varpå det appliceras en avbrottsfrekvens på [--] procent under andra och tredje året. Givet en rekommenderad behandlingstid om högst tre år blir budgetpåverkan enligt företaget runt [-----] kronor per år vid fullskalig försäljning, se Tabell 15.

Tabell 15 Budgetpåverkan enligt företagets prognos

	2023	2024	2025	2026
Antal patienter som behandlas med Lypkynis	[--]	[--]	[--]	[--]
Budgetpåverkan (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Det är oklart om Lypkynis kommer att användas som första eller andrahandsbehandling, vilket har stor betydelse på budgetpåverkan. Enligt indikationen kan läkemedlet användas i första linje. TLV:s kliniska expert uppskattar att Lypkynis till en början sannolikt kommer att sättas in först när standardbehandling inte har gett tillfredställande resultat. Om klinisk erfarenhet bekräftar Lypkynis effektivitet kan detta dock komma att ändras då det finns stora fördelar med att sätta in effektiv behandling så tidigt som möjligt för att förhindra försämring av njurfunktionen. Enligt experten är det också möjligt att Lypkynis framför allt kommer att användas hos patienter med framträdande proteinuri eftersom det är hos dessa som Lypkynis har visat störst effekt. Vidare är det sannolikt att patienter behandlas med Lypkynis vid återfall, vilket drabbar minst 25-45 procent. TLV kan inte bedöma hur många patienter kommer att avbryta behandling i praktiken. Enligt företagets uppgift baserad på en undersökning i USA stod bara [--] procent av patienterna kvar på behandling efter 12 månader. I AURORA-studierna var motsvarande siffra runt [--] procent.

TLV:s bedömning: Företaget anger att runt [--] patienter per år kommer att vara aktuella för behandling med Lypkynis, vilket skulle leda till en budgetpåverkan om runt [-----] kronor per år. Företaget utgår i denna uppskattning från att Lypkynis kommer att användas som en andralinjens behandling.

TLV bedömer, med stöd av den kliniska experten, att Lypkynis på sikt kan komma att användas som en behandling i första linjen, i alla fall för delar av patientpopulationen inom den godkända indikationen. TLV bedömer därför att antal patienter och därmed budgetpåverkan sannolikt kommer vara större än företagets uppskattning.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV:s hälsoekonomiska analys visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är cirka [-----] kronor. Resultatet drivs i mycket stor utsträckning av överlevnadsvinsten som tillgodoräknas Lypkynis. Osäkerheterna i resultaten är mycket höga och ligger främst i att behandlingssekvenser vid återfall inte modelleras i den hälsoekonomiska analysen samt att antaganden om övergångssannolikheter och nyttovikter delvis baseras på treårsdata eller expertutlåtanden, och extrapoleras över en lång tidshorisont. Det är också osäkert om den totala förväntade livslängden modelleras på ett realistiskt sätt. De flesta känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY ligger över en nivå som TLV bedömer som rimlig vid en hög svårighetsgrad.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

Vi har 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.

Företaget anger att Lupkynis ännu inte har börjat säljas i Europa. I Norge finns ett offentligt pris (AIP) som ligger på [-----] NOK (motsvarande ungefär [-----] SEK⁵), men subventionsansökan är fortfarande under utvärdering hos norska Statens legemiddelsverk (NoMA).

⁵ Givet aktuell valutakurs den 22 november 2022 om 0,96 NOK per 1 SEK.

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

6 Sammanvägning

SLE-nefrit är en autoimmun sjukdom som innebär att immunförsvaret angriper den egna kroppen och vid nefrit drabbas njurarna. Sjukdomen kan variera mycket från person till person och även för en enskild individ över tid. Oftast uppträder symptomen i skov (perioder). Tiden mellan skoven kan vara symptomfri. Svårighetsgrad för SLE-nefrit bedöms vara hög.

Lupkynis (voklosporin) är indicerat i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit av klass III, IV eller V (inklusive blandad klass III/V och IV/V). Voklosporin är en kalcineurinhämmare som medför en hämning av lymfocytförökning, T-cellernas cytokinproduktion liksom uttrycket av T-cellsaktiverande ytantigener. AURORA studierna (AURORA-1 och AURORA-2) utvärderade effekt och säkerhet av Lupkynis som tillägg till behandling med MMF och kortikosteroider. Studierna var placebo-kontrollerade och omfattade totalt 258 patienter. Primärt effektmått efter ett års behandling var fullständigt njursvar (CRR). CRR är ett sammansatt effektmått som mäter protein-kreatininkvot i urin (UPCR), glomerulär filtrationshastighet (eGFR), behov av undsättningsläkemedel och administrering av höga doser kortikosteroider. De vanligaste biverkningarna i AURORA-studierna var sänkt eGFR, hypertoni och infektioner.

TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling bestående av mykofenolatmofetil (MMF) och prednisolon utgör det relevanta jämförelsealternativet till Lupkynis som tillägg till standardbehandling. TLV:s bedömning baseras på gällande behandlingsriktlinjer och stöds även av TLV:s kliniska expert.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Lupkynis som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Med standardbehandling avses MMF i kombination med prednisolon. Den hälsoekonomiska modellen utvärderar kostnadseffektiviteten av behandling med Lupkynis som tillägg till behandling med MMF jämfört med endast MMF för hela den godkända indikationen för Lupkynis. Priset för Lupkynis som används i den hälsoekonomiska modellen är [-----] kronor (AUP) per förpackning om 180 tabletter, vilket motsvarar en månads behandling. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka [-----] kronor, med en QALY-vinst på 0,68.

TLV har identifierat ett antal osäkerheter som påverkar de hälsoekonomiska resultaten. Osäkerheterna innefattar att modellen inte tar hänsyn till behandling vid återfall, samt att företaget i sin analys antar att samtliga patienter avslutar behandling med Lupkynis efter tre år. TLV bedömer även att flera övergångssannolikheter är förknippade med osäkerheter, vilket leder till osäkerheter i uppskattningen av behandlingens eventuella påverkan på patienters nytta och överlevnad över tid.

Enligt TLV:s kliniska expert och litteraturen drabbas cirka 25 till 45 procent av patienterna med nefrit av återfall under sin livstid. För att ta hänsyn till behandling av återfall och osäkerheter avseende andel patienter som avslutar behandling med Lupkynis efter tre år antar TLV att den maximala behandlingens längd är sex år i stället för tre år. Efter tre år i analysen står cirka hälften av patienterna kvar på behandling, vilket motsvarar ungefär den andel patienter som drabbas av återfall under sin livstid. I modellen medför detta ytterligare kostnader men leder inte till en ytterligare effektfördel för tilläggsbehandling med Lupkynis under år tre till sex. TLV justerar i sin analys även vissa övergångssannolikheter mellan hälsostadierna i modellen i enlighet med publicerade data som TLV identifierat. I TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet QALY för behandling med Lupkynis till cirka [-----] kronor, med en QALY-vinst på 0,43.

Osäkerheten i TLV:s resultat är mycket hög och ligger främst i beräkningen av återfallsbehandling och avbrottsfrekvens över tid, samt i vissa antaganden kring övergångssannolikheter och

nyttovikter. Majoriteten av känslighetsanalyserna visar att kostnaden per vunnet QALY ligger över den nivå som TLV bedömer som rimlig vid en hög svårighetsgrad.

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. "Systemisk lupus erythematosus (SLE)." <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/systemisk-lupus-erythematosus-sle/366> (accessed november 2022).
- [2] Nationellt kliniskt kunskapsstöd. "SLE." <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/dokument/fea4f2b6-e305-4439-8f65-30bd4ed7d99f> (accessed november 2022).
- [3] H. Wang, Y. L. Ren, J. Chang, L. Gu, and L. Y. Sun, "A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis," (in eng), *Arch Rheumatol*, vol. 33, no. 1, pp. 17-25, Mar 2018, doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6127.
- [4] M. Gasparotto, M. Gatto, V. Binda, A. Doria, and G. Moroni, "Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century," (in eng), *Rheumatology (Oxford)*, vol. 59, no. Suppl5, pp. v39-v51, Dec 5 2020, doi: 10.1093/rheumatology/keaa381.
- [5] H. J. Anders, R. Saxena, M. H. Zhao, I. Parodis, J. E. Salmon, and C. Mohan, "Lupus nephritis," (in eng), *Nat Rev Dis Primers*, vol. 6, no. 1, p. 7, Jan 23 2020, doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
- [6] I. M. Bajema *et al.*, "Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices," (in eng), *Kidney Int*, vol. 93, no. 4, pp. 789-796, Apr 2018, doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
- [7] Svensk Reumatologisk Förening. "Riktlinjer för behandling av systemisk lupus erytematosus (SLE)." <https://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2022/03/sle-behandlingsriktlinjer-version-10-220110.pdf> (accessed november 2022).
- [8] S. Almaani, A. Meara, and B. H. Rovin, "Update on Lupus Nephritis," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 12, no. 5, pp. 825-835, May 8 2017, doi: 10.2215/cjn.05780616.
- [9] S. E. Reppe Moe, Ø. Molberg, E. H. Strøm, and K. Lerang, "Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort," (in eng), *Lupus*, vol. 28, no. 7, pp. 818-825, Jun 2019, doi: 10.1177/0961203319847275.
- [10] A. Mak, M. W. Cheung, H. J. Chiew, Y. Liu, and R. C. Ho, "Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s," (in eng), *Semin Arthritis Rheum*, vol. 41, no. 6, pp. 830-9, Jun 2012, doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
- [11] C. C. Mok, R. C. Kwok, and P. S. Yip, "Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 65, no. 8, pp. 2154-60, Aug 2013, doi: 10.1002/art.38006.
- [12] P. Stratta *et al.*, "Life expectancy of women with lupus nephritis now approaches that of the general population," (in eng), *Int J Immunopathol Pharmacol*, vol. 22, no. 4, pp. 1135-41, Oct-Dec 2009, doi: 10.1177/039463200902200432.
- [13] D. Y. Yap, C. S. Tang, M. K. Ma, M. F. Lam, and T. M. Chan, "Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, no. 8, pp. 3248-54, Aug 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs073.
- [14] A. Cornet, J. Andersen, K. Myllys, A. Edwards, and L. Arnaud, "Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey," (in eng), *Lupus Sci Med*, vol. 8, no. 1, Apr 2021, doi: 10.1136/lupus-2020-000469.
- [15] R. F. Ingvarsson, A. J. Landgren, A. A. Bengtsson, and A. Jönsen, "Good survival rates in systemic lupus erythematosus in southern Sweden, while the mortality rate remains increased compared with the population," (in eng), *Lupus*, vol. 28, no. 12, pp. 1488-1494, Oct 2019, doi: 10.1177/0961203319877947.
- [16] J. T. Gustafsson *et al.*, "Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study," (in eng), *Arthritis Res Ther*, vol. 14, no. 2, p. R46, 2012, doi: 10.1186/ar3759.

- [17] B. H. Rovin *et al.*, "Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 397, no. 10289, pp. 2070-2080, May 29 2021, doi: 10.1016/s0140-6736(21)00578-x.
- [18] A. Saxena, Y. K. O. Teng, C. Collins, N. England, and H. Leher, "POS0186 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: RESULTS OF THE TWO-YEAR AURORA 2 CONTINUATION STUDY," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 81, no. Suppl 1, pp. 325-325, 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4162.
- [19] Otsuka Pharma Scandinavia. "Produktresumé." <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20210628000069&docType=6> (accessed november 2022).
- [20] European Medicines Agency. "Lupkynis EPAR - Assessment report." https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed november 2022).
- [21] D. Du Bois and E. F. Du Bois, "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916," (in eng), *Nutrition*, vol. 5, no. 5, pp. 303-11; discussion 312-3, Sep-Oct 1989.
- [22] M. Dall'Era *et al.*, "Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort," (in eng), *Arthritis Rheumatol*, vol. 67, no. 5, pp. 1305-13, May 2015, doi: 10.1002/art.39026.
- [23] F. Tamirou *et al.*, "Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis," (in eng), *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 3, pp. 526-31, Mar 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
- [24] M. Gilbert *et al.*, "Differences in rituximab use between pediatric rheumatologists and nephrologists for the treatment of refractory lupus nephritis and renal flare in childhood-onset SLE," (in eng), *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 19, no. 1, p. 137, Aug 30 2021, doi: 10.1186/s12969-021-00627-w.
- [25] D. M. Sugrue, T. Ward, S. Rai, P. McEwan, and H. G. M. van Haalen, "Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design," (in eng), *Pharmacoeconomics*, vol. 37, no. 12, pp. 1451-1468, Dec 2019, doi: 10.1007/s40273-019-00835-z.
- [26] A. J. Palmer, L. Annemans, S. Roze, M. Lamotte, R. A. Rodby, and R. W. Bilous, "An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting," (in eng), *J Hum Hypertens*, vol. 18, no. 10, pp. 733-8, Oct 2004, doi: 10.1038/sj.jhh.1001729.
- [27] P. Liu *et al.*, "Progression and Regression of Chronic Kidney Disease by Age Among Adults in a Population-Based Cohort in Alberta, Canada," (in eng), *JAMA Netw Open*, vol. 4, no. 6, p. e2112828, Jun 1 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12828.
- [28] D. Y. Yap and T. M. Chan, "Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management," (in eng), *Kidney Dis (Basel)*, vol. 1, no. 2, pp. 100-9, Sep 2015, doi: 10.1159/000430458.
- [29] X. Lu *et al.*, "Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis," (in eng), *Int Immunopharmacol*, vol. 94, p. 107466, May 2021, doi: 10.1016/j.intimp.2021.107466.
- [30] A. D. Patel *et al.*, "Five-year mortality outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 89, no. 4, pp. E124-e132, Mar 1 2017, doi: 10.1002/ccd.26664.
- [31] K. Tselios, D. D. Gladman, J. Su, and M. B. Urowitz, "Advanced Chronic Kidney Disease in Lupus Nephritis: Is Dialysis Inevitable?," (in eng), *J Rheumatol*, vol. 47, no. 9, pp. 1366-1373, Sep 1 2020, doi: 10.3899/jrheum.191064.
- [32] D. Rowen, J. Brazier, and J. Roberts, "Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?," (in eng), *Health Qual Life Outcomes*, vol. 7, p. 27, Mar 31 2009, doi: 10.1186/1477-7525-7-27.
- [33] M. D. Jesky *et al.*, "Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A

- Prospective Observational Study," (in eng), *PLoS One*, vol. 11, no. 11, p. e0165675, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0165675.
- [34] A. J. Lee, C. L. Morgan, P. Conway, and C. J. Currie, "Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 21, no. 11, pp. 1777-83, Nov 2005, doi: 10.1185/030079905x65277.
- [35] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population," (in eng), *Health Policy*, vol. 76, no. 3, pp. 359-70, May 2006, doi: 10.1016/j.healthpol.2005.06.011.
- [36] B. Wikström, M. Fored, M. A. Eichleay, and S. H. Jacobson, "The financing and organization of medical care for patients with end-stage renal disease in Sweden," (in eng), *Int J Health Care Finance Econ*, vol. 7, no. 4, pp. 269-81, Dec 2007, doi: 10.1007/s10754-007-9014-y.
- [37] L. A. Curtis and A. Burns, *Unit Costs of Health & Social Care 2020* (Unit Costs of Health and Social Care). PSSRU, University of Kent, 2020, p. 185.
- [38] A. Fanouriakis *et al.*, "2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis," (in eng), *Ann Rheum Dis*, vol. 79, no. 6, pp. 713-723, Jun 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.

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 – Kostnader och frekvenser för resursanvändning

Tabell 16 visar kostnaderna som används i modellen för olika sjukvårdsresurser.

Tabell 17 visar frekvenserna med vilka de används i de olika stadierna per cykel i modellen.

Tabell 16 Kostnader för resursanvändning

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen
(2009:400)

Tabell 17 Frekvenser för resursanvändning per stadium och cykel

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen
(2009:400)

Bilaga 3 – Uppdateringar baserat på företagets prisjustering

På grund av inkommen prissänkning från företaget skiljer sig det faktiska förslaget till beslut jämfört med vad som framgår av detta underlag. Uppdaterade läkemedelskostnader och försäljningsprognos, samt företagets och TLV:s resultat med hänsyn tagen till det uppdaterade priset redovisas här.

Bilaga 3.1 Företagets uppdaterade läkemedelskostnader

I Tabell B1 redovisas företagets uppdaterade läkemedelskostnader för den ansökta förpackningen.

Tabell B1 Uppdaterade läkemedelskostnader

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lupkynis	7,9 mg	Kapslar, 180 st	7 739,10	7 940,13

Företagets ansökta pris (AUP) är 7 940,13 kronor per förpackning om 180 tabletter, vilket motsvarar den rekommenderade dosen för en patient per månad. Den årliga läkemedelskostnaden för Lupkynis per patient blir därmed runt 96 000 kronor. Lupkynis är indicerat i kombination med MMF. Kostnaden för MMF baseras på TLV:s pris- och beslutsdatabas. En översikt av de uppdaterade kostnaderna för Lupkynis som ingår i modellen under de första 36 månaderna redovisas i Tabell B2.

Tabell B2 Läkemedelsdosering och -kostnader per dag under de första 36 månaderna

Behandlingsarm	Läkemedel	Pris per förpackning	Styck per förpackning	Dos per styck	Rekommenderad dos per dag	Läkemedelskostnad per dag	Summa
Lupkynis + MMF	Lupkynis	7 940,13 kr	180	7,9 mg	47,4 mg	264,67 kr	286,41 kr
	MMF	652,13 kr	150	500 mg	2-3 g	21,74 kr	

Bilaga 3.2 Företagets resultat baserat på nytt AUP

I Tabell B3 redovisas företagets grundscenario baserat på företagets uppdaterade AUP.

Tabell B3 Resultat i företagets uppdaterade grundscenario

	Lupkynis + MMF	MMF	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	303 362 kr	102 934 kr	200 428 kr
Övriga sjukvårdskostnader	957 559 kr	966 691 kr	- 9 132 kr
Övriga direkta kostnader	3 061 kr	2 558 kr	503 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 263 982kr	1 072 183 kr	191 800kr
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	1,65
QALYs	[---]	[---]	0,68
Kostnad per vunnet levnadsår för Lupkynis (diskonterat)			227 541 kr
Kostnad per vunnet QALY för Lupkynis			283 611 kr

I Tabell B4 redovisas företagets känslighetsanalyser baserade på företagets uppdaterade AUP.

Tabell B4 Företagets uppdaterade känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (livstid)	10 år	[-----]	[-----]	778 846 kr
	20 år	[-----]	[-----]	421 649 kr
	40 år	[-----]	[-----]	300 794 kr
Maximal behandlingslängd (3 år)	livslång	[-----]	[-----]	870 999 kr
Diskonteringsränta (3 %)	0 %	[-----]	[-----]	181 806 kr
	5 %	[-----]	[-----]	367 915 kr
Livskvalitetsvikter i stadierna CKD 1-3a (AURORA 1+2: • CR: [---] • PR: [---] • AD: [---])	Litteratur: • CR: 0.800 (Bexelius et al., 2013) • PR: 0.710 (Mohara et al., 2014) • AD: 0.620 (Mohara et al., 2014)	[-----]	[-----]	280 122 kr
Åldersrelaterat livskvalitetsavdrag (inkluderat)	Exkluderat	[-----]	[-----]	270 900 kr
Kvarvarande effekt efter behandling (samma som i MMF-armen)	Ingen kvarvarande effekt	[-----]	[-----]	58 488 kr
	Hälften av effekten i MMF armen efter 3 år	[-----]	[-----]	119 374 kr

Bilaga 3.3 TLV:s resultat baserat på nytt AUP

I Tabell B5 redovisas TLV:s grundscenariot baserat på företagets uppdaterade AUP.

Tabell B5 Resultat i TLV:s uppdaterade grundscenariot

	Lupkynis + MMF	MMF	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	435 710 kr	105 387 kr	330 323 kr
Övriga sjukvårdskostnader	980 696 kr	995 250 kr	- 14 554 kr
Övriga direkta kostnader	3 061 kr	2 558 kr	503 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 419 467kr	1 103 195 kr	316 272kr
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	1,10
QALYs	[---]	[---]	0,43
Kostnad per vunnet levnadsår för Lupkynis (diskonterat)			604 583 kr
Kostnad per vunnet QALY för Lupkynis			732 096 kr

I Tabell B6 nedan redovisas TLV:s känslighetsanalyser baserade på företagets uppdaterade AUP.

Tabell B6 TLV:s uppdaterade känslighetsanalyser

	Ändrat till	+/-Kostnad (kr)	+/-QALY	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenariot		316 272	0,432	732 096
Maximal behandlingslängd (72 månader)	36 månader	[-----]	[-----]	445 587
	48 månader	[-----]	[-----]	555 125
	60 månader	[-----]	[-----]	649 636

Tidshorisont (livstid)	10 år	[-----]	[-----]	2 331 914
	20 år	[-----]	[-----]	1 273 429
Startålder (33,2 år)	23,2 år	[-----]	[-----]	679 782
	43,2 år	[-----]	[-----]	814 309
Övergång 1-3a AD --> död (0,52%)	Företagets antagande ([---%])	[-----]	[-----]	556 045
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---%])	[-----]	[-----]	627 096
Övergång 1-3a AD--> 3b-4 (1,53%)	Företagets antagande ([---%])	[-----]	[-----]	607 220
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---%])	[-----]	[-----]	660 545
Övergång 3b-4 --> död (1,04%)	Företagets antagande ([---%])	[-----]	[-----]	676 035
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---%])	[-----]	[-----]	696 586
Övergång 3b-4 --> 5 dialys (2,13%)	Företagets antagande ([---%])	[-----]	[-----]	684 475
	Mellan företagets och TLV:s antagande ([---%])	[-----]	[-----]	694 686
Övergång 1-3a AD--> 3b-4 (1,53 %) och 3b-4 --> 5 dialys (2,13 %)	Mellan företagets och TLV:s antagande	[-----]	[-----]	618 202
Övergångar ovan (0,52%; 1,53%, 1,04%; 2,13%)	Mellan företagets och TLV:s antagande	[-----]	[-----]	540 108
Övergång 5 dialys --> transplantation ([---%])	Hälften	[-----]	[-----]	727 211
	Dubbelt	[-----]	[-----]	735 762
Övergång 5 dialys/transplantation --> död ([---%] resp. [---%])	Hälften	[-----]	[-----]	752 658
	Dubbelt	[-----]	[-----]	714 470
Övergångssannolikheter efter behandlingsavslut (baserade på månad 30 och 36 i AURORA-studien)	Baserade på månad 36	[-----]	[-----]	710 468
Livskvalitetsavdrag till följd av biverkningar (inkluderat)	Exkluderat	[-----]	[-----]	732 001
Åldersbaserade livskvalitetsavdrag (inkluderat)	Exkluderat	[-----]	[-----]	695 077
Nyttovikter i stadiet 1-3a (AD, CR, PR)	20% högre	[-----]	[-----]	603 609
	20% lägre	[-----]	[-----]	930 076
Nyttovikter i stadiet 3b-4	20% högre	[-----]	[-----]	762 843
	20% lägre	[-----]	[-----]	703 731
Nyttovikter i stadium 5 (dialys och transplantation)	20% högre	[-----]	[-----]	743 970
	20% lägre	[-----]	[-----]	720 595
Kvarvarande effekt (exkluderat)	Inkluderat under livstid	[-----]	[-----]	354 611
Tillåt övergångar till 3b-4 under första 36 månader (Ja)	Nej	[-----]	[-----]	953 137
Kostnader i livets slutskede	Hälften	[-----]	[-----]	734 835
	Dubbelt	[-----]	[-----]	726 619

Bilaga 3.4 TLV:s sammanvägda bedömning baserat på de uppdaterade läkemedelskostnaderna

TLV:s uppdaterade grundscenarioanalys baserat på företagets prisjustering visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 732 000 kronor. Enligt TLV:s känslighetsanalyser är det tidshorisonten och den maximala behandlingens längden som har störst påverkan på resultaten. I majoriteten av TLV:s analyser ligger ICER i nivå med eller under det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad. Med hänsyn tagen till resultaten

bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Lupkynis ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Bilaga 3.5 Företagets försäljningsprognos baserat på nytt AUP

I Tabell B7 nedan redovisas företagets uppdaterade försäljningsprognos.

Tabell B7 Uppdaterad budgetpåverkan enligt företagets prognos

	2023	2024	2025	2026
Antal patienter som behandlas med Lupkynis	[--]	[--]	[--]	[--]
Budgetpåverkan (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]