

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Cosentyx (sekukinumab)

Utvärderad indikation

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling

Förslag till beslut

Bifall med begänsning: Subventioneras endast för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Cosentyx
Aktiv substans	sekukinumab
ATC-kod	Lo4AC10 (Immunosuppressiva medel, Interleukin 17A-hämmare)
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna och lösning i förfylld spruta
Företag	Novartis Sverige AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2015-07-20
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Måttlig till svår plackpsoriasis
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Sett till hela den godkända indikationen är traditionell systemisk behandling och biologisk behandling relevanta jämförelsealternativ. TNF α -hämmare ((Humira (adalimumab), Enbrel (etanercept) och Remsima (billigaste infliximab)) är relevanta jämförelsealternativ vid första linjens biologisk behandling och Stelara (Interleukin 12/23-hämmare) vid andra linjens biologisk behandling.
Antal patienter i Sverige	Cirka 250 000: cirka 3 procent av befolkningen har psoriasis och av dessa mellan 10 och 20 procent med måttlig till svår plackpsoriasis som kräver systemisk behandling. Cirka 2500 patienter behandlas med biologiska läkemedel.
<i>Beskrivning av markanden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	██████████ kr AUP
Terapiområdets omsättning per år	Om en årsbehandling med biologiska läkemedel i snitt kostar cirka 135 000 kronor blir kostnaden för 2500 patienter cirka 340 miljoner kronor.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cosentyx, förfylld injektionspenna	150 mg	2 st	11 400	11 567
Cosentyx, förfylld spruta	150 mg	2 st	11 400	11 567

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (hälsoekonom) och Anna Mård (jurist)

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

Kliniska experter: Åke Svensson docent/överläkare. Han 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: 194/2015, Punkt nr 10
Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall med begränsning

Subventioneras endast för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar

- Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll.
- Sekukinumab (Cosentyx) har indikation för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.
- Sekukinumab är en helt human monoklonal antikropp, som binder till och neutraliserar det proinflammatoriska cytokinet interleukin 17A (IL 17A).
- På gruppnivå bedöms måttlig till svår plackpsoriasis som ett tillstånd av medelhög¹ svårighetsgrad.
- TLV gör bedömningen att både TNF α -hämmare (adalimumab, etanercept och infliximab) samt IL 12/23-hämmaren ustekinumab (Stelara) initialt är relevanta jämförelsealternativ till Cosentyx beroende på i vilken behandlingslinje Cosentyx kommer att användas. Det bedöms möjligt att Cosentyx på sikt kan komma att användas enligt hela den godkända indikationen, dvs. där traditionell systemisk behandling är indicerad inklusive metotrexat, ciklosporin, acitretin eller PUVA.
- Sekukinumab har i fyra randomiserade, placebokontrollerade och i två aktivt jämförande studier visat på en signifikant större effekt på minskning av hudbesvären (PASI 75, 90 och 100 samt IGA 0/1) jämfört med placebo, etanercept (Enbrel) och ustekinumab (Stelara).
- De vanligaste oönskade händelserna som rapporterats med sekukinumab har varit infektion i näsa-svalg, övre luftvägsinfektion och huvudvärk.
- Företaget har gjort indirekta jämförelser där effekten av sekukinumab på minskning av hudbesvären vecka 16 förefaller bättre än TNF α -hämmarna adalimumab och etanercept samt IL 12/23-hämmaren ustekinumab. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mot TNF α -hämmaren infliximab. Ingen jämförelse är gjord mot traditionell systemisk behandling dvs. metotrexat, ciklosporin, acitretin eller PUVA.
- Kostnadsminimeringsanalysen visar att den totala läkemedelskostnaden för Cosentyx och Stelara under det första året är 173,505 kronor och 165,050 kronor, respektive. Detta innebär att den totala läkemedelskostnaden för Cosentyx är kostnadsneutral mot Stelara efter tre års behandling och kostnadsbesparande vid fortsatt behandling. När hänsyn tas till de indirekta kostnaderna så blir Cosentyx kostnadsbesparande redan vid år två. I jämförelse med TNF α -hämmarna adalimumab och infliximab är Cosentyx dyrare men i kostnadsminimeringsanalyserna med indirekta kostnader visar företaget att Cosentyx är kostnadsbesparande efter 7-8 år. I jämförelse mot etanercept är Cosentyx inte kostnadsbesparande.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten för Cosentyx är priset samt indirekta kostnader. Tidsaspekten på behandlingens längd har påverkan på när behandlingen är kostnadsbesparande.
- Priset för Cosentyx som används i den hälsoekonomiska modellen är 11 567 kronor per förpackning (två injektioner / förpackning á 150 mg).
- Osäkerheten i resultaten är låg och ligger främst i hur de indirekta kostnaderna har beräknats fram genom PASI kategorierna.

¹ Skala: låg-medelhög-hög

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	5
1.1	Plackpsoriasis.....	5
1.2	Läkemedlet.....	5
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
2	Hälsoekonomi	18
2.1	Effektmått	18
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
3	Resultat	20
3.2	TLV:s grundscenario	20
3.3	Budgetpåverkan.....	21
3.4	Samlad bedömning av resultaten	21
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	21
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	21
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	21
5	Regler	22
5.1	Den etiska plattformen	22
5.2	Författningstext m.m.	22
6	Synpunkter från landstingen	22
7	Synpunkter från anlita expert	23
	Bilagor	24
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	24
	Bilaga 2 – klinisk nyttovärdering	25
	Bilaga 3 Tabeller på kostnadsberäkningar	1

1 Medicinskt underlag

1.1 Plackpsoriasis

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer².

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Cirka 2-3 procent av befolkningen i Sverige har sjukdomen och av dessa mellan 10 och 20 procent med måttlig till svår plackpsoriasis som kräver systemisk behandling. Psoriasis kan debutera i alla åldrar men gör det oftast i unga år. En populationsstudie från Sverige visade att för cirka hälften av patienterna debuterar sjukdomen före 25 års ålder med något lägre debutålder för kvinnor.

Den vanligaste formen av sjukdomen är plackpsoriasis (75–80 procent av samtliga fall). Hudförändringarna är främst lokaliserade till arm- och knäveck samt till ytor som är utsatta för nötning som armbågar, knän och knogar, men kan också sitta på bålen, i hårbotten och på naglarna. Sjukdomen går i skov och varierar i intensitet och utbredning mellan olika individer.

Ungefär en tredjedel av patienterna utvecklar ledbesvär (psoriasisartrit) i någon form.

Psoriasis kan klassificeras som mild, måttlig eller svår. Ett vedertaget sätt att mäta psoriasis svårighetsgrad är med hjälp av PASI (Psoriasis Area and Severity Index)³, som skattar graden av fjällning, rodnad och tjocklek av huden samt utslagets utbredning. Ofta kompletteras PASI med patientens egen upplevelse av sjukdomens svårighetsgrad med DLQI (Dermatology Life Quality Index)⁴.

Med hjälp av dessa instrument kan mild, måttlig resp svår psoriasis definieras som nedan:

- Mild psoriasis PASI < 5, DLQI < 5
- Måttlig psoriasis PASI 5-10, DLQI 5-10
- Svår psoriasis PASI > 10, DLQI > 10

I kliniska studier används PASI för att beskriva procentuell förbättring vid en viss tidpunkt jämfört med PASI vid behandlingsstart.

1.2 Läkemedlet

Cosentyx innehåller den aktiva substansen sekukinumab.

Läkemedlet godkändes av EMA den 15 januari 2015.

1.2.1 Indikation

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

² Läkemedelsbehandling av psoriasis– ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 4 : 2011.

³ PASI kombinerar utslagets svårighetsgrad och ytan som är drabbad i ett mått som varierar mellan 0 (ingen sjukdom) och 72 (maximal sjukdom).

⁴ DLQI skalan går mellan 0 till 30. Lägre poäng indikerar lägre inverkan på patientens livskvalitet och högre poäng en högre påverkan på patientens livskvalitet.

1.2.2 Verkningsmekanism

Sekukinumab är en helt human IgG1/κ monoklonal antikropp, som selektivt binder till och neutraliserar det proinflammatoriska cytokinet interleukin 17A (IL 17A). Därmed hämmas interaktionen mellan IL 17A och IL 17-receptorn, som finns på olika celltyper däribland keratinocyter⁵. Detta gör att sekukinumabbehandling minskar rodnad, tjocklek och fjällning av psoriasisplack.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 300 mg sekukinumab, givet som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2 och 3, följt av månatlig underhållsdosering från vecka 4. Dosen 300 mg ges som två efterföljande subkutana injektioner om 150 mg.

Hos patienter som inte visat något svar vid upp till 16 veckors behandling, bör behandlingsavbrott övervägas. Vissa patienter som inledningsvis svarar partiellt kan förbättras efter 16 veckor vid fortsatt behandling.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket kom 2011 ut med behandlingsrekommendationer för behandling av psoriasis. Utav dessa framgår att

- Vid begränsad utbredning rekommenderas utvärtes mjukgörare, glukokortikoider eventuellt i kombination med kalcipotriol.
- Vid mer utbredd psoriasis provas ofta först smalbands-UVB och vid otillräcklig effekt traditionell systemisk behandling med metotrexat, acitretin eller PUVA (psoralen + UVA 320–400 nm).
- Biologiska läkemedel rekommenderas vid svår psoriasis som inte svarat på eller är intoleranta mot traditionell systemisk behandling.

TNFα-hämmare (adalimumab, etanercept och infliximab) får idag ses som förstahandsalternativ när man överväger att sätta in biologisk behandling⁶

Ustekinumab är en antikropp mot interleukin-12/23, och ett behandlingsalternativ i de fall som inte svarat på TNFα-hämmare eller där behandling med TNFα-hämmare ansetts mindre lämplig⁷.

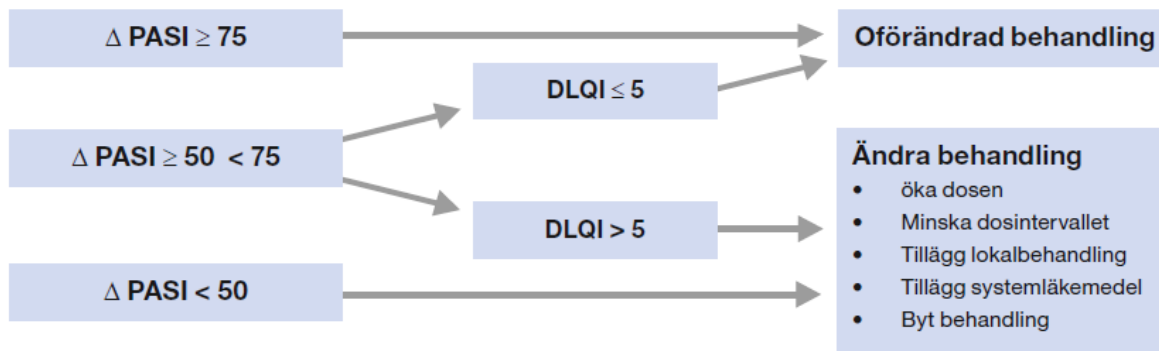
- Ciklosporin används främst som korttidsbehandling i svåra terapiresistenta fall.

I Figur 1 nedan definieras behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel.

⁵ Cell som finns i överhudens (epidermis) alla lager.

⁶ Om behandlingen med enbart TNFα-hämmare är otillräcklig och det finns indikation för att sätta in ytterligare systemisk behandling bör i första hand kombinationsbehandling med metotrexat övervägas.

⁷ Ustekinumab är ett effektivt nytillskott till behandlingsarsenalen men erfarenheten är begränsad vad gäller långtidsbiverkningar. Ustekinumab får därför tills ökad kunskap genererats betraktas som ett behandlingsalternativ främst vid de fall som inte svarat på TNF-hämmare eller där behandling med TNF-hämmare ansetts mindre lämplig. Erfarenhet av kombinationsbehandling med ustekinumab och andra systemiska läkemedel är också begränsad och ustekinumab bör i första hand användas som systemisk monoterapi med tillägg av lokalbehandling vid behov.



Figur 1. Definition av behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel. ΔPASI (Psoriasis Area and Severity Index) visar procentuell förbättring av PASI jämfört med PASI vid behandlingsstart. DLQI (Dermatology Life Quality Index) är ett mått på patientens egen upplevelse av psoriasisens svårighetsgrad. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör PASI ha förbättrats med minst 50 % och DLQI vara ≤ 5.

Skånes regionala riktlinjer 2014

Metotrexat är det lämpligaste systemläkemedlet i de flesta fall. Vid otillräcklig effekt av peroral metotrexatbehandling eller vid intolerabla mag/tarmbesvär ska metotrexat i subkutan injektionsform försökas.

För att behandlas med biologiska läkemedel (se tabell 1) ska patienten ha provat minst ett, om möjligt flera, konventionella systemläkemedel innan man överväger att sätta in ett biologiskt läkemedel vid psoriasis.

Patienten ska innan biologisk behandling insatts ha ett dokumenterat värde avseende PASI ≥ 10 och DLQI ≥ 10. Undantag från svårighetskriterierna kan föreligga vid lokaliserad svår psoriasis med handikappande besvär exempelvis hand/fot-psoriasis.

Tabell 1 Rekommenderad biologisk behandling i Skåne 2014

	Psoriasis utan ledbesvär	Psoriasis med ledbesvär
Förstahandsbehandling	adalimumab, ustekinumab	adalimumab
Andrahandsbehandling	adalimumab, ustekinumab	etanercept
Tredjehandsbehandling	etanercept, infliximab	infliximab, ustekinumab

Kontinuerlig behandling rekommenderas. Utsättande av terapi riskerar att vid återinsättande ge en försämrad effekt i 20 procent av fallen. Bäst stöd för intermittent behandling finns för etanercept. Infliximab lämpar sig inte för intermittent behandling då studier visar att kontinuerlig behandling ger bättre effekt och färre infusionsreaktioner. Utsättning av behandling kan övervägas om patienten har varit i princip utläkt och besvärsfri under minst ett års tid och om patienten själv ställer sig positiv till det.

Vid primär behandlingssvikt rekommenderas byte till preparat med annan verkningsmekanism (tabell 1). Vid sekundär behandlingssvikt med TNF-α hämmare rekommenderas kombination med metotrexat eller acitretin medan behandling med UV-ljus medför risk för utveckling av hudmalignitet och bör undvikas. För ustekinumab är dokumentationen för kombinationsbehandling för närvarande bristfällig.

1.3.2 Jämförelsealternativ

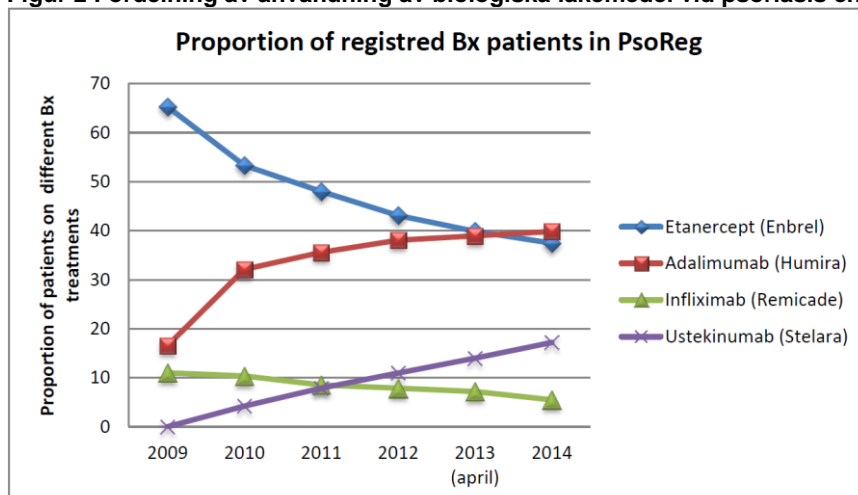
Företaget anger primärt ustekinumab (Stelara) som det relevanta jämförelsealternativet. Enligt de svenska behandlingsriktlinjerna från Läkemedelsverket är TNFα-hämmare första linjens biologiska behandlingsalternativ medan ustekinumab rekommenderas till patienter som inte tolererat eller inte fått tillräckligt behandlingssvar av TNFα-hämmare. Cosentyx kommer in i en etablerad psoriasismarknad med en ny verkningsmekanism och därmed

förväntas Cosentyx primärt förskrivas till patienter som inte svarat adekvat på befintlig biologisk behandling. Baserat på den förväntade positionen för Cosentyx är Stelara det mest relevanta jämförelsepreparatet för Cosentyx.

Företaget menar vidare att då Cosentyx har en bredare indikation jämfört med TNF α -hämmare och ustekinumab⁸ förväntas Cosentyx användas som biologisk förstahandsbehandling på längre sikt. Därmed är även TNF α -hämmare relevanta jämförelsealternativ.

Företaget har bifogat nedan information om användning av olika biologisk läkemedel (bx) från Svenskt nationellt register för systemisk behandling av psoriasis (PsoReg) (figur 2).

Figur 2 Fördelning av användning av biologiska läkemedel vid psoriasis enligt PsoReg



Enligt informationen har användningen av adalimumab (Humira) och ustekinumab (Stelara) ökat med åren medan användningen av etanercept (Enbrel) och infliximab (Remicade) minskat. Infilimab ges som intravenös infusion jämfört med de övriga som ges subkutant.

TLV har även efterfrågat om inte traditionell systemisk behandling även skulle kunna vara relevant jämförelsealternativ då den godkända indikationen även innefattar den behandlingen i och med att användningen inte är specificerad till användning när patienten inte svarat på eller som har en kontraindikation till eller som är intoleranta mot andra traditionella systemiska behandlingar.

Företaget har uppgett följande skäl att inte jämföra sig mot ciklosporin/metotrexat:

- Novartis har mycket bra evidens för att visa effektskillnader mot existerande biologiska behandlingar. Cosentyx nuvarande breda indikation baseras på EMAs risk-nytta bedömning.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁸ Cosentyx är inte enligt indikation begränsad till användning när patienten inte svarat på eller som har en kontraindikation till eller som är intoleranta mot andra traditionella systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA.

TLV:s bedömning: TLV gör bedömningen att både TNF α -hämmare och ustekinumab initialt är relevanta jämförelsealternativ till Cosentyx då Cosentyx bedöms att kunna användas både i första och andra linjen av biologiska behandlingar.

TLV bedömer dock att det finns en möjlighet att Cosentyx på sikt kan komma att användas enligt hela den godkända indikationen, dvs. där systemisk behandling är indicerad inklusive metotrexat, ciklosporin, acitretin eller PUVA. TLV:s anlitade expert i ärendet gör samma bedömning.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: På gruppnivå bedöms måttlig till svår plackpsoriasis som ett tillstånd av medelhög svårighetsgrad då tillståndet inte kan anses som varken bagatellartat eller livshotande.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
ERASURE ⁹	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Sek ¹⁰ 150 mg (n=245) Sek 300 mg (n=245) Placebo (n=248)	Båda doserna bättre PASI ¹¹ 75, PASI 90, PASI 100 och IGA 0/1 ¹² än placebo v 12 och 52. Bäst effekt med styrkan 300 mg.
FIXTURE	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo Etanecept (Enbrel)	Sek 150 mg (n=327) Sek 300 mg (n=327) Placebo (n=326)	Båda doserna bättre PASI 75, PASI 90, PASI 100 och IGA 0/1 än etanercept v 12 och 52. Bäst effekt

⁹ Langley et al., Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):326-38.

¹⁰ Sek=sekukinumab (Cosentyx).

¹¹ PASI 75, 90 och 100 innebär en minst 75 %, 90 % eller 100 % minskning i PASI från baslinjen.

¹² IGA mod 2011 är en skala med 5 kategorier: 0 = läkt, 1= nästan läkt, 2 = mild, 3 = måttlig eller 4 = svår, som visar läkarens samlade bedömning av allvarlighetsgraden av psoriasis med fokus på induration, erytem (rodnad) och fjällning. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av plackett och ingen till minimal fjällning.

			Etanercept (n=326)	med styrkan 300 mg.
FEATURE ¹³	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Sek 150 mg (n=59) Sek 300 mg (n=59) Placebo (n=59)	Båda doserna bättre PASI ¹⁴ 75, PASI 90, PASI 100 och IGA 0/1 ¹⁵ än placebo v 12. Bäst effekt med styrkan 300 mg.
JUNCTURE ¹⁶	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Sek 150 mg (n=61) Sek 300 mg (n=60) Placebo (n=61)	Båda doserna bättre PASI 75, PASI 90, PASI 100 och IGA 0/1 än placebo v 12 och 52. Bäst effekt med styrkan 300 mg.
CLEAR ¹⁷ (pågående)	Randomiserad och dubbelblind	Ustekinumab (Stelara)	Sek 300 mg (n=337) Uste 45/90 mg (n=339)	Högre frekvens PASI 90 vecka 16 med sekukinumab (79%) jämfört med ustekinumab (58%).

Jämförelser mot placebo och etanercept

Metod

Effekt och säkerhet för Cosentyx 150 mg och 300 mg utvärderades i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, som var kvalificerade för ljusbehandling eller systemisk behandling (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). I studien FIXTURE ingick förutom placebo även jämförelser mot TNF α -hämmaren etanercept.

Studieupplägget var likartad i samtliga studier. Patienterna randomiserades antingen till placebo eller sekunimumab (Cosentyx), 150 mg eller 300 mg, vecka 0, 1, 2 och 3, följt av samma dos varje månad från och med vecka 4. I studien FIXTURE randomiserades även en behandlingsarm till etanercept 50 mg två gånger per vecka i 12 veckor, följt av 50 mg varje vecka.

Studierna FEATURE och JUNCTURE utvärderade resultat endast efter 12 veckor medan utvärdering i studierna ERASURE och FIXTURE gjordes upp till ett år efter studiestart.

¹³ Blauvelt et al., Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):484-93.

¹⁴ PASI 75, 90 och 100 innebär minst 75 %, 90 % eller 100 % minskning i PASI från baslinjen.

¹⁵ IGA mod 2011 är en skala med 5 kategorier: 0 = läkt, 1= nästan läkt, 2 = mild, 3 = måttlig eller 4 = svår, som visar läkarens samlade bedömning av allvarlighetsgraden av psoriasis med fokus på induration, erytem och fjällning. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av placket och ingen till minimal fokal fjällning.

¹⁶ Paul et al., Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Sep 22.

¹⁷ Thaci et al., Secukinumab Is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin of Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results From the CLEAR Study. Presenterad på American Academy of Dermatology Congress, San Francisco, USA, 20-24 March 2015. Antagen för publicering i *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)*.

Av de patienter som deltog i de placebokontrollerade studierna var 79 procent behandlings-naiva för biologiska läkemedel, 45 procent hade sviktat på icke-biologisk behandling och 8 procent hade sviktat på biologisk. Cirka 15 till 25 procent av patienterna i fas III-studierna hade psoriasisartrit (PsA) vid studiestart.

Resultat

I tabell 3 sammanfattas resultaten för de ko-primära effektmåtten (PASI 75 och IGA 0/1) och sekundära effektmått vecka 12.

Tabell 3 Resultatsammanställning vecka 12 från studierna ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE. Andel patienter (%) med PASI 75, 90, 100 samt IGA 0/1 och DLQI 0/1

	Sek 150 mg	Sek 300 mg	Placebo	Etanercept
PASI 75¹⁸				
ERASURE	71,6*	81,6*	4,5	
FIXTURE	67,0*	77,1*	4,9	44,0
FEATURE	69,5*	75,9*	0,0	
JUNCTURE	71,7*	86,7*	3,3	
<i>Poolad</i>	69,2*	79,4* [§]	4,2	44,0
PASI 90				
ERASURE	39,1*	59,2*	1,2	
FIXTURE	41,9*	54,2*	1,5	20,7
FEATURE	45,8*	60,3*	0,0	
JUNCTURE	40,0*	55,0*	0,0	
<i>Poolad</i>	41,1*	56,6* [§]	1,2	20,7
PASI 100				
ERASURE	12,8*	28,6*	0,8	
FIXTURE	14,4*	24,1*	0,0	4,3
FEATURE	8,5	43,1*	0,0	
JUNCTURE	16,7*	26,7*	0,0	
<i>Poolad</i>	13,5*	27,6* [§]	0,3	4,3
IGA 0/1¹⁹				
ERASURE	51,2*	65,3*	2,4	
FIXTURE	51,1*	62,5*	2,8	27,2
FEATURE	52,5*	69,0*	0,0	
JUNCTURE	53,3*	73,3*	0,0	
<i>Poolad</i>	51,4*	65,0* [§]	2,2	27,2
DLQI 0/1²⁰				
ERASURE	46,1*	58,8*	10,3	
FIXTURE	50,6*	56,7*	6,6	34,5
FEATURE	54,4*	54,7*	7,4	
JUNCTURE	59,3*	74,6*	15,3	
<i>Poolad</i>	50,1*	58,8*	8,7	34,5

*Statistiskt signifikant (minst p<0,05) jämfört med placebo och etanercept

[§]Statistiskt signifikant skillnad mellan 300 mg och 150 mg

¹⁸ PASI 75, 90 och 100 innebär en minst 75 %, 90 % eller 100 % minskning i PASI från baslinjen.

¹⁹ Framgångsrik behandling med svaren "läkt" (0) eller "nästan läkt" (1) innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av plackett och ingen till minimal fjällning.

²⁰ DLQI skalan går mellan 0 till 30. Lägre poäng indikerar lägre inverkan på patientens livskvalitet och högre poäng en högre påverkan på patientens livskvalitet.

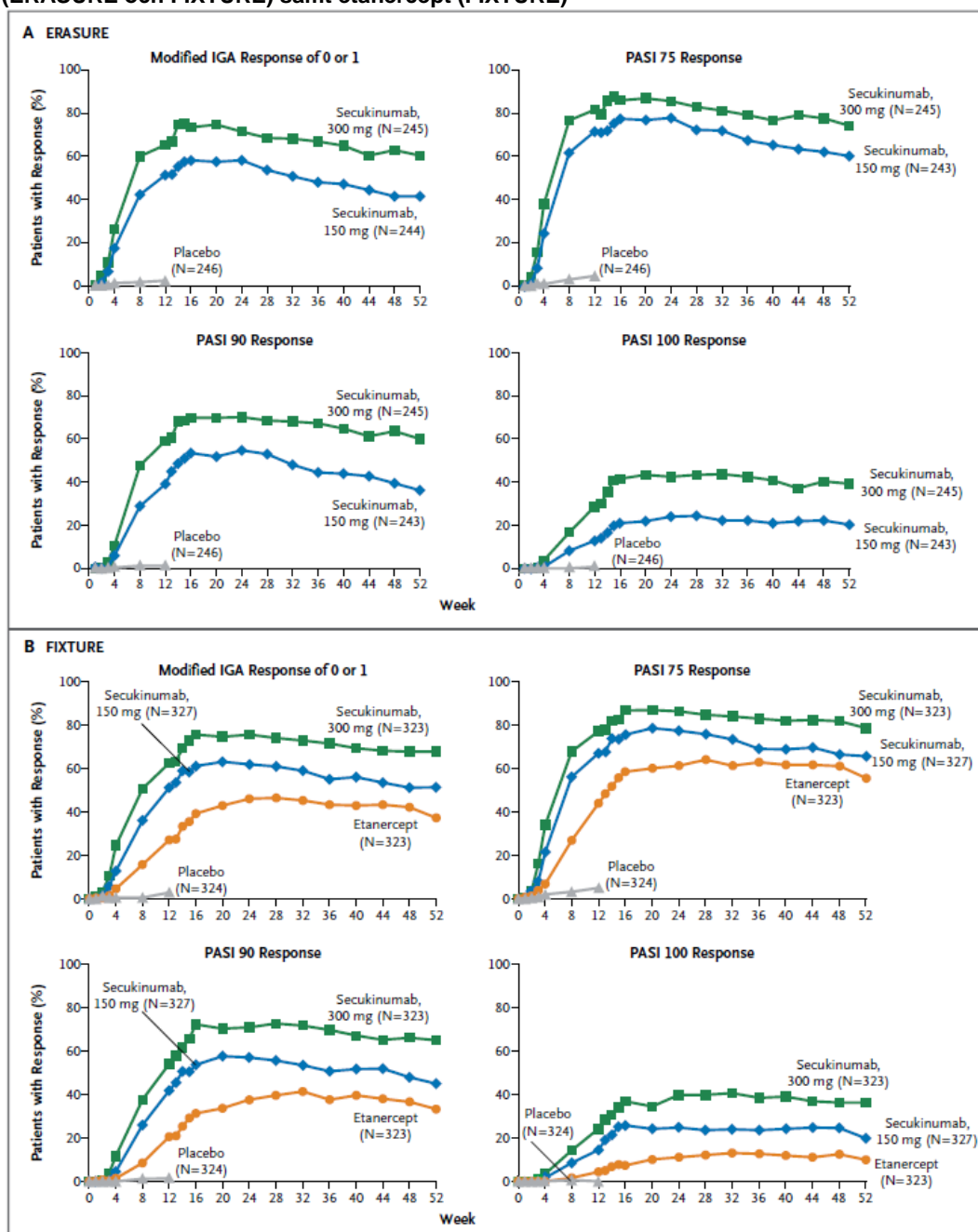
Sekukinumab visade en statistiskt signifikant skillnad mot både placebo och etanercept vid 12 veckor vad gäller både de primära och sekundära effektmåtten.

Resultaten mellan studierna var relativt homogena. Styrkan 300 mg sekukinumab visade på en bättre effekt jämfört med styrkan 150 mg i den poolade analysen.

Sekukinumab visade ingen skillnad i effekt hos patienter som var behandlingsnaiva för systemiska och biologiska läkemedel liksom hos patienter som exponerats för biologiska/TNF α -hämmande läkemedel och patienter som sviktat på behandling med biologiska/TNF α -hämmande läkemedel. Hos patienter med samtidig psoriasisartrit vid studiestart, var förbättring i PASI 75 jämförbar med den totala populationen med plackpsoriasis.

I studierna ERASURE och FIXTURE redovisas även data vid 52 veckor. I Figur 3 sammanfattas effektdata från dessa studier.

Figur 3 Effektdata PASI 75, 90, 100 och IGA 0/1 upp till 52 veckor för sekukinumab och placebo (ERASURE och FIXTURE) samt etanercept (FIXTURE)



Sekukinumab visade liknande effekt i ERASURE och FIXTURE-studierna. Jämfört med etanercept sågs en statistiskt signifikant snabbare och bättre effekt med sekukinumab på samtliga effektmått under ett års behandling.

Jämförelse mot ustekinumab (Stelara)

Metod

En 52-veckors, dubbelblindad multicenter studie pågår där sekukinumab 300 mg jämförs med ustekinumab 45 respektive 90 mg²¹. Primärt effektmått i studien är att visa superioritet²²

²¹ Ustekinumab (Stelara) doseras med dosen 90 mg till patienter med en kroppsvikt över 100 kg.

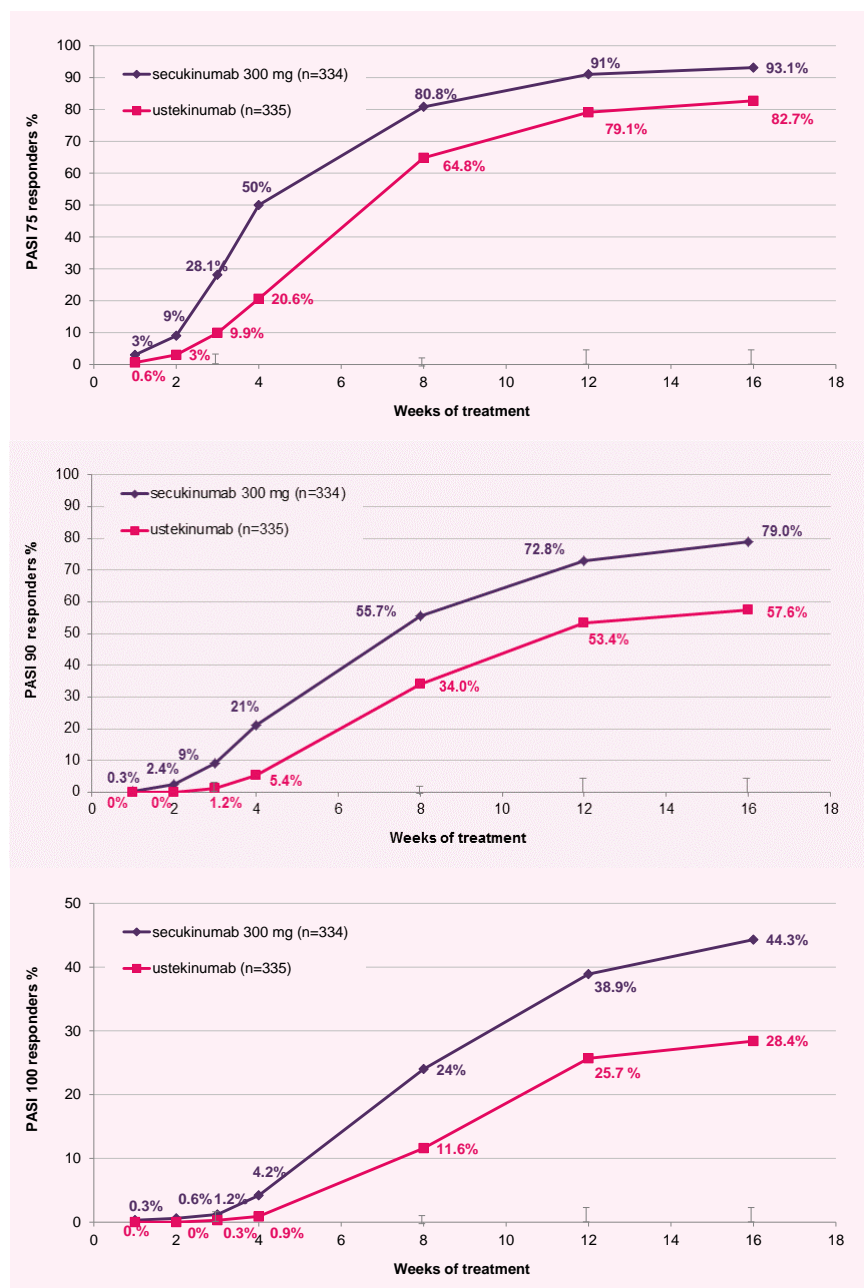
med sekukinumab 300 mg (n= 337) jämfört med ustekinumab (n=339) vad gäller andelen patienter med PASI 90 vecka 16.

Cirka 60 procent av patienterna har tidigare misslyckats med icke biologisk systemisk behandling och cirka 10 procent har misslyckats med biologisk behandling (14 procent har tidigare behandlats med biologisk behandling).

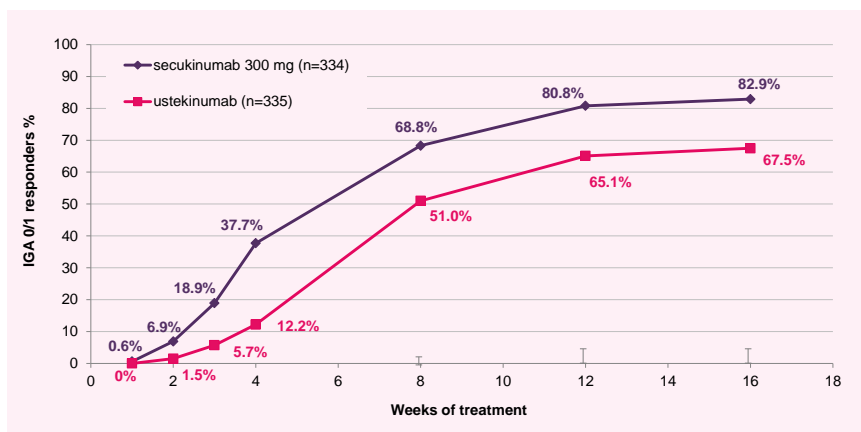
Resultat

I Figur 4 sammanfattas data från studien.

Figur 4 Andel patienter (%) med PASI75, 90, 100 samt IGA 0/1 vecka 16



²² Superiority (överlägsenhet) innebär att studien är planerad för att visa att en behandling är mer effektiv än en annan behandling.



Primärt effektmått i studien uppnåddes vecka 16 ($p < 0,0001$) med 79 % av patienterna med sekukinumab och 57,6 % av patienterna med ustekinumab med PASI 90.

Även vad gäller PASI 75 och PASI 100 var skillnaderna statistiskt signifikanta vecka 16. Liknande andel patienter som nådde PASI 75 med ustekinumab (83 %) nådde PASI 90 med sekukinumab (79 %).

Sekukinumab visade även en kortare tid till effekt med statistiskt signifikanta skillnader i PASI75, 90 och 100 vecka 2, 3 och 4.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

En högre andel infektioner rapporterades med sekukinumab 300 mg (29,4 %) jämfört med placebo (16,2 %) under de 12 första veckorna i ERASURE-studien. De vanligaste oönskade händelserna med sekukinumab vid underhållsbehandling var infektion i näsa-svalg, övre luftvägsinfektion, och huvudvärk.

I FIXTURE-studien sågs liknande frekvens av biverkningar mellan sekukinumab och etanercept. De vanligaste oönskade händelserna med sekukinumab var infektion i svalget, huvudvärk och diarré. Andelen patienter som hade infektioner under induktionsfasen (fram till vecka 12) var 26,7 procent med sekukinumab 300 mg, 24,5 procent med etanercept och 19,3 procent med placebo. Candida infektioner (mild till måttlig) var mer vanlig med sekukinumab 300 mg (4,7 procent) under hela behandlingsperioden jämfört med etanercept. Hudreaktioner vid injektionsstället var mer frekvent med etanercept (11,1 procent) jämfört med sekukinumab (0,7 procent).

Mindre än 1 procent av patienterna behandlade med sekukinumab utvecklade antikroppar mot sekukinumab vid upp till 52 veckors behandling. Ungefär hälften av de antikroppar mot sekukinumab som uppstod under behandling var neutraliserande, men associerades inte med minskad effekt eller farmakokinetiska avvikelser.

TLV:s bedömning: Sekukinumab har i randomiserade, placebokontrollerade och i två aktivt jämförande studier visat på en signifikant större effekt på PASI 75, 90 och 100 samt IGA 0/1 jämfört med placebo, etanercept (Enbrel) och ustekinumab (Stelara). Jämförelsen mot etanercept är publicerad medan jämförelsen mot ustekinumab idagsläget endast finns som abstrakt. Data med jämförelse mot ustekinumab ingick inte heller i det material som skickades in till EMA inför marknads godkännandet.

EMA bedömer att superiority med sekukinumab 300 mg är visad jämfört med både placebo och etanercept vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Studiepopulationen

inkluderade både naiva patienter för systemisk behandling liksom patienter som tidigare provat systemisk behandling inklusive biologisk behandling. EMA anser att effekten med sekukinumab i studierna är *mycket* kliniskt relevanta med ett snabbt behandlingssvar och med en god ihållande effekt. EMA godkände därför Cosentyx för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis till de patienter som behöver systemisk terapi (utan att sätta indikationen till efter traditionell systemisk behandling). TLV gör samma bedömning som EMA att effektfördelar med Cosentyx är visad jämfört med både placebo och etanercept.

TLV bedömer att osäkerheten i jämförelser mot placebo samt etanercept (dock endast en studie mot TNF α -hämmare) är relativt låg. Vad gäller effekttjämförelser mot ustekinumab så har presenterade data vid tidpunkten 16 veckor enligt företaget blivit accepterade för publikation. TLV bedömer att den jämförelsen har en relativt låg osäkerhet. Dock saknas jämförande data vid längre tids användning.

De vanligaste oönskade händelserna som rapporterats med sekukinumab har varit infektion i näsa-svalg, övre luftvägsinfektion och huvudvärk.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har gjort en indirekt jämförelse i form av en MTC (mixed treatment comparison) där effekten av sekukinumab (Cosentyx) jämförts med bl.a. adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) och ustekinumab (Stelara).

Analysen bygger på sammanlagt 33 studier, och placebo används som gemensam jämförelse.

Primärt analyseras PASI 50 vecka 4, PASI 75 och PASI 90 vecka 12 och 16. I tabell 4 och 5 redovisas resultat på PASI 75 och PASI 90.

Tabell 4 Effekttjämförelser i PASI 75 och 90, vecka 12 mellan sekukinumab (Cosentyx) jämfört med placebo och övriga biologiska behandlingar



✓ = Signifikant bättre (95% KI > 1); — = Ingen skillnad (95% KI innehåller 1); * = Signifikant sämre (95% KI < 1); KI = Konfidensintervall; NA = Jämförelse mot sig själv; PASI 75 = \geq 50% förbättring (dvs. minskning) i PASI; PASI 90 = \geq 90% förbättring (dvs. minskning) i PASI

^aAdalimumab 80 mg vecka 0, följt av 40 mg varannan vecka.

Ingen signifikant skillnad i effekt på PASI 75 vecka 12 sågs mellan sekukinumab 300 mg och adalimumab eller infliximab.

Ingen signifikant skillnad i effekt på PASI 90 vecka 12 sågs mellan sekukinumab 300 mg och infliximab eller ustekinumab 90 mg. Skillnaden var statistiskt signifikant i den direkta jämförelsen mellan sekukinumab 300 mg och ustekinumab (se avsnitt 1.4.1).

Tabell 5 Effektjämförelser i PASI 75 och 90, vecka 16 mellan sekukinumab (Cosentyx) jämfört med placebo och övriga biologiska behandlingar



✓ = Signifikant bättre (95% KI > 1); — = Ingen skillnad (95% KI innehåller 1); ✖ = Signifikant sämre (95% KI < 1); KI = Konfidensintervall; NA = Jämförelse mot sig själv; PASI 75 = ≥ 50% förbättring (dvs. minskning) i PASI; PASI 90 = ≥ 90% förbättring (dvs. minskning) i PASI

^aAdalimumab 80 mg vecka 0, följt av 40 mg varannan vecka.

Ingen signifikant skillnad i effekt på PASI 75 vecka 16 sågs mellan sekukinumab 300 mg och infliximab.

Ingen signifikant skillnad i effekt på PASI 90 vecka 16 sågs mellan sekukinumab 300 mg och infliximab eller ustekinumab 90 mg (dock mot ustekinumab 45 mg). Skillnaden var statistiskt signifikant i den direkta jämförelsen mellan sekukinumab 300 mg och ustekinumab (bägge doserna, se avsnitt 1.4.1).

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

Eftersom det är viktigt att den substans som ska utvärderas jämförs med rätt jämförelsealternativ måste man ibland utgå från de mer osäkra data som erhålls vid en nätverksanalys. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på om de inkluderade studierna t ex kan ha olika studiedesigner, olika studiepopulationer, olika effektmått och olika ”mognad” på data som presenteras.

Utifrån den indirekta jämförelsen förefaller sekukinumab 300 mg (Cosentyx) mer effektiv än etanercept, adalimumab och ustekinumab vad gäller PASI 75 och 90 vecka 16. Effektfördel mot etanercept visades även i en direkt jämförande studie. Även var skillnaden statistiskt signifikant till fördel för sekukinumab mot ustekinumab i den direkt jämförande CLEAR-studien (se avsnitt 1.4.1).

Genomgående i de indirekta jämförelserna sågs ingen statistiskt signifikant skillnad mellan sekukinumab 300 mg och infliximab i effektmåtten PASI 75 eller 90 vare sig vecka 12 eller 16. TLV har därför bett företaget att även inkludera en jämförelse mot infliximab i den hälsoekonomiska analysen (se avsnitt 2).

2 Hälsoekonomi

Företagets hälsoekonomiska grundanalys är en kostnadsminimeringsanalys över en tidshorisont på upp till 10 år. I grundscenariot jämförs Cosentyx mot Stelara men analyser har även gjorts mot Enbrel, Humira, Remicade och Remsima. I känslighetsanalyser har företaget gjort en förenklad kostnadsnyttoanalys för att få fram en kostnad per QALY jämfört de olika jämförelsealternativen.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Företaget har använt sig av effektmåttet PASI vid beräkning av nyttan av Cosentyx både vid livskvalitet och produktionsförlust. Detta effektmått är hämtat från företagets egna studier och publicerad litteratur. Effektmåttet är inte med som ett direkt mått utan används som en indirekt påverkan på livskvaliteten och de indirekta kostnaderna.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets känslighetsanalys har de gjort en kostnadsnyttoanalys där de använt sig av nyttovikter från företagets studier för Stelara och Enbrel medan jämförelsen med Humira har nyttovikterna tagits från publicerad litteratur. Nyttovikterna är poolade genom resultat från EQ-5D formulären och indelade efter PASI kategorierna.

PSAI kategori	Nyttovikter
PASI <50	0,753
PASI 50-74	0,838
PASI 75-89	0,868
PASI 90-99	0,907
PASI 100	0,907

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlen

Kostnaden för Cosentyx är 11 567 kronor per förpackning och dos. Första månaden behöver patienten behandlas en gång i veckan för att därefter behandlas en gång per månad. Total blir det 15 behandlingar första året och 12 behandlingar nästkommande år. Läkemedelskostnaden blir då 173 505 kronor för första året och nästkommande år 138 804 kronor.

Kostnaden för Stelara är 33 010 kronor per förpackning och behandling, men administreras 5 gånger första året och med 4,33 doser de övriga åren. Läkemedelskostnaden blir 165 050 kronor första året och 143 043 kronor nästkommande år.

Enbrel kostar 2 607 kronor per dos och behöver flera behandlingar i månaden. Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per veckan. Företaget räknat på två olika scenarion. I ena scenariot får patienten dubbla doser de första tre månaderna och där efter rekommenderad dos. det andra scenariot får patienten rekommenderad dos hela året. Resultatet blir för första året 166 538 kronor med 64 doser och 135 538 kronor med 52 doser. Det nästkommande I år behandlas alla patienten med 52 doser och då blir kostnaden 135 538 kronor.

Humira kostar 5 223 kronor per dos och patienten behandlas 26 gånger på 52 veckor. Totala läkemedelskostnaden blir 146 230 kronor första året och 135 785 kronor nästkommande år.

Remicade kostar 21 465 kronor per dos vid en dosering av 425 mg. Första året blir kostnaden för läkemedel 171 723 kronor och näst kommande år beräknas läkemedelskostnaden för Remicade bli 139 525 kronor.

Remsima kostar 3 358 kronor per dos baserat på 425 mg per dos vilket ger en årskostnad på 114 172 kronor första året och därefter 92 765 kronor åren efter.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Monitoreringskostnader är med i beräkningarna. Antal besök har antagits vara samma för Cosentyx som alla jämförelsealternativ förutom Remicade och Remsima. Det som skiljer dessa två läkemedel med de övriga är att de måste administreras intravenöst åtta gånger första året där efter 7 gånger per år, vilket ger en ökad behandlingskostnad jämfört med Cosentyx. Alla monitoreringskostnader är hämtade från Regionala priser och ersättningar för södra sjukhusregionen (2014).

2.2.3 Övriga direkta kostnader

I kostnadsjämförelse med Remicade och Remsima har kostnad för svåra biverkningar tagits med i beräkningen. Detta är på grund av att Remicade och Remsima har svårare biverkningar än de andra behandlingsalternativen i form av infusionsreaktioner och maligniteter. I de andra analyserna antas att effekten av biverkningar är likvärdig och har därför inte tagits med.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har tagit med indirekta kostnader så som produktionsbortfall. Produktionsförlusten är indelad i tre kategorier inom psoriasisområdet som är kopplat till svårighetsgraden (PASI). De indirekta kostnaderna återspeglar den förbättrade effekten av Cosentyx i jämförelse med de olika jämförelselalternativen.

PASI kategori	Kostnad	Källa
PASI <50	57 528	Knight et al. (2012)
PASI 50-74	18 225	Knight et al. (2012)
PASI ≥75	6 432	Knight et al. (2012)

TLV:s bedömning: Priser och kostnader är relevanta. Dock bör beaktas att priset för Enbrel kommer att minska den 1 juni med 7,5 % vilket påverkar resultatet i analysen mellan Cosentyx och Enbrel. TLV har gjort en egen beräkning på detta scenario, se under rubrik 3.2 TLV:s grundscenario

3 Resultat

3.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario med kostnadsminimeringsanalysen visar att den totala läkemedelskostnaden för Cosentyx och Stelara under det första året är 173,505 kronor och 165,050 kronor, respektive. De högre kostnaderna för Cosentyx beror på mer frekventa laddningsdoser under år ett. Den årliga läkemedelskostnaden från år två är lägre för Cosentyx jämfört med Stelara (138,804 och 143,032). Detta innebär att Cosentyx är en kostnadsneutral behandling vid år tre och kostnadsbesparande därefter. När hänsyn tas till de indirekta kostnaderna så blir Cosentyx kostnadsbesparande redan vid år två. Se bilaga 3 för alla tabeller och analyser.

3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Kostnadsminimeringsanalys med andra jämförelsealternativ

En kostnadsjämförelse har gjorts mellan Cosentyx och Enbrel samt Humira. Den totala läkemedelskostnaden är något högre för Cosentyx jämfört med både Enbrel och Humira men skillnaderna i effekt leder till lägre indirekta kostnader för patienter som behandlas med Cosentyx vilket därmed kompenserar de högre läkemedelskostnaderna.

Kostnadsnyttoanalys

En förenklad jämförelse av QALY effekterna visar att Cosentyx är dyrare på kort sikt, dock är skillnaden i ökade kostnader små i förhållande till den effektfördel som ges med behandling av Cosentyx. Kostnaden per vunnen QALY var lägre än 333 000 kronor för alla jämförelser med tidshorisonter på två år och uppåt.

I analysen där Cosentyx jämförs med Stelara beräknas kostnaden per QALY vara cirka 358 000 kronor det första året och därefter är Cosentyx dominant, det vill säga kostnadsbesparande. I jämförelse med 64 doser av Enbrel första året är Cosentyx kostnadsbesparande redan första året. När patienten antas använda 52 doser per år av Enbrel är kostnaden per QALY cirka 800 000 kronor första året för att med åren minska och bli kostnadsbesparande det sjunde året. I analysen där Cosentyx jämförs med Humira blir kostnaden per QALY cirka 650 000 kronor det första året och även här bli kostnadsbesparande det sjunde året. Det har inte gjorts någon analys för att beräkna kostnaden per QALY mellan Cosentyx och Remicade/Remsima.

3.2 TLV:s grundscenario

TLV anser att företagets kostnadsminimeringsanalys där de jämför Cosentyx med Stelara samt analyserna med Enbrel, Humira och Remicade bör användas som grundanalyser. Detta på grund av att TLV gör bedömningen att både TNF α -hämmare och ustekinumab initialt är relevanta jämförelsealternativ till Cosentyx då Cosentyx bedöms kunna användas både i första och andra linjen av biologiska behandlingar.

TLV har gjort en egen beräkning av en kostnadsminskning för Enbrel. Detta eftersom den 1 juni 2015 kommer priset för Enbrel minska med 7,5 %. Läkemedelskostnaden för Enbrel blir då 154 047 kronor för behandling med 64 doser första året och 125 372 kronor per år med 52 doser.

När dessa kostnader används i kostnadsminimeringsanalysen med indirekta kostnader blir Cosentyx kostnadsbesparande år 6 jämfört med Enbrel 64 doser första året och kostnadsbesparande år 8 med 52 doser per år med Enbrel.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget anser att det är svårt att förutse en försäljningsvolym för Cosentyx då flera nya läkemedelsbehandlingar kommer att lanseras de nästkommande åren för patienter med psoriasis. Företaget uppskattar att försäljningen för 2015 kommer vara cirka [REDACTED]. Vid fullskaligförsäljning antar de en försäljning på cirka [REDACTED] kronor.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer utifrån inkommet material att Cosentyx är ett kostnadsbesparande alternativ till både Stelara, Humira och infliximab när patienten behandlas under flera år.

Vid jämförelse mellan Cosentyx och TNF α -hämmarna adalimumab och infliximab antas behandling med Cosentyx vara dyrare på kort sikt men kostnadsbesparande på längre sikt. I jämförelse mot Enbrel är behandling med Cosentyx inte kostnadsbesparande. Analysens osäkerhet är medelhög eftersom det inte finns effektdata med Cosentyx under en längre tids behandling än cirka ett år.

Kostnadsnyttoanalysen visar att Cosentyx är ett kostnadseffektivt alternativ i jämförelse med de olika jämförelsealternativen i ett längre perspektiv. Första året är kostnaden per QALY hög förutom mot Stelara men sjunker mycket till andra behandlingsåret. Ingen av analyserna visar att kostnaden per QALY överstiger 335 000 kronor det andra året. Dock bör kostnadsnyttoanalysen beaktas med försiktighet då den är av en förenklad modell. Det finns antaganden i alla de olika analyserna som är konservativa vilket visar att Cosentyx kan vara mer kostnadsbesparande än vad som framkommit i analyserna.

TLV omprövar för nuvarande subventionsstatus av TNF α -hämmare. Det kan finnas anledning att ompröva subventionsstatus av Cosentyx efter att resultaten av nämnda omprövning publicerats.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE planerar att publicera sin utvärdering av Cosentyx i juli 2015 och SMC i augusti 2015.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett 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 bakgrunds-

analysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Land	Förpackningsstorlek	Valuta	Pub price incl. VAT [local currency]	Pub price incl. VAT [EUR]	Subventionerat

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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 Synpunkter från landstingen

Landstinget Uppsala/Region Örebro har fått ta del av ansökan om subvention för Cosentyx. Landstingen har fått svara på ett antal frågor som TLV har ställt angående ärendet, se landstingens yttranden i sin helhet i bilaga 2.

Sammanfattning av landstingens yttranden:

Landstinget Uppsala/Region Örebro har uppgett att patienter som är aktuella för behandling med Cosentyx är de som inte svarat på TNF α -hämmare, men efter mer klinisk erfarenhet, troligen ett förstahandsval när metotrexat provats. Fördelen är biverkningsprofilen jämfört med TNF α -hämmare.

7 Synpunkter från anlita expert

TLV har ställt ett antal frågor till Åke Svensson.

Cosentyx har indikation för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Därmed skiljer den från övriga biologiska, TNF-a hämmare och Stelara (ustekinumab), som har indikation vid måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar.

a) Även fast Cosentyx (enligt indikation) kommer på samma plats som konventionell systemisk behandling, är det rimligt att förvänta sig att Cosentyx hamnar på samma plats i behandlingen som TNFa-hämmare/Stelara (dvs att dessa är relevanta jämförelsealternativ). Eller ser du att Cosentyx idag skulle komma på samma behandlingslinje som konventionell systemisk behandling?

b) Av TNF-a hämmarna har vi fått info om att de subkutana används mest vid plackpsoriasis. Är det så hos er också? Vilka patienter med plackpsoriasis behandlas intravenöst?

Det finns skäl att se på den formella indikationen för sekukinumab. Såvitt jag förstår det så behöver man ej invänta behandlingssvar på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar. Produkten har en enligt befintligt underlag bra effekt så det skulle kunna vara skäl att sätta in preparatet direkt när patienten kvalificerar för systembehandling. Jag såväl som många andra tror jag vill följa en försiktighetsprincip och invänta mera real life data dvs enligt de register som finns för psoriasisbehandling innan ovan skisserade behandlingsalgoritm kan bli aktuell. Det gäller att bilda sig en uppfattning om såväl effekt som säkerhet under en period. Emellertid är potentialen som jag ser det mycket intressant.

De regionala riktlinjerna för behandling av psoriasis i Region Skåne (se tabell 1, TLV) har överst Humira och Stelara. Att de hamnat där beror på effekt och att medlen hållit effekt under längre period än de jämförbara preparaten.

Bilagor

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

8 § 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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 – klinisk nyttovärdering

Se separat bilaga.

Bilaga 3 Tabeller på kostnadsberäkningar

Tabell 1. Kumulativ kostnad per patient av Cosentyx och Stelara

år	Läkemedelskostna			Indirekta kostnader			Totalkostnad		
	Cosentyx	Stelara	Diff	Cosentyx	Stelara	Diff	Cosentyx	Stelara	Difference
1	173,505	165,05	8,455	████	████	████	████	████	5,469
2	308,145	303,791	4,354	████	████	████	████	████	-1,529
3	438,746	438,370	375	████	████	████	████	████	-8,317
4	565,428	568,912	-3,484	████	████	████	████	████	-14,901
5	688,310	695,538	-7,227	████	████	████	████	████	-21,288
6	807,506	818,364	-10,858	████	████	████	████	████	-27,483
7	923,126	937,506	-14,38	████	████	████	████	████	-33,493
8	1,035,277	1,053,074	-17,797	████	████	████	████	████	-39,322
9	1,144,064	1,165,175	-21,111	████	████	████	████	████	-44,976
10	1,249,587	1,273,912	-24,325	████	████	████	████	████	-50,46

Tabell 2. Kumulativ kostnad per patient av Cosentyx och Enbrel vid antagande om 64 doser första året

År	Läkemedelskostnad			Indirekta kostnader			Totalkostnad		
	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff
1	173,505	166,816	6,689	████	████	████	████	████	-2,109
2	308,145	298,288	9,857	████	████	████	████	████	-7,475
3	438,746	425,816	12,93	████	████	████	████	████	-12,68
4	565,428	549,517	15,911	████	████	████	████	████	-17,73
5	688,310	669,508	18,802	████	████	████	████	████	-22,627
6	807,506	785,899	21,607	████	████	████	████	████	-27,378
7	923,126	898,799	24,327	████	████	████	████	████	-31,986
8	1,035,277	1,008,311	26,966	████	████	████	████	████	-36,456
9	1,144,064	1,114,538	29,526	████	████	████	████	████	-40,791
10	1,249,587	1,217,578	32,009	████	████	████	████	████	-44,997

Tabell 3. Kumulativ kostnad per patient av Cosentyx och Enbrel vid antagande om 52 doser första året

År	Läkemedelskostnad			Indirekta kostnader			Totalkostnad		
	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff
1	173,505	135,538	37,967	■	■	■	■	■	29,169
2	308,145	267,010	41,135	■	■	■	■	■	23,803
3	438,746	394,538	44,208	■	■	■	■	■	18,598
4	565,428	518,239	47,189	■	■	■	■	■	13,548
5	688,310	638,230	50,08	■	■	■	■	■	8,651
6	807,506	754,621	52,885	■	■	■	■	■	3,9
7	923,126	867,521	55,605	■	■	■	■	■	-708
8	1,035,277	977,033	58,244	■	■	■	■	■	-5,178
9	1,144,064	1,083,260	60,804	■	■	■	■	■	-9,513
10	1,249,587	1,186,300	63,287	■	■	■	■	■	-13,719

Tabell 4. Kumulativ kostnad per patient av Cosentyx och Humira

År	Läkemedelskostnad			Indirekta kostnader			Totalkostnad		
	Cosentyx	Humira	Diff	Cosentyx	Humira	Diff	Cosentyx	Humira	Diff
1	173,505	146,230	27,275	■	■	■	■	■	20,004
2	308,145	277,941	30,203	■	■	■	■	■	15,880
3	438,746	405,702	33,044	■	■	■	■	■	11,879
4	565,428	529,629	35,799	■	■	■	■	■	7,998
5	688,310	649,838	38,472	■	■	■	■	■	4,234
6	807,506	766,442	41,065	■	■	■	■	■	582
7	923,126	879,547	43,579	■	■	■	■	■	-2,959
8	1,035,277	989,259	46,019	■	■	■	■	■	-6,395
9	1,144,064	1,095,679	48,385	■	■	■	■	■	-9,727
10	1,249,587	1,198,907	50,680	■	■	■	■	■	-12,960

Tabell 5. Kumulativ kostnad per patient av Cosentyx och Remicade

Year	Läkmedelskostnad		Monitoreringskostnader		Indirekta kostnader		SAEs		Totala kostnader		Diff
	Cosentyx	Remicade	Cosentyx	Remicade	Cosentyx	Remicade	Cosentyx	Remicade	Cosentyx	Remicade	
1	173 505	171 720	6 288	92 281	█	█	█	7 653	█	█	-105 900
2	308 145	307 057	12 387	181 793	█	█	█	15 077	█	█	-211 051
3	438 746	438 334	18 304	268 619	█	█	█	22 278	█	█	-313 048
4	565 428	565 672	24 043	352 841	█	█	█	29 262	█	█	-411 985
5	688 310	689 190	29 609	434 536	█	█	█	36 038	█	█	-507 954
6	807 506	809 003	35 009	513 781	█	█	█	42 610	█	█	-601 043
7	923 126	925 221	40 247	590 648	█	█	█	48 985	█	█	-691 340
8	1 035 277	1 037 953	45 327	665 209	█	█	█	55 168	█	█	-778 929
9	1 144 064	1 147 303	50 256	737 533	█	█	█	61 166	█	█	-863 889
10	1 249 587	1 253 372	55 036	807 688	█	█	█	66 984	█	█	-946 301

Kostnadnyttoanalyser

Tabell 6. kostnad per QALY för Cosentyx jämfört med Stelara

År	Totalkostnad			QALY:s			Kostnad/ QALY
	Cosentyx	Stelara	Diff	Cosentyx	Stelara	Diff	
1	█	█	5,469	█	█	█	357 820
2	█	█	-1,529	█	█	█	Dominant
3	█	█	-8,317	█	█	█	Dominant
4	█	█	-14,901	█	█	█	Dominant
5	█	█	-21,288	█	█	█	Dominant
6	█	█	-27,483	█	█	█	Dominant
7	█	█	-33,493	█	█	█	Dominant
8	█	█	-39,322	█	█	█	Dominant
9	█	█	-44,976	█	█	█	Dominant
10	█	█	-50,460	█	█	█	Dominant

Tabell 7. Kostnad per QALY för Cosentyx jämfört med Enbrel 64 doser första året.

År	Totalkostnad			QALY			Kostnad/QALY
	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff	
1			-2,109				Cost-saving
2			-7,475				Cost-saving
3			-12,680				Cost-saving
4			-17,730				Cost-saving
5			-22,627				Cost-saving

Tabell 8. Kostnad per QALY för Cosentyx jämfört med Enbrel 52 doser första året

År							Kostnad/QALY
	Cosentyx	Enbrel	Diff	Cosentyx	Enbrel	Diff	
1			29,169				802,380
2			23,803				332,369
3			18,598				175,747
4			13,548				97,472
5			8,651				50,537
6			3,900				19,270
7			-708				Cost-saving
8			-5,178				Cost-saving
9			-9,513				Cost-saving
10			-13,719				Cost-saving

Tabell 9. Kostnad per QALY för Cosentyx jämfört med Humira

År	Totalkostnad			QALY			Kostnad/ QALY
	Cosentyx	Humira	Diff	Cosentyx	Humira	Diff	
1			20,004				653,173
2			15,880				263,198
3			11,879				133,247
4			7,998				68,301
5			4,234				29,358
6			582				3,416
7			-2,959				Cost-saving
8			-6,395				Cost-saving
9			-9,727				Cost-saving
10			-12,960				Cost-saving