

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Olumiant (baricitinib)

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med svår atopisk dermatit som är kandidater till systemisk terapi och där otillräcklig effekt har uppnåtts med konventionella topikala eller systemiska behandlingar, eller där dessa inte tolereras eller är kontraindicerade.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Översikt

Produkten	
Varumärke	Olumiant
Aktiv substans	Baricitinib
ATC-kod	Lo4AA37
Beredningsform	Tablett
Företag	Eli Lilly
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-05-10
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Måttlig till svår atopisk dermatit. Begränsad patientpopulation: Svår atopisk dermatit
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Dupixent
Antal patienter i Sverige	Ca 100 000 med måttlig till svår atopisk dermatit. Cirka 2 000 med svår atopisk dermatit
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[—————]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 160 MSEK (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Olumiant 2 mg	2 mg	28 tabletter	7770,63	7 972,29
Olumiant 2 mg	2 mg	98 tabletter	27 205,15	27 795,50
Olumiant 4 mg	4 mg	28 tabletter	7770,63	7 972,29
Olumiant 4 mg	4 mg	98 tabletter	27 205,15	27 795,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

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

Diarienummer: 3411/2020

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall med Begränsning

Begränsningstext

Subventioneras endast vid svår atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkorstext

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

- Atopisk dermatit är en kronisk, inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr, röd och kliande hud.
- Olumiant är en selektiv och reversibel Januskinas (JAK) 1–2 hämmare avsedd för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.
- Företaget har endast ansökt om subvention för vuxna patienter med svår atopisk dermatit som är kandidater till systemisk terapi och där otillräcklig effekt har uppnåtts med konventionella topikala eller systemiska behandlingar, eller där dessa inte tolereras eller är kontraindicerade.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och fritidsaktiviteter för den som drabbas.
- TLV bedömer liksom företaget att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant. Läkemedlen kommer in på samma steg i behandlingstrappan och är avsedda för behandling av samma patientpopulation.
- I studien BREEZE-AD4 ingick patienter med måttlig till svår atopisk dermatit med tidigare behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för ciklosporin. En statistiskt signifikant större andel patienter som behandlats med baricitinib 4 mg (31,5 procent) än placebo (17,25 procent) uppnådde det primära effektmåttet, att få en minst 75-procentig förbättring av symtomen mätt på Eczema Area and Severity Index-skalan, EASI-75.
- Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse, i form av en Bucheranalys mot dupilumab (Dupixent). För patientgruppen ansökan avser, visade analysen att baricitinib har en något sämre behandlingseffekt än dupilumab.
- Ansökt pris för Olumiant är 27 795,50 kronor (AUP) för 98 tabletter (2 mg och 4 mg baricitinib), vilket motsvarar 98 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år uppgår till 103 524 kronor till ansökt AUP.
- Det finns sedan tidigare en sidoöverenskommelse mellan företaget som marknadsför Olumiant och regionerna om återbäring. Företaget har dock valt att räkna på AUP i sina analyser, vilket även TLV gör i sitt grundscenario. I känslighetsanalyser redovisas hur resultaten påverkas om analysen i stället utgår från kostnad efter återbäring för Olumiant.
- Dupixent ingår i förmånerna sedan 2018 för indikationen atopisk dermatit. TLV bedömde då att kostnaden för Dupixent var rimlig till ansökt AUP. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Dupixent tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1733/2019. Eftersom fastställt AUP för Dupixent bedömdes som rimligt vid beslutstillfället baseras analyserna på fastställt AUP för Dupixent.
- I företagets hälsoekonomiska analyser, där Olumiant jämförs mot Dupixent, visar resultatet en omvänd ICER där kostnaden för Olumiant är lägre men med sämre effekt. Företagets analyser baseras på fastställt AUP för båda behandlingarna.

- En omvänd ICER representerar en kostnad per vunnet QALY för Dupixent jämfört med Olumiant, där en högre ICER är till Olumiant's fördel. I en utvärdering med en omvänd ICER konstaterar TLV således att en kostnad per vunnet QALY är rimlig om den ligger *över* kostnaden TLV bedömt som rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad, snarare än *under* den.
- TLV:s uppskattning blir en omvänd ICER på cirka 810 000 kronor per vunnet QALY. Olumiant visar en sämre effekt (0,43 QALYs) fast för en lägre kostnad (346 562 kronor), jämfört med Dupixent.
- Vid samtliga känslighetsanalyser mot Dupixent ligger kostnaden per vunnet QALY på en nivå som är rimlig för läkemedel vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.
- TLV bedömer osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten som höga. Osäkerheten ligger främst i att den relativa effekten baseras på en indirekt jämförelse, extrapolering av effekter bortom den tid då data från de kliniska studierna finns att tillgå, samt i inkludering av patienter med måttlig och svår AD.
- TLV gör bedömningen att osäkerheterna i hälsoekonomiska modellen kan accepteras i förhållande till marginalen som kvarstår i hälsoekonomiska resultaten.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Atopisk dermatit	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	16
3.1	Effektmått	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s grundscenario	25
4.3	Budgetpåverkan.....	27
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	28
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	28
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	28
6	Regler och praxis.....	29
6.1	Den etiska plattformen	29
6.2	Författningstext m.m.	29
7	Sammanvägning.....	30
8	Referenser.....	32
	Bilagor	34
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	34

1 Bakgrund

Olumiant godkändes i februari 2017 av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA för behandling av reumatoid artrit och ingår sedan 2017-04-21 i läkemedelsförmånen med begränsning, dnr 0480/2017. Enligt begränsningstexten subventioneras Olumiant endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1582/2017. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Olumiant inom läkemedelsförmånerna och innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Olumiant till regionerna. Nuvarande sidoöverenskommelse gäller till och med den 30 september 2022 med möjlighet till förlängning i upp till 12 månader.

I oktober 2020 godkändes Olumiant för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling. Nuvarande subventionsansökan avser patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar.

Dupixent ingår sedan mars 2018 i läkemedelsförmånerna, dnr 3413/2017 med följande begränsningstext: Subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ. TLV bedömde då att kostnaden för Dupixent var rimlig till ansökt AUP. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Dupixent tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1733/2019.

2 Medicinskt underlag

2.1 Atopisk dermatit

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [1].

Atopisk dermatit (AD) är en kronisk, inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr, röd och kliande hud. En defekt hudbarriär och T-cellsmedierad hudinflammation anses vara viktiga faktorer i patogenesen. Barriärfunktionen är försämrad även i till synes normal hud och leder till ökad penetration av irriterande ämnen, mikroorganismer och allergener. Vid AD finns en ökad förekomst av T-hjälparceller typ 2 (Th2-celler) som producerar cytokiner som Interleukin (IL)-4, IL-5 och IL13. Följden blir en inflammatorisk kaskad som involverar många celltyper och inflammatoriska mediatorer.

En mängd faktorer kan verka utlösande eller förvärrande på AD, så kallade förvärrande faktorer. Exempel kan vara svettning, mekanisk retning av huden, födoämnen, pollen, kemisk retning som våtarbete eller tvål. Dessa förvärrande faktorer är individuella.

Ett av de största problemen vid atopisk dermatit är intensiv klåda som leder till rivning vilket i sin tur leder till ytterligare retning av huden och mer klåda. Rivsår som lätt blir infekterade är en följd av detta. Klådan stör ofta nattsömnen vilket kan leda till koncentrationssvårigheter, humörsvängningar och även depression. Patienter med svår atopisk dermatit blir ofta begränsade i sitt yrkesval och val av fritidsaktiviteter på grund av sin känsliga hud, men även på grund av det sociala stigmat av synliga eksem. Sjukskrivningar och även inläggning på sjukhus för behandling är vanligt. Måttlig till svår atopisk dermatit har visats vara kopplad till betydande samsjuklighet både vad gäller andra autoimmuna tillstånd och förstämningssyndrom [1, 2].

Globalt beräknas två till fem procent av alla vuxna ha atopisk dermatit och sjukdomen är vanligare i välmående delar av världen [2]. I en studie på svårighetsgrad av eksem i den svenska populationsstudien BAMSE fann man att 17 procent av tonåringar med eksem hade måttlig svårighetsgrad och 10 procent svår [3]. TLV bedömer det som rimligt att samma fördelning är aktuell hos vuxna, vilket medför att gruppen som stämmer in på Olumiant's indikation uppskattas till runt 100 000 personer [2].

2.2 Läkemedlet

Olumiant innehåller den aktiva substansen baricitinib och läkemedlet godkändes i februari 2017 genom den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA:s centrala procedur. Marknads-godkännandet 2017 avser behandling av reumatoid artrit och i oktober 2020 godkändes Olumiant även för behandling av atopisk dermatit.

Informationen om läkemedlet nedan är hämtad direkt från Olumiant's produktresumé [4].

2.2.1 Indikation

Reumatoid artrit:

Olumiant är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Olumiant kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Atopisk dermatit:

Olumiant är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

Baricitinib är en selektiv och reversibel Januskinas (JAK) 1–2 hämmare. JAK-signalvägen är viktig vid blodkroppsbildningen och i kroppens immunologiska och inflammatoriska reaktioner. JAK hämmare påverkar den intracellulära signaleringen av flera olika signalsubstanser som bedömts viktiga för aktiviteten vid exempelvis reumatoid artrit.

2.2.3 Dosering/administrering

Reumatoid artrit och atopisk dermatit:

Rekommenderad dos av Olumiant är 4 mg en gång dagligen. En dos om 2 mg en gång dagligen är lämpligt för patienter ≥ 75 år och kan vara lämpligt för patienter med kroniska eller recidiverande infektioner i anamnesen. En dos om 2 mg en gång dagligen kan även övervägas till patienter som har uppnått kontinuerlig sjukdomskontroll med 4 mg en gång dagligen och för vilka nedtrappning är lämpligt.

Atopisk dermatit:

Olumiant kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Effekten av Olumiant kan förstärkas om det ges tillsammans med topikala kortikosteroider. Topikala kalcineurinhämmare kan användas men ska reserveras för känsliga områden som ansikte, hals, intertriginösa (hudveck) och genitala områden.

Olumiant är avsedd att vara en kronisk underhållsbehandling men utsättning av behandlingen ska övervägas om patienten inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter åtta veckors behandling.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsriktlinjer finns från Läkemedelsverket [1], dessa publicerades år 2005 och är klassade som inaktuella. De mest aktuella behandlingsriktlinjerna är de europeiska konsensus-baserade riktlinjerna från 2018 [5-7]. Få preparat har indikationen AD och off label-användning av läkemedel är utbrett och rekommenderas även i riktlinjerna. Av de systemiska läkemedlen är det endast ciklosporin som har indikationen atopisk dermatit.

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

Vad gäller systemisk immunsuppressiv behandling är riktlinjen från Läkemedelsverket kortfattad; systemiska glukokortikoider, ciklosporin och azatioprin kan användas för svåra fall, men preparatens biverkningsprofil gör att användningen bör begränsas till svåra terapiresistenta fall. I de europeiska riktlinjerna diskuteras orala kortikosteroider, ciklosporin, mykofenolat mofetil, azatioprin och metotrexat, där orala glukokortikoider endast rekommenderas för en kort kur för att häva ett akut skov och off-label preparaten rekommenderas att användas efter ciklosporinbehandling. I de europeiska riktlinjerna nämns även alitretionin som ett alternativ mot handeksem och att de biologiska läkemedeln omalizumab (Xolair) och rituximab (Mabthera) kan övervägas vid svåra terapiresistenta fall [5-7].

I Sverige är det främst ciklosporin och metotrexat som används för systemisk behandling, azatioprin är inte lika vanligt. Orala kortikosteroider används restriktivt i korta kurer för att häva ett skov. Ännu mer begränsad användning har mykofenolat mofetil, alitretionin och omalizumab.

Sedan riktlinjerna skrevs har dupilumab (Dupixent) blivit godkänd för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar av topikal och systemisk behandling eller där sådan inte är lämplig. Dupilumab kommer in på sista steget i behandlingstrappan och utgör ett behandlingsalternativ för terapiresistenta patienter.

Dupixent ingår sedan mars 2018 i läkemedelsförmånerna, dnr 3413/2017 med följande begränsningstext: Subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant i och med att Dupixent och Olumiant kommer in på samma steg i behandlingstrappan. Valet av Dupixent som relevant jämförelsealternativ stöds av företagets kliniska experter.

TLV:s diskussion

Både Olumiant och Dupixent är godkända för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos patienter som är aktuella för systemisk behandling. Företaget ansöker om subvention endast för patienter med svår atopisk dermatit som inte svarat på konventionell topikal eller systemisk behandling. Den patientpopulationen överensstämmer med Dupixents subventionsbegränsning.

TLV bedömer i likhet med företaget att Olumiant och Dupixent kommer in på samma steg i behandlingstrappan och att läkemedlen är avsedda för behandling av samma patientpopulation.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant. TLV bedömer att läkemedlen kommer in på samma steg i behandlingstrappan och att läkemedlen är avsedda för behandling av samma patientpopulation.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

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

TLV bedömer att svårighetsgraden för måttlig till svår atopisk dermatit är medelhög på grupp-nivå. En del patienter med svår atopisk dermatit har sannolikt en sjukdom med hög svårighetsgrad. Innan Dupixent introducerades saknade patienter som inte blivit hjälpta av konventionell topikal eller systemisk behandling behandlingsalternativ. I och med att Dupixent nu är ett tillgängligt behandlingsalternativ bedömer TLV att svårighetsgraden för svår atopisk dermatit är medelhög.

TLV:s bedömning: Idag finns det behandlingsalternativ för patienter med svår atopisk dermatit och TLV bedömer därmed att svårighetsgraden är medelhög. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter för den som drabbas.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Inom ramen för Olumiant's kliniska program har företaget genomfört två monoterapistudier, BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2 och en studie där patienterna fått baricitinib i kombination med topikala kortikosteroider (TCS), BREEZE-AD7. Dessa fas III studierna är de pivotala studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet av den nya indikationen, atopisk dermatit (Tabell 1).

Företaget genomför en dubbelblind förlängningsstudie, BREEZE-AD3 där patienter som avslutat studierna BREEZE-AD1, -2 eller -7 erbjuds att delta i upp till två år, tabell 1. Studien beräknas avslutas under 2023.

Företaget har även genomfört en studie där patienter med måttlig till svår atopisk dermatit med tidigare behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för oral ciklosporinbehandling inkluderas, BREEZE-AD4. Studien var inte avslutad vid tidpunkten då företaget ansökte om marknadsgodkännande. Studien tillhandahölls dock under utredningsarbetes gång och EMA kallar den en "supportive study". I bedömningsrapporten ingår delar av resultaten från studien men EMA har inte gjort en fullständig granskning av studien [8].

Patientgruppen subventionsansökan avser motsvaras bäst av patientpopulationen i BREEZE-AD4. I studien ges en kombinationsbehandling av baricitinib och TCS. EMA anser att BREEZE-AD4 inkluderar en kliniskt viktig patientpopulation då gruppen återspeglar svårbehandlade patienter i klinisk vardag [8].

BREEZE-AD4 ingår i den indirekta jämförelsen, i form av den Bucheranalys företaget genomfört mot dupilumab (Dupixent). Bucheranalysen ligger till grund för företagets hälsoekonomiska analys. Därmed är BREEZE-AD4 och Bucheranalysen de studier som huvudsakligen beskrivs i underlaget.

Företaget har genomfört ytterligare två randomiserade fas III studier, BREEZE-AD5 och BREEZE-AD6. Studierna har endast genomförts i USA och är inte del av underlaget för marknads-godkännandet i Europa eller av den här subventionsansökan. Studierna diskuteras inte i underlaget.

Tabell 1 Sammanfattning av företagets fas III studier genomförda i Europa och resten av världen.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population*	Primärt utfallsmått	Utfall
BREEZE-AD1 JAHL [9]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter fas-III studie 16 veckor med förlängning upp till två år i BREEZE-AD3. Monoterapi	Placebo	Vuxna med måttlig till svår AD. N=624 Placebo: 249 ^a BARI 1 mg/dag: 127 BARI 2 mg/dag: 123 BARI 4 mg/dag: 125	Andel som uppnått ^b IGA 0 eller 1 med minst 2-stegs förbättring vecka 16.	Baricitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
BREEZE-AD2 JAHM [10]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter fas-III studie 16 veckor med förlängning upp till två år i BREEZE-AD3. Monoterapi	Placebo	Vuxna med måttlig till svår AD. N=615 Placebo: 224 BARI 1 mg/dag: 125 BARI 2 mg/dag: 123 BARI 4 mg/dag: 123	Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2-stegs förbättring vecka 16.	Baricitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
BREEZE- AD3 JAHN [11]	Dubbelblind, multicenter fas-III studie 104 veckor	Två doser av BARI jämförs.	Vuxna med måttlig till svår AD som avslutat BREEZE-AD1, -2 eller -7. N=1425 Patienterna får 2 mg/dag eller 4 mg/dag BARI.	Andel som uppnått IGA 0 eller 1 utvärderat vecka 16, 36 och 52.	Studien pågår fortfarande.
BREEZE-AD4 JAIN [12]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter fas-III studie 52 veckor Kombinationsbehandling med ^c TCS.	Placebo	Vuxna med måttlig till svår AD som är intoleranta mot eller inte svarat på behandling med ciklosporin. N=463 Placebo+ TCS: 93 BARI 1 mg/dag+ TCS: 93 BARI 2 mg/dag+ TCS :185 BARI 4 mg /dag + TCS: 92	Andel som uppnått ^d EASI-75 vecka 16.	Baricitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
BREEZE-AD7 JAIY [13]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter fas-III studie 16 veckor med förlängning upp till två år i BREEZE-AD3. Kombinationsbehandling med ^c TCS.	Placebo	Vuxna med måttlig till svår AD. N=329 Placebo+ TCS: 109 Bari. 2 mg/dag+ TCS:109 Bari. 4 mg/dag+ TCS: 111	Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2-stegs förbättring vecka 16.	Baricitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.

^aBARI: Baricitinib, ^bIGA: Investigator's Global Assessment, ^cTCS: Topikala kortikosteroider, ^dEASI: Eczema Area and Severity Index och EASI-75; innebär en minst 75 % minskning i EASI från baslinjen.

Metod

Samtliga fas III studier är randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade studier som genomförts på vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit.

Studiernas primära effektmått är:

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

Måttlig till svår atopisk dermatit definierades som en IGA-poäng ≥ 3 , en EASI-poäng ≥ 16 och en påverkan på minst 10 procent av hudytan.

Exempel på andra effektmått som utvärderades är:

- EASI-50: Andel patienter med en förbättring på minst 50 procent.
- EASI-90: Andel patienter med en förbättring på minst 90 procent.
- NRS: Numeric Rating Scale. En skala från 0 till 10 där patienten anger graden av:
 - klåda 0 = ingen klåda och 10 = värsta tänkbara klåda
 - smärta i huden, 0 = ingen smärta och 10 = värsta tänkbara smärta.
- DLQI: Dermatology Life Quality Index. Ett validerat formulär med 10 frågor där patienten skattar sin livskvalitet.
- ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale. En skala där patienten skattar sin sömnkvalitet.
- HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. Ett formulär med 14 frågor där patienten skattar graden av ångest och depression.

BREEZ-AD4 inkluderade 563 patienter med måttlig till svår atopisk dermatit med tidigare behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för oral ciklosporinbehandling. Studien utvärderade effekten av baricitinib i kombination med TCS under 52 veckor. Primärt effektmått var andel patienter som uppnått EASI-75 vecka 16. Viktiga sekundära effektmått var IGA, NRS för klåda samt DLQI utvärderade vecka 16.

Resultat

Pivotala studierna BREZZE-AD1, -2 och -7

Företagets kliniska studier visar att baricitinib har en statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt än vad placebobehandling har, både som monoterapi och i kombination med topiska kortikosteroider. Sammanfattning av resultaten av BREEZE-AD1, -2 och -7 är hämtad från Olumiant's produktresumé [4].

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som randomiserades till baricitinib 4 mg fick en IGA-poäng på 0 eller 1 (det primära effektmåttet), EASI-75, eller en förbättring med ≥ 4 poäng på NRS för klåda (sekundärt effektmått) jämfört med placebo vecka 16.

En signifikant större andel av patienterna som randomiserades till baricitinib 4 mg/dag fick snabb förbättring på NRS för klåda (sekundärt effektmått) jämfört med placebo under den första behandlingsveckan i BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2, och så tidigt som vecka 2 i BREEZE-AD7; $p < 0,002$.

Såväl i monoterapistudierna (BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2) som i studien med samtidig behandling med TCS (BREEZE-AD7), förbättrade baricitinib 4 mg/dag signifikant det patientrapporterade resultatet, vilket inkluderade klåda NRS, sömn (ADSS), smärta i huden (NRS för hudsmärta) och livskvalitet (DLQI) och ångest och depression enligt HADS utan att korrigeras för multiplicitet, vid 16 veckor jämfört med placebo.

Primär och sekundär censureringsregel

Företaget använder sig av två olika censureringsregler som båda har accepterats av EMA [8]. Den primära censureringsregeln motsvarar det fullständiga analyssetet (FAS) och omfattar alla randomiserade patienter. Patienter som fick rescue-behandling räknades som icke-responders. Regeln ger en estimering av behandlingseffekten hos patienter som samtidigt behandlas med TCS. Företagets statistiska analys baseras på det här datasetet och är de siffror som återges i produktresumén.

Den sekundära censureringsregeln omfattar all data fram till dess att patienten avslutat behandling med studieläkemedlet. Regeln ger en estimering av behandlingseffekten hos patienter som samtidigt behandlas med TCS och dessutom tillåts att använda rescue-behandling vid förvärrade symtom.

Företaget anser att den sekundära censureringsregeln bättre motsvarar klinisk vardag då patienter som får förvärrade symtom ("flares") ofta erbjuds kompletterande behandling. I underlaget företaget kommit in med presenterar de resultaten baserade på både primära och sekundära censureringsreglerna.

BREEZE-AD4, effekt hos svårbehandlade patienter

BREEZE-AD4 uppnådde sitt primära effektmått då en statistiskt signifikant större andel patienter som behandlats med baricitinib 4 mg/dag + TCS, än placebo + TCS fick EASI-75.

Baserat på den primära censureringsregeln fick 31,5 procent i aktiva armen EASI-75 och 17,2 procent i placeboarmen. Motsvarande siffror baserat på den sekundära censureringsregeln är [—] procent i aktiva armen och [—] procent i placeboarmen, Figur 1. Företaget har inte genomfört någon formell statistisk analys på resultatet från den sekundära censureringsregeln.

Bilden är borttagen på grund av sekretess

Figur 1. Andel patienter (%) som når det primära effektmåttet EASI-75 vecka 16. Baserat på primära censureringsregeln när en signifikant större andel patienter som behandlats med baricitinib 4 mg/dag + TCS än patienter som behandlats med placebo + TCS EASI-75. PBO: Placebo, BARI: Baricitinib, TCS: Topikala kortikosteroider.

Biverkningar

Olumiant's biverkningsprofil har tidigare studerats inom ramen för indikationen reumatoid artrit och inga tidigare okända biverkningar har rapporterats för indikationen atopisk dermatit [8]. De vanligaste biverkningarna är infektioner, främst i luftvägarna och huden, samt förhöjda blodlipider.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att studien BREEZE-AD4 är representativ för den patientpopulation med svår atopisk dermatit som subventionsansökan avser. Studien visar att baricitinib har god effekt för svårbehandlade patienter, för vilka ciklosporin inte haft effekt, inte varit lämpligt eller inte tolererats.

Studien är inte publicerad och ingår endast som en "supportive study" i företagets ansökan om marknadsgodkännande. Det innebär att EMA inte genomfört en fullständig granskning av studien. TLV bedömer att det att det medför en osäkerhet avseende studiens kvalitet.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

För att förstå behandlingseffekten av baricitinib i jämförelse med andra läkemedel för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit har företaget genomfört en systematisk litteraturöversikt. Översikten inkluderar [_____]

Litteraturöversikten visade att de [_____

_____] Därmed beslutade företaget att genomföra en indirekt jämförelse, i form av en Bucheranalys mellan baricitinib och dupilumab.

Företaget identifierade flera studier där effekten av dupilumab utvärderas. TLV har valt att fokusera på de baricitinib- och dupilumab-studier som utvärderar behandlingseffekten hos den patientpopulation subventionsansökan avser. Det vill säga patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar. Vidare har TLV huvudsakligen tittat på jämförelsen av

doserna rekommenderade enligt produktresumén. För baricitinib är det 4 mg/dag för vuxna upp till 75 år och för dupilumab är det 300 mg varannan vecka.

Utifrån den definierade patientpopulationen bedömer TLV att BREEZE-AD4 [12] och [—] [14] [—]

][13] [15] Tabell 2.

Tabell 2 De viktigaste baricitinib- och dupilumab-studier som inkluderats i företagets indirekta jämförelse.

	Studier i analysen	Utvärderade utfallsmått
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.		

Oddsquot, relativ risk och absolut riskreduktion från de enskilda studierna används för att beräkna motsvarande värden i den indirekta jämförelsen. I analyserna nedan är en oddsquot och relative risk under 1 är till fördel för dupilumab och en värden över 1 är till fördel för baricitinib. För det primära effektmåttet EASI-75 innebär det:

- Oddsquot:
Oddsset att få EASI-75 i behandlingsarmen / Oddsset att få EASI-75 i placeboarmen
- Relativ risk eller riskkvot:
Andel som får EASI-75 i behandlingsarmen / Andel som får EASI-75 i placeboarmen
- Absolut riskreduktion eller riskdifferens:
Skillnaden mellan andelen som fått EASI-75 i behandlingsarmen och placeboarmen

Tabell 3 redovisar hur många patienter som uppnått och hur många som inte uppnått det primära effektmåttet EASI-75 i BREEZE-AD4 i baricitinib-armen respektive placeboarmen. Patientantalen används föra att beräkna oddsquot, relativ risk och absolut riskreduktion.

Tabell 3 Beräkning av Oddsquot, relativ risk och absolut riskreduktion baserat på EASI-75 i BREEZE-AD4.

	[]	Placebo + TCS	Oddsquot	Relativ risk	Absolut riskreduktion
--	-----	---------------	----------	--------------	-----------------------

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

[]

Tabell 4 redovisar hur många patienter som uppnått och hur många som inte uppnått det primära effektmåttet EASI-75 i [] dupilumab-armen respektive placeboarmen. Patientantalen används föra att beräkna oddsquot, relativ risk och absolut riskreduktion.

Tabell 4 Beräkning av Oddsquot, relativ risk och absolut riskreduktion baserat på EASI-75 [] i den indirekta jämförelsen mellan baricitinib och dupilumab. Värdena avser den primära censureringsregeln.

	[]	Placebo + TCS	Oddsquot	Relativ risk	Absolut riskreduktion
--	-----	---------------	----------	--------------	-----------------------

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

[]

Tabell 5 och 6 redovisar den indirekta jämförelsen mellan baricitinib och dupilumab avseende det primära effektmåttet EASI-75 vid vecka 16. Både oddsquoten och relativa riken är numeriskt till fördel för [] men skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Tabell 5 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende primära effektmåttet EASI-75 i BREEZE-AD4 []. Värdena avser den primära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddsquot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
--------	---------------------	-------------------	-----------------------	--------------------------------

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

[]

Tabell 6 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende primära effektmåttet EASI-75 i BREEZE-AD4 []. Värdena avser den sekundära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddsquot (95% CI)	Relativ risk* (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
--------	---------------------	-------------------	------------------------	--------------------------------

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

[]

Tabell 7 och 8 redovisar den indirekta jämförelsen mellan baricitinib och dupilumab avseende det sekundära effektmåttet [] vecka 16. Både oddskvoten och relativa riken är numeriskt till fördel för [] men skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Tabell 7 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [] BREEZE-AD4 []. Värdena avser den primära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddskvot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[]

Tabell 8 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [] BREEZE-AD4 []. Värdena avser den sekundära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddskvot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[]

Tabell 9 och 10 redovisar den indirekta jämförelsen mellan baricitinib och dupilumab avseende det sekundära effektmåttet [] vecka 16. Både oddskvoten och relativa riken är numeriskt till fördel för []. För [] är skillnaden statistiskt signifikant.

Tabell 9 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [] BREEZE-AD4 []. Värdena avser den primära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddskvot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[]

Tabell 10 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [_____] BREEZE-AD4 [_____]. Värdena avser den sekundära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddsquot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[_____].

Tabell 11 och 12 redovisar den indirekta jämförelsen mellan baricitinib och dupilumab avseende de sekundära effektmåten [_____] vecka 16. Siffrorna kommer från [_____] BREEZE-AD4 [_____]. Både oddskvoten och relativa risken visar en statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt för [_____].

Tabell 11 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [_____] BREEZE-AD4 [_____]. Värdena avser den primära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddsquot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[_____].

Tabell 12 Indirekt jämförelse via placebo av relativ behandlingseffekt avseende sekundära effektmåttet [-----] BREEZE-AD4 [-----]. Värdena avser den sekundära censureringsregeln.

Studie	Indirekt jämförelse	Oddsquot (95% CI)	Relativ risk (95% CI)	Absolut Riskreduktion (95% CI)
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[-----].

Resultaten från den indirekta jämförelsen är sammanfattade i Tabell 13. [-----].

Tabell 13 Sammanfattning av resultaten från den indirekta jämförelsen. [-----]

Effektmått Vid 16 veckor	Primära Censureringsregeln		Sekundär Censureringsregel	
	Oddsquot	Relativ Risk	Oddsquot	Relativ Risk
Tabellen är borttagen på grund av sekretess.				

[-----].

TLV:s diskussion

Inom ramen för den indirekta jämförelsen har företaget jämfört behandlingseffekten av baricitinib och dupilumab både som [_____

_____]

[_____

_____]

Företaget har genomfört en scenarioanalys där de jämför behandlingseffekten av [_____

_____]

Företaget använder sig av två olika censureringsregler som båda har accepterats av EMA [8]. Den primära censureringsregeln ger en estimering av behandlingseffekten hos patienter som samtidigt behandlas med TCS. Den sekundära censureringsregeln ger en estimering av behandlingseffekten hos patienter som samtidigt behandlas med TCS och dessutom tillåts att använda rescue-behandling vid förvärrade symtom. Företaget har kommit in med resultaten baserade på både de primära och sekundära censureringsreglerna. TLV bedömer att för den aktuella patientgruppen är slutsatsen av den indirekta jämförelsen huvudsakligen den samma för båda censureringsreglerna.

Baricitinib har en annan verkningsmekanism än dupilumab. Det medför att både behandlingseffekt och biverkningar kan skilja sig åt och att läkemedlen därmed kan lämpa sig olika väl för olika patienter. Olumiant är en tablett och Dupixent en subkutan beredning. Därmed anser TLV att Olumiant utgör ett viktigt komplement för en patientgrupp med få behandlingsalternativ.

TLV:s bedömning: Sammantaget bedömer TLV att baricitinib har en något sämre behandlingseffekt än dupilumab för patientpopulationen som subventionsansökan avser. TLV bedömer också att slutsatsen av den indirekta jämförelsen avseende aktuell patientgrupp, huvudsakligen är den samma för båda censureringsreglerna.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie. TLV bedömer dock att studierna i den indirekta jämförelsen är väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation. Matchningen minskar osäkerheten och TLV bedömer att den indirekta jämförelsen utgör tillräcklig evidens för att kunna dra slutsatser om skillnader i behandlingseffekt mellan baricitinib och dupilumab.

TLV bedömer det faktum att den indirekta jämförelsen är baserad på en opublicerad studie, BREEZE-AD4 medför en osäkerhet. Ytterligare en osäkerhet i den indirekta jämförelsen är att den baseras på patienter med både måttlig och svår atopisk dermatit. Det innebär att den indirekta jämförelsen inte avspeglar den patientpopulation som subventionsansökan avser.

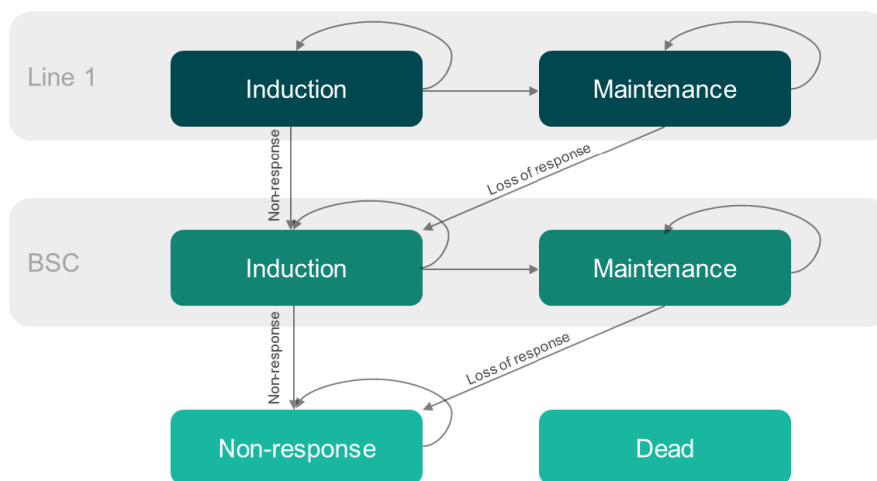
TLV bedömer att baricitinib utgör ett viktigt behandlingsalternativ för en svårbehandlad patientgrupp, genom att ha både en annan beredningsform och verkningsmekanism än dupilumab.

3 Hälsoekonomi

I den hälsoekonomiska analysen jämförs Olumiant i kombination med topikala kortikosteroider mot Dupilumab i kombination med topikala kortikosteroider, eller enbart bästa understödande behandling (BSC). Företagets ansökan är begränsad till patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar. Då företaget inte har tillgång till data som visar effekten för patienter med svår AD som behandlades med Dupixent och uppnådde de kliniska effektmåtten har företaget kommit in med två grundscenarier:

- I företagets första grundscenario jämförs Olumiant mot Dupixent för patienter med både måttlig och svår atopisk dermatit.
- I företagets andra grundscenario jämförs Olumiant mot BSC enbart för patienter med svår atopisk dermatit.

För analysen har företaget inkommit med en *Markov modell* (Figur 1) för att skatta hur kostnaderna och nyttan vid behandling med Olumiant förhåller sig till kostnaderna och nyttan vid behandling med Dupixent (grundscenario 1) eller enbart BSC (grundscenario 2). Modellen inkluderar fyra hälsostadier: *induktionsstadie* där behandlingarna initieras, *underhållsstadie* för patienter som svarar på behandling, *icke-responsstadie* för patienter som inte svarar på någon behandling, och *död*.



Figur 1 Markovmodellen.

Pilar till mortalitet från alla stadier i modellen har tagits bort för att förenkla figuren.

Varje cykel i modellen är fyra veckor. Företaget antar att patienter i induktionsstadierna får behandling i 16 veckor totalt, motsvarande 4 cykler. Om patienterna svarar på behandling efter 4 cykler i första linjens induktionsstadie flyttas de till första linjens underhållsstadie där de fortsätter behandling. De patienter som inte svarar på första linjens induktion flyttas till nästa behandlingsalternativ (BSC). Patienter som svarar på BSC flyttas till BSC:s underhållsstadie och patienter som inte svarar på BSC flyttas till icke-responsstadiet där ingen behandling ges. I underhållsstadierna kan patienter antingen hållas kvar eller gå vidare till nästa induktionsstadie givet de slutar svara på behandling. Vid alla stadier kan patienterna flyttas direkt till död.

Modellen bygger på baslinjekarakteristika (ålder, kön, klinisk svårighetsgrad och livskvalitetsvikter) från kliniska studien BREEZE-AD4. För den patientgrupp subventionsansökan avser är BREEZE-AD4 den mest relevanta eftersom studien inkluderar patienter med måttlig till svår atopisk dermatit med tidigare behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation

för oral ciklosporinbehandling. Patientgruppen med måttlig sjukdomsbild är dock inte relevant enligt företagets föreslagna begränsning. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen och modellen följer patienter över en [—] års tidshorisont. Företaget antar att [—] procent av modellens patienter är män och att startåldern i modellen är [—] år, baserat på baslinjepopulationen i BREEZE-AD4. För grundscenarianalyserna har företaget valt ett hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Det finns sidoöverenskommelser för både Olumiant och Dupixent men dessa har tillkommit efter inträdet i förmånerna. Det innebär att vid tillfället då Dupixent utreddes för indikationen atopisk dermatit bedömdes kostnaden för Dupixent vara rimlig till ansökt AUP.

Företaget har valt att räkna på fastställt AUP för Olumiant i sina analyser, vilket även TLV gör i sitt grundscenario. I känslighetsanalyser redovisar TLV hur resultaten påverkas om analysen i stället utgår från kostnad efter återbäring för Olumiant. Även för Dupixent baseras analyserna på fastställt AUP eftersom kostnaden till fastställt AUP bedömdes som rimlig vid beslutstillfället.

TLV:s diskussion

För patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontra-indikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar, bedöms Dupixent vara det relevanta jämförelsealternativet till Olumiant. TLV bedömer därmed att företagets andra grundscenario, där Olumiant jämförs mot BSC, inte är relevant för att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten av Olumiant. Därmed kommer TLV:s utvärdering att fokusera på företagets första grundscenario där Olumiant jämförs mot Dupixent.

I företagets första grundscenario inkluderas både patienter med måttlig och svår sjukdomsbild trots att företagets ansökan begränsas till patienter med svår AD. TLV anser att det första grundscenariot i vilket Olumiant jämförs mot Dupixent är förknippat med osäkerheter. För att till viss grad hantera osäkerheterna presenterar TLV ett grundscenario där responsantalet för Olumiant-behandlade patienter med svår sjukdomsbild används snarare än den totala responsandelen för den måttligt till svårt sjuka patientpopulationen (se avsnitt 3.1.1).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att modellens uppbyggnad är relevant för att utvärdera sjukdomens progression. En tidshorisont på [—] år i modellen bedöms vara rimlig och är i enlighet med TLV:s tidigare utvärderingar för samma indikation¹. Olika tidshorisonter testas i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att båda grundscenarierna som företaget har kommit in med är förknippade med osäkerheter. Företagets första grundscenario är bättre lämpat för att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten av Olumiant eftersom TLV bedömer att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant. Eftersom företagets ansökan är begränsad till patienter med svår atopisk dermatit använder TLV i sitt grundscenario en uppskattning för antal patienter med svår AD som behandlades med Olumiant och uppnådde de kliniska effektmåtten (se avsnitt 3.1.1 för mer information).

3.1 Effektmått

Effektmåtten som inkluderas i modellen är *klinisk effekt*, *livskvalitetsvikter*, *biverkningar* och *mortalitet*. Företagets effektjämförelse mellan Olumiant och Dupixent baseras på en indirekt jämförelse då det saknas en direkt jämförande studie. Företaget använder huvudsakligen uppgifter från de kliniska studierna BREEZE-AD4 för Olumiant, och [—————] för Dupixent.

¹ dnr 3413/2017

3.1.1 Klinisk effekt

Kriteriet som definierar patienter som svarar på behandling (Olumiant/Dupixent/BSC) efter 16 veckor och därmed fullföljer behandling till slutet av induktionsperioderna i modellen estimeras med EASI-75²³. Företaget baserar sina analyser i den hälsoekonomiska delen på den sekundära censureringsregeln (se avsnitt 2.4.1 för mer information). Företaget har även inkommit med scenarioanalyser där den kliniska effekten estimeras med EASI-50⁴ och NRS⁵ där en minskning på ≥ 4 poäng bedöms som kliniskt relevant.

I företagets första grundscenarioanalys baseras kliniska effekten på en indirekt jämförelse. Modellens parametrar grundas således på olika källor, såsom BREEZE-AD4 studien för Olumiant och [—] studien för Dupixent. I företagets andra grundscenario, där Olumiant jämförs mot BSC för patienter med en svår sjukdomsbild, antar företaget att placeboarmen från BREEZE-AD4 studien motsvarar BSC. Behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsperioden för grundscenario 1 och grundscenario 2 redovisas i **Fel! Hittar inte referensälla..** Behandlingssvarsfrekvenser avseende den primära censureringsregeln redovisas även i tabellen.

Tabell 14 Antal patienter som möter EASI-75, EASI-50, eller NRS ≥ 4 kriterierna.

<p>Tabellen är borttagen på grund av sekretess.</p>

Sannolikheterna för avbrott efter induktionsperioden redovisas i **Fel! Hittar inte referensälla..** Ingen patient antas avbryta behandling under induktionsperioderna i företagets modell. Avbrott mellan vecka 16 och vecka 52 baseras på sannolikheten för behandlingssvar vid 52 veckor villkorad på svar vid 16 veckor. För Olumiant och BSC är detta baserat på en post hoc analys av EASI-75-svaret i BREEZE-AD4 studien. Den villkorade sannolikheten för behandlingssvar vid 52 veckor för Dupixent baseras på Sanofis ansökan till NICE för Dupixent [16]. Sannolikheten för det årliga avbrottet antas vara lika med sannolikheten för avbrott från BREEZE-AD4 (Olumiant och BSC) [12] och [————] (Dupixent) [15] studierna för de patienter som svarade på behandling vid vecka 16.

Tabell 15 Sannolikhet för avbrott.

<p>Tabellen är borttagen på grund av sekretess.</p>

² Instrumentet Eczema Area and Severity Index mäter svårighetsgraden av eksem och i vilken utsträckning patienter påverkas.

³ EASI-75 innebär en minst 75% minskning i EASI från baslinjen.

⁴ EASI-50 innebär en minst 50% minskning i EASI från baslinjen.

⁵ Itch Numerical Rating Scale.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I BREEZE-AD4 mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D-5L. Företaget omvandlade EQ-5D-5L-data till EQ-5D-3L-data och har därefter beräknat livskvalitetsvikter med hjälp av den brittiska tariffen [17]. Företaget har utgått från en linjär (upprepad) regressionsanalys för att prognosticera relationen mellan förekomsten av livskvalitet och behandlingssvar baserat på de kliniska effektmåtten EASI och NRS. Prediktionsvariablerna i regressionen utgjordes av total EASI förändring från baslinje eller totala genomsnittliga klåda (NRS) från baslinje. Effekten (livskvalitetsvikterna) för patienter som fullföljer behandling efter induktionsperioden antas inträffa vid 16 veckor. Antagandet är konservativt eftersom kostnader antas över hela induktionsperioden. Antagandet har dock en begränsad påverkan på resultaten då induktionsperioden är relativt kort.

Livskvalitetsvikterna för de olika effektmåtten redovisas i **Fel! Hittar inte referensälla..** Företaget extrapolerar den uppmätta effekten över en livstidshorisont med antagande om bibehållen effekt. Utöver detta har företaget åldersjusterat livskvalitetsvikterna i modellen baserat på en brittisk studie där livskvalitetsvikter antas minska med högre ålder [18].

Tabell 16 Livskvalitetsvikterna som används i modellen.

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

3.1.3 Biverkningar

Företaget antar att påverkan av biverkningar på hälsorelaterad livskvalitet uppfångas i de kliniska studierna och att ytterligare inklusion av biverkningar på livskvalitetsvikter skulle resultera i dubbelräkningar. Risk för biverkningar antas däremot påverka kostnader (se avsnitt 3.2.4 för mer information).

3.1.4 Mortalitet

Åldersjusterad dödlighet beaktas i företagets kostnadseffektivitetsanalys som baseras på svenska livstabeller utan justering för AD-specifik dödlighet [19]. Sannolikheten att flyttas till dödsstadiet antas därmed vara samma för alla patienter i modellen, oavsett vilken behandling patienterna får.

TLV:s bedömning: Företaget har tillämpat relevanta effektmått (EASI) från de kliniska studierna i den hälsoekonomiska modellen för att beskriva sannolikheten att uppnå olika responsnivåer. TLV bedömer att det är svårt att dra slutsatser kring om det är mest rimligt att utgå från den primära eller den sekundära censureringsregeln för att beskriva sannolikheten att uppnå olika responsnivåer. Eftersom den primära censureringsregeln används för utfallsmått i de kliniska studierna utgår TLV från den primära censureringsregeln i sitt grundscenario. TLV bedömer att det resultatet av den aktuella analysen inte påverkas nämnvärt av vilken av censureringsreglerna analysen utgår från⁶. TLV redovisar resultat avseende den sekundära censureringsregeln i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att företagets uppskattning av hälsorelaterad livskvalitet i modellen är förenklad i förhållande till att patienter kan uppnå olika responsnivåer. Då företagets ansökan är begränsad till patienter med svår atopisk dermatit använder TLV i sitt grundscenario livskvalitetsvikter som uppskattades för patienter med svår sjukdomsbild. TLV testar även påverkan av olika behandlingsvarsnivåer (EASI₅₀ och NRS) och respektive livskvalitetsvikter på de hälsoekonomiska resultaten i känslighetsanalyser. Antagandet om ingen skillnad i mortalitet mellan behandlingsarmarna bedöms vara rimligt.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företagets analys genomförs med utgångspunkt från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv där direkta kostnader beaktas. Företaget inkluderar *kostnader för läkemedlet*, *vårdkostnader* (läkemedelsuppföljning, sjukhusvistelse, o.s.v.), *kostnader för alternativ behandling* (samtidig behandling, BSC och behandling av akuta händelser ("flares")), och *kostnader för biverkningar*. Företaget inkluderar även *indirekta kostnader* (produktivetskostnader) i sina känslighetsanalyser som återspeglar ett samhällsperspektiv.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Olumiant är 27 796 kronor (AUP) för 98 tabletter (2 mg och 4 mg baricitinib), vilket motsvarar 98 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient per år för Olumiant uppgår till 103 524 kronor till ansökt AUP.

Företaget har beräknat kostnader för läkemedlen utifrån kostnaden per förpackning (AUP) för båda behandlingarna och antal doser per 28 dagars cykel (Tabell 17) i sina grundscenarier. Dessa kostnader förutsätter att Olumiant (baricitinib 4 mg) tas dagligen och att Dupixent (dupilumab 300 mg) tas en gång varannan vecka. En dubbel dos av dupilumab (600 mg) ges vid behandlingsstart. Doseringen är i enlighet med de kliniska studierna.

Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1582/2017. Företaget har dock valt att räkna på AUP i sina analyser.

Dupixent ingår i förmånerna sedan 2018 för indikationen atopisk dermatit. TLV bedömde då att kostnaden för Dupixent var rimlig till ansökt AUP. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Dupixent tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1733/2019. Eftersom fastställt AUP för Dupixent bedömdes som rimlig vid beslutstillfället, samt att kostnad efter återbäring för Dupixent är belagd med sekretess, baseras samtliga analyser på fastställt AUP för Dupixent,

Läkemedelskostnader som används i företagets grundscenarier presenteras i tabellen nedan.

⁶ NICE har nyligen utvärderat Olumiant för indikationen (TA681). NICE utgick från den primära censureringsregeln i sitt grundscenario men det var inte avgörande för utfallet.

Tabell 14 Läkemedelskostnader som används i hälsoekonomiska modellen

Behandling	Kostnad per förpackning (SEK) (AUP)	Antal doser per förpackning	Kostnad per induktionsperiod (SEK)	Årskostnad efter induktion (SEK)
Olumiant (baricitinib 4 mg)	27 795,50	98	[—]	[—]
Dupixent (dupilumab 300 mg)	11 264,21	2	[—]	[—]

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att vårdkostnader och resursutnyttjande varierar beroende på behandling och hälsostadie (Tabell 15). Företaget har uppskattat resursutnyttjande utifrån en expertpanel [20-22] och alla kostnader är hämtade från Södra regionvårdsnämnden [23]. Då experter inte var överens om antal resursutnyttjande beräknades medelvärde.

Tabell 15 Vårdkostnader och resursutnyttjande.

Resurstyp	Kostnad (SEK)	Baricitinib		Dupilumab		BSC	
		Induktion	Årlig	Induktion	Årlig	Induktion	Årlig
Dermatolog besök	3 512 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Allmänläkare besök	1 688 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Sjuksköterska	1 789 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Sjukhusvistelse	8 996 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Dagsbesök	6 338 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Blodvärde	80 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Ljusbehandling	1 286 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]

Företaget antar även att patienter som inte svarar på BSC och därmed flyttas till icke-responsstadiet fortsätter få behandling i form av bästa understödande vård. Resursutnyttjande och läkemedelskostnader uppfattas ändå vara olika för patienter som inte svarat på BSC i icke-responsstadiet jämfört med patienter som svarar på BSC. Företagets antagande baseras på att det är orimligt att anta att patienter som inte har svarat på någon behandling slutar söka vård. Företaget använder egna källor från experter för att uppskatta resursutnyttjande för patienter som inte svarar på BSC.

3.2.3 Kostnader för alternativa behandlingar

Utöver vårdkostnader och resursutnyttjande tar företaget hänsyn till behandling av akuta händelser som kallas för "flares". För Olumiant använder företaget receptbeläggning av räddningsmedicin som en proxy för att estimerar antal akuta händelser under induktions- och underhållsstadier. Kostnad för varje akut händelse antas vara 57,88 kronor vilket motsvarar 21 g brukning av läkemedlet Oxivan.

3.2.4 Kostnader för biverkningar

I företagets analys ingår kostnader för biverkningar till följd av behandling med Olumiant och Dupixent utifrån observerade händelser i de kliniska studierna för Olumiant och Dupixent (Tabell 16). För Olumiant har företaget extrapolerat 16 veckors data för biverkningar till en årlig sannolikhet. Biverkningsprofilerna för Dupixent baseras på NICE utvärderingen av Dupixent [16]. Kostnaderna för biverkningarna är hämtade från Södra regionvårdsnämnden [23].

Tabell 16 Kostnader och sannolikhet för biverkningar.

	Kostnad (SEK)	Baricitinib		Dupilumab		BSC	
		Induktion	Årlig	Induktion	Årlig	Induktion	Årlig
Reaktion på injektion	33 066 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Allergisk konjunktivit	17 023 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Infektiös konjunktivit	51 558 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Oral herpes	30 494 kr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]

3.2.5 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas inte i företagets grundscenario. Företagets modell inkluderar möjligheten att tillämpa indirekta kostnader vilka baseras på responsstatus. Uppskattningen av indirekta kostnaderna baseras på brittiska data där patienter som inte svarar på någon behandling antas förlora 12,9 arbetsdagar per år och patienter i induktionsstadierna och underhållsstadierna antas förlora 4,3 arbetsdagar per år. För kostnadsberäkningarna multiplicerades förlorade arbetsdagar med produktionskostnad på 230,67 kronor per timma där företaget antar att 68,33% av populationen arbetar i enlighet med SCB data.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets underlag för kostnader och resursutnyttjande är rimlig.

Eftersom biverkningsdata för Olumiant baseras på 16 veckors behandling bedömer TLV att biverkningsprofilen över tid är en osäkerhet. Företaget har dessutom valt att inkludera enbart ett fåtal biverkningar som upptäcktes i de kliniska studierna. Eftersom biverkningsprofilen i företagets grundscenario är till Olumiant's fördel skulle osäkerheten kunna leda till en underskattning i de hälsoekonomiska resultaten. Det är svårt att uppskatta i vilken grad en mer omfattande biverkningsprofil skulle påverka resultaten. TLV visar därmed resultaten utan skillnader i antal biverkningar mellan behandlingsarmarna i känslighetsanalyser.

TLV bedömer även att det finns osäkerheter i företagets underlag för uppskattning av produktivitetsförluster. De indirekta kostnaderna har inte beaktats i TLV:s grundscenario.

I likhet med företaget kommer TLV utgå från fastställt AUP för Olumiant i sitt grundscenario. I känslighetsanalyser redovisas hur resultaten påverkas om analysen i stället utgår från kostnad efter återbäring för Olumiant. För Dupixent används fastställt AUP genomgående i samtliga analyser.

4 Resultat

I företagets första grundscenario blir resultatet en omvänd ICER på cirka 1 020 000 kronor per vunnet QALY. En omvänd ICER ligger i den sydvästra kvadranten av kostnadseffektivitetsplanen där effekterna för Olumiant på hälsorelaterad livskvalitet är sämre och kostnaderna lägre jämfört med Dupixent. Resultatet representerar således en kostnad per vunnet QALY för Dupixent jämfört med Olumiant, där en högre ICER är till Olumiant's fördel. I en utvärdering med en omvänd ICER konstaterar TLV att en kostnad per vunnet QALY är rimlig om den ligger över kostnaden som TLV bedömt som rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad, snarare än under den.

I företagets andra grundscenario blir kostnaden per vunnet QALY cirka [—] kronor för Olumiant jämfört med BSC.

Även i TLV:s grundscenario blir resultatet en omvänd ICER på cirka 810 000 kronor per vunnet QALY där effekterna för Olumiant är sämre och kostnaderna lägre jämfört med Dupixent.

Företagets grundscenarier redovisas i stycke 4.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarier

Nedan listas de viktigaste antaganden företaget tillämpat i den hälsoekonomiska analysen:

- Patienter som inte svarar på någon behandling antas stanna i icke-responsstadiet i modellen till död.
- Kliniska effekten (skillnad i EASI, NRS och livskvalitetsvikter) antas inträffa vid 16 veckor.
- Risken för biverkningar antas vara konstant över hela behandlingsperioden.
- Effekter efter induktionsperioderna för patienter som svarar på behandling antas vara ihållande tills avbrott (se avsnitt 3 och 3.1.1 för mer information), eller tills patienter flyttas till dödsstadiet.

Övriga antaganden diskuteras löpande i avsnitt 3. Hälsoekonomi.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarier

Företaget presenterar två grundscenarier. I första grundscenariot jämförs Olumiant mot Dupixent för patienter med måttlig till svår AD (Tabell 17). Företagets resultat visar på en omvänd ICER på 1 018 327 kronor per vunnet QALY. En omvänd ICER betyder att effekten är sämre men att kostnaderna är lägre för Olumiant jämfört med Dupixent.

Tabell 17 Resultat i företagets första grundscenario.

	Olumiant	Dupixent	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[—]	[—]	[—]
Övriga sjukvårdskostnader	[—]	[—]	[—]
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	[—]	[—]	[—]
Levnadsår (LY)	[—]	[—]	[—]
QALYs	[—]	[—]	[—]
Kostnad per vunnet QALY för Olumiant			1 018 327 kr*

*ICERn ligger i sydvästra kvadranten av kostnadseffektivitetsplanen där effekterna är mindre och kostnader lägre för Olumiant.

I företagets andra grundscenario jämförs Olumiant mot BSC enbart för patienter med svår AD (Tabell 18). Företagets uppskattning av kostnaden per vunnet QALY resulterade i en ICER på cirka [—] kronor per vunnet QALY.

Tabell 18 Resultat i företagets andra grundscenario.

	Olumiant	BSC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[—]	[—]	[—]
Övriga sjukvårdskostnader	[—]	[—]	[—]
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	[—]	[—]	[—]
Levnadsår (LY)	[—]	[—]	[—]
QALYs	[—]	[—]	[—]
Kostnad per vunnet QALY för Olumiant			[—]

*ICERn ligger i nordöstra kvadranten av kostnadseffektivitetsplanen där effekterna är större och kostnaderna högre för Olumiant.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Nedan presenteras företagets känslighetsanalyser (Tabell 19). Beaktas de indirekta kostnaderna i företagets första grundscenario blir det till Dupixents fördel eftersom effektfördelen för Dupixent leder till större påverkan på produktivitet jämfört med Olumiant. Beaktas de indirekta kostnaderna i företagets andra grundscenario blir det till Olumiant's fördel eftersom effektfördelen för Olumiant leder till större påverkan på produktivitet jämfört med BSC.

Tabell 19 Resultat i företagets scenarionalyser.

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

Företaget har även inkommit med en deterministisk känslighetsanalys för båda grundscenarier där enskilda parametrar har justerats. [_____]
_____] hade den största påverkan på resultaten i deterministiska känslighetsanalysen.

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan listas de antaganden TLV tillämpat i grundscenariot som skiljer sig från företagets antaganden:

- TLV baserar sina analyser enbart på företagets första grundscenario där Olumiant jämförs mot det relevanta jämförelsealternativet vilket är Dupixent. TLV bedömer således att första scenariot är mer lämpat för att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten av Olumiant.
- TLV använder i sitt grundscenario en uppskattning från BREEZE-AD4 för antal patienter med svår AD som behandlades med Olumiant och uppnådde de kliniska effektmåtten (se avsnitt 3.1.1 för mer information), snarare än antal patienter som både hade en måttlig och svår sjukdomsbild och uppnådde de kliniska effektmåtten. För Dupixent används data för patienter med både måttlig till svår sjukdomsbild då data som redovisar behandlingseffekten av Dupixent enbart för patienter med en svår sjukdomsbild saknas. Detta är möjligtvis ett konservativt antagande, men TLV konstaterar att det är svårt att dra säkra slutsatser utifrån tillgängliga data.

- TLV utgår från den primära censureringsregeln i sitt grundscenario då primära censureringsregeln används för det primära utfallsmåttet i de kliniska studierna.
- TLV använder i sitt grundscenario livskvalitetsvikter som uppskattades för patienter med svår AD, snarare än livskvalitetsvikter som uppskattades för patienter som både hade en måttlig och svår sjukdomsbild.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Även i TLV:s grundscenario blir resultatet en omvänd ICER på cirka 810 000 kronor per vunnet QALY där effekterna för Olumiant är sämre och kostnaderna lägre jämfört med Dupixent.

Nedan redovisas resultatet i TLV:s grundscenario:

Tabell 20 Resultat i TLV:s grundscenario.

	Olumiant	Dupixent	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[—]	[—]	[—]
Övriga sjukvårdskostnader	[—]	[—]	[—]
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	[—]	[—]	[—]
Levnadsår (LY)	[—]	[—]	0
QALYs	[—]	[—]	-0,43
Kostnad per vunnet QALY för Olumiant			813 222 kr*

*ICERn ligger i sydvästra kvadranten av kostnadseffektivitetsplanen där effekterna är mindre och kostnader lägre för Olumiant.

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I Tabell 21 presenteras TLV:s känslighetsanalyser. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är exkludering av långtidsskillnader i biverkningsprofiler mellan behandlingsarmarna, olika effektmått som definierar responsnivåer, samt när olika tidshorisonter tillämpas.

Tabell 21 Resultat i TLV:s känslighetsanalyser.

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Konfidentiell rabatt för Olumiant	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Biverkningar	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Klinisk effekt	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]
Livskvalitetsvikter	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Indirekta kostnader	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Tidshorison	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]
Diskontering	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
		[—]	[—]	[—]	[—]

[—].

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten som höga för den utvärderade patientpopulationen. Osäkerheten ligger främst i att den relativa effekten baseras på en indirekt jämförelse, extrapolering av effekter bortom den tid då data från de kliniska studierna finns att tillgå, samt i inkludering av patienter med måttlig och svår AD. Företaget extrapolerar den uppmätta effekten från de kliniska studierna över en [—] års tidshorisont med antagande om bibehållen effekt. Företaget har inte inkommit med långtidsdata som styrker antagandet vilket bidrar till bedömningen om hög osäkerhet.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppgett att det finns begränsade uppgifter om förekomsten av AD i Sverige vilket bekräftades av företagets experter. Tillgängliga data är begränsad i anknytning till patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar. I och med det har företaget hänvisat till ansökan för Dupixent där antal patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar fastställdes vara cirka 2 000 i Sverige.

[_____

_____].

TLV:s diskussion

TLV bedömde i utredningen av Dupixent, dnr 3413/2017 att en rimlig uppskattning av den utvärderade patientpopulationen som har svår atopisk dermatit och har ett högt resursutnyttjande uppgår till cirka 2000 patienter. Uppskattningen av patientantal bedömdes vara osäker. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE har nyligen utvärderat Olumiant för indikationen måttlig till svår atopisk dermatit. Beslutet blev bifall med begränsning. SMC utvärderar för närvarande Olumiant för indikationen måttlig till svår atopisk dermatit.

Länkar för publicerade dokument:

- <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10562>
- <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/baricitinib-olumiant-full-smc2337/>

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in:

Tabell 22 Subventioner och priser i andra länder. Uppgifter från företaget.

Tabellen är borttagen på grund av sekretess.

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

Olumiant innehåller den aktiva substansen baricitinib och godkändes 2017 för behandling av reumatoid artrit. Sedan april 2017 ingår Olumiant i läkemedelsförmånen med begränsning, dnr 0480/2017.

Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1582/2017. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Olumiant inom läkemedelsförmånerna och innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Olumiant till regionerna. Nuvarande sidoöverenskommelse gäller till och med den 30 september 2022 med möjlighet till förlängning i upp till 12 månader.

I oktober 2020 godkändes Olumiant även för behandling av atopisk dermatit. Nuvarande subventionsansökan avser patienter med svår atopisk dermatit med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för konventionella topikala eller systemiska behandlingar.

Atopisk dermatit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som kommer i skov. Sjukdomen ger upphov till svår klåda, sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter för den som drabbas. Synliga eksem kan medföra ett socialt stigma och sjukskrivning och sam-sjuklighet är vanligt. TLV bedömer att svårighetsgraden för måttlig till svår atopisk dermatit är medelhög.

I företagets kliniska program har baricitinib visat kliniskt relevant och statistiskt signifikant bättre effekt än placebo både som monoterapi och i kombination med topikala kortikosteroider (TCS). BREEZE-AD4 visade att baricitinib även hade god effekt för en svårbehandlad grupp patienter, för vilka ciklosporin inte haft effekt, inte varit lämpligt eller inte tolererats. En signifikant större andel patienter som behandlats med baricitinib 4 mg/dag + TCS (31,5 procent) än placebo + TCS (17,25 procent) nådde det primära effektmåttet, EASI-75. Det vill säga en minst 75-procentig förbättring av symtomen mätt på skalan "Eczema Area and Severity Index".

TLV bedömer att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant. TLV bedömer att läkemedlen kommer in på samma steg i behandlingstrappan och att läkemedlen är avsedda för behandling av samma patientpopulation. TLV bedömer att baricitinib utgör ett viktigt behandlingsalternativ för en svårbehandlad patientgrupp, genom att ha både en annan beredningsform och verkningsmekanism än dupilumab.

Dupixent ingår sedan mars 2018 i läkemedelsförmånerna, dnr 3413/2017 med följande begränsningstext: Subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ. TLV bedömde då att kostnaden för Dupixent var rimlig till ansökt AUP. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Dupixent tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring, dnr 1733/2019.

TLV bedömer att studien BREEZE-AD4 inkluderar den patientpopulation med svår atopisk dermatit som subventionsansökan avser. Studien visar att baricitinib har god effekt för svårbehandlade patienter, för vilka ciklosporin inte haft effekt, inte varit lämpligt eller inte tolererats. Studien är inte publicerad och ingår endast som en "supportive study" i företagets ansökan om marknadsgodkännande. Det innebär att EMA inte genomfört en fullständig granskning av studien. TLV bedömer att det medför en osäkerhet avseende studiens kvalitet.

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan baricitinib (Olumiant) och dupilumab (Dupixent) har företaget genomfört en indirekt jämförelse, i form av en Bucheranalys som de baserar sin hälsoekonomiska analys på.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie. Ytterligare en osäkerhet i den indirekta jämförelsen är att den baseras på patienter med både måttlig och svår atopisk dermatit. Det innebär att den indirekta jämförelsen inte avspeglar den patientpopulation som subventionsansökan avser.

TLV bedömer dock att studierna i den indirekta jämförelsen är väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation. Matchningen minskar osäkerheten och TLV bedömer att den indirekta jämförelsen utgör tillräcklig evidens för att kunna dra slutsatser om skillnader i behandlingseffekt mellan baricitinib och dupilumab. Sammantaget bedömer TLV att baricitinib har en något sämre behandlingseffekt än dupilumab för den patientpopulation subventionsansökan avser. TLV bedömer också att slutsatsen av den indirekta jämförelsen avseende aktuell patientgrupp, huvudsakligen är den samma för båda censureringsreglerna.

I den hälsoekonomiska analysen jämförs Olumiant med Dupixent vid behandling av atopiskt dermatit. Företaget presenterar två olika grundscenarier. Företagets analyser baseras på AUP för båda behandlingsarmarna. I företagets första grundscenario leder behandling med Olumiant jämfört mot Dupixent till en lägre kostnad ([—] kronor) men med sämre effekt ([—] QALYs). Detta resultat styrks av företagets känslighetsanalyser. I företagets andra grundscenario leder behandling med Olumiant jämfört med ”Best Supportive Care” (BSC) till en högre kostnad ([—] kronor) men med bättre effekt ([—] QALYs).

TLV bedömer att företagets första grundscenario är bättre lämpat för att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten av Olumiant eftersom TLV bedömer att Dupixent utgör relevant jämförelsealternativ till Olumiant. Företagets första grundscenario ligger därför till grund för den analys som TLV gör.

TLV uppskattar en omvänd ICER på cirka 810 000 kronor per vunnet QALY. Grundscenarioanalysen baseras på AUP för båda behandlingsarmarna. Olumiant visar en sämre effekt (0,43 QALYs) fast för en lägre kostnad (346 562 kronor). I en utvärdering med en omvänd ICER konstaterar TLV att en kostnad per vunnet QALY är rimlig om den ligger *över* kostnaden TLV bedömt som rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad, snarare än *under* den. I TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser har ICERn en god marginal till kostnaden TLV brukar bedöma som rimlig för sjukdomar med medelhög svårighetsgrad.

TLV bedömer osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten som höga för den utvärderade patientpopulationen. Osäkerheten ligger främst i att den relativa effekten baseras på en indirekt jämförelse, extrapolering av effekter bortom den tid då data från de kliniska studierna finns att tillgå, samt i inkludering av patienter med måttlig och svår AD. TLV gör bedömningen att osäkerheterna i hälsoekonomiska modellen kan accepteras i förhållande till marginalen som kvarstår i hälsoekonomiska resultaten.

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

Samtantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Olumiant ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris med en begränsning som motsvarar den utvärderade patientpopulationen: Subventioneras endast vid svår atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

8 Referenser

- [1] "Läkemedelsverket, Behandling av atopiskt eksem-behandlingsrekommendation," 2005.
- [2] M. von Euler and C.-O. Stiller, "Sveriges Kommuner och Landsting: Tidig bedömningsrapport av dupilumab (Dupixent) vid atopisk dermatit hos vuxna," 2017.
- [3] E. K. Johansson, N. Ballardini, A. Bergström, I. Kull, and C. F. Wahlgren, "Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference?," *Br J Dermatol*, vol. 173, pp. 962-8, Oct 2015.
- [4] E. Lilly, "Produktresumé Olumiant (baricitinib) 2 mg och 4 mg filmdragerade tabletter," 2020.
- [5] A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber, S. Christen-Zaech, M. Deleuran, A. Fink-Wagner, *et al.*, "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, pp. 657-682, May 2018.
- [6] A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber, S. Christen-Zaech, M. Deleuran, A. Fink-Wagner, *et al.*, "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, pp. 850-878, Jun 2018.
- [7] A. Wollenberg, J. Szepietowski, A. Taieb, and J. Ring, "Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 33, p. 1436, Jul 2019.
- [8] "EMA:s kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Assessment report Olumiant, International non-proprietary name: baricitinib EMA/520470/2020," vol. 17 september, 2020.
- [9] E. L. a. Company, "Protocol I4V-MC-JAHL(a); A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis-BREEZE-AD1," *[Data on File]*. 2017.
- [10] E. L. a. Company, "Protocol I4V-MC-JAHM(b); A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis-BREEZE-AD2," *[Data on File]*, 2018.
- [11] E. L. a. Company, "Protocol I4V-MC-JAHN(b): A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis- BREEZE-AD-3," *[Data on File]*, 2018.
- [12] E. L. a. Company, "Protocol I4V-MC-JAIN(b); A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine-BREEZE-AD4," *[Data on File]*. 2018.
- [13] E. L. a. Company, "Protocol I4V-MC-JAIY(a): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis BREEZE-AD-7," *[Data on File]*, 2018.
- [14] [_____

_____]
- [15] [_____

_____]

- [16] NICE, "Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis," *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Technology appraisal guidance TA534*, www.nice.org.uk/guidance/ta534, 1 augusti 2018 2018.
- [17] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [18] R. Ara and J. E. Brazier, "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available," *Value Health*, vol. 14, pp. 539-45, Jun 2011.
- [19] "Office for National Statistics. National life tables: UK. 2019; Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/datasets/nationallifetablesunitedkingdomreferencetables>."
- [20] L. Holm, "Clinical Expert interview," 2020.
- [21] L. Ivert, "Clinical Expert interview," 2020.
- [22] T. Särnholt, "Clinical Expert interview," 2020.
- [23] "Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," 2020.

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.