

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Dupixent (dupilumab)

Utvärderad indikation

För behandling av måttlig till svår prurigo nodularis hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling. Ansökan avser behandling av patienter med prurigo nodularis när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Förslag till begränsning

Subventioneras för patienter med prurigo nodularis när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Dupixent (dupilumab), Injektionsvätska, D11AH05
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis vilka är aktuella för systemisk behandling och hos vilka konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Antalet patienter aktuella för behandlingen uppskattas till omkring [---].
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor (AUP) år 2028.
Trepartsöverläggning	Ingen trepartsöverläggning är aktuell inom ramen för detta ärende. Det finns en sidoöverenskommelse som löper ut 2024-12-31 (förlängning möjlig till 2025-12-31).
Sista beslutsdag	2023-12-09

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dupixent, lösning i förfylld injektionspenna	300 mg	2 st	10 998,00	11 264,21
Dupixent, lösning i förfylld spruta	300 mg	2 st	10 998,00	11 264,21

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

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

Kliniska experter: Maja af Klinteberg, Biträdande universitetslektor och specialistläkare dermatologi och venereologi, Umeå Universitet/ Norrlands Universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer svårighetsgraden som hög för patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som är aktuella för systemisk behandling och för vilka konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Bedömningen görs mot bakgrund av att prurigo nodularis är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet. Klåda och knutor medför sömnsvårigheter, ångest, oro och smärta. Samsjuklighet med andra tillstånd är vanligt och kan leda till en förkortad livslängd. Vidare fäster TLV stor vikt vid tidigare bedömning av svårighetsgraden för svår, behandlingsrefraktär atopisk dermatit (hög) samt uttalande från klinisk expert om jämförbar påverkan på livskvalitet i aktuell patientpopulation jämfört med patienter med svår, behandlingsrefraktär atopisk dermatit.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter som haft otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för konventionell topikal behandling är metotrexat eller ciklosporin. Företaget har inte kommit in med någon jämförelse mot dessa preparat och TLV utvärderar därmed endast patienter som haft otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling. TLV bedömer, med stöd av behandlingsrekommendationer samt utlåtande av klinisk expert, att patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som haft otillräcklig effekt av, eller inte är lämpliga för, behandling med konventionell systemisk behandling saknar behandlingsalternativ. TLV bedömer därmed att relevant jämförelsealternativ till Dupixent för denna patientgrupp utgörs av inget tillägg till bästa understödjande vård.
Relativ effekt och säkerhet	TLV:s bedömning är att den kliniska effekten av dupilumab med avseende på minskning av klåda (mätt med Worst Itch-Numeric Rating Scale (WI-NRS)) och minskning av antalet knutor (baserat på IGA PN-S (Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodularis – Stage) är signifikant bättre än inget tillägg till bästa understödjande vård. Denna bedömning är baserad på resultatet från två randomiserade, placebo-kontrollerade fas 3-studier med totalt 311 patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som inte svarat på, alternativt inte är lämpliga för, behandling med medelstarka till mycket starka topikala kortikosteroider. Behandlingstiden var 24 veckor. TLV bedömer den uppnådda kliniska effekten som kliniskt relevant. Företaget har genomfört en subgruppsanalys med patienter som tidigare behandlats med systemiska immunosuppressiva läkemedel. Subgruppsanalysen visade på en något större skillnad i behandlingseffekt, till fördel för dupilumab, jämfört med hela ITT-populationen. Då anledningen till att patienterna i denna subgrupp avslutat behandlingen är okänd gör TLV bedömningen att den observerade effekten i hela ITT-populationen bör anses representera effekten både för de patienter som inte svarar på konventionell systemisk behandling samt för de patienter som inte bedöms lämpliga för konventionell systemisk behandling.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. De utvärderade patientpopulationerna är vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som (1) inte är lämpliga för systemisk behandling respektive (2) har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling. Företaget redovisar ett separat grundscenari för respektive patientpopulation. Analysen består av en hälsoekonomisk modell i två steg, dels ett beslutsträd som representerar [-----] av behandlingsförloppet, dels en markovmodell som motsvarar behandlingsförloppet [-----]. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för prurigo nodularis. Däremot är det osäkert huruvida den hälsoekonomiska analysen återspeglar den förväntade användningen av Dupixent i klinisk praxis med avseende på behandlingstid och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt.
Modellering av klinisk effekt	Det [-----] som används i modellen är sannolikheten att uppnå en [-----]. Eftersom TLV bedömer att den kliniska effekten ska baseras på data över ITT-populationen utgår TLV från ett grundscenari där den kliniska effekten är densamma för patienter som inte är lämpliga för respektive har haft otillräcklig effekt av konventionell

	<p>systemisk behandling. Andelen patienter som uppnår [-----] uppgår till [-----] procent i Dupixent-armen respektive [-----] procent i jämförelsearmen.</p> <p>TLV bedömer att avsaknaden av långtidsdata gör att det finns en hög osäkerhet avseende företagets antaganden kring långtidseffekten av både Dupixent och bästa understödjande vård. TLV utgår från att sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt över tid i jämförelsearmen är densamma som i Dupixent-armen men redovisar känslighetsanalyser där behandlingseffekten över tid varierar i båda armarna.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>Behandling med Dupixent antas förbättra livskvaliteten för patienter genom att minska klåda.</p> <p>Livskvalitetsvikter är behandlingsspecifika och har samlats in genom EQ-5D-5L formulär i de kliniska studierna och är därefter översatta till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i Hernandez (2023) [1].</p> <p>Företaget antar att livskvaliteten för patienter som inte svarat på behandling i båda armarna skiljer sig åt och är högre i Dupixent-armen. Vidare antas livskvaliteten för dessa patienter återgå till baslinje inom fem år. TLV anser att företaget inte har motiverat varför livskvaliteten skulle skilja sig åt för dessa patienter men är eniga med företaget angående att en patient som inte svarar på behandling så småningom återgår till livskvaliteten vid baslinje. Det är däremot osäkerhet inom hur lång tid denna återgång sker. TLV utgår i sitt grundscenario från att livskvaliteten för patienter som inte svarar på behandling direkt återgår till livskvalitet vid baslinje.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>Kostnaderna med störst betydelse för resultatet är läkemedelskostnaden för Dupixent samt vårdkostnader.</p> <p>TLV bedömer att företagets antaganden kring resursutnyttjande för patienter med måttlig till svår behandlingsrefraktär prurigo nodularis är behäftade med höga osäkerheter. Detta eftersom skattningarna främst baseras på utlåtande från företagets kliniska experter. I jämförelse med företaget antar TLV färre [-----] och [-----].</p>
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	<p>Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY med hänsyn till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.</p>
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>Företaget som marknadsför Dupixent har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Dupixent minskar. Sidoöverenskommelsen gäller till och med den 31 december 2024 om inte förlängning sker. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.</p> <p>Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka [-----] kronor för patienter som inte är lämpliga för eller har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen och till cirka 476 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.</p>
Sammanvägd bedömning	<p>Kostnaden för behandling med Dupixent med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras för patienter med prurigo nodularis när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.</p>

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Prurigo nodularis	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet	3
3.1	Indikation.....	3
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
6.1	Kliniska studier	5
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	7
7	Hälsoekonomi	9
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
7.2	Effektmått	10
7.2.1	Klinisk effekt	10
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	13
7.3	Kostnader	14
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	14
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	15
7.3.3	Övriga direkta kostnader.....	16
7.3.4	Indirekta kostnader.....	17
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	17
8.1	Företagets grundscenario	18
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	18
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	18
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	19
8.2	TLV:s grundscenario	20
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	20
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	21
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	22
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	23
8.3	Samlad bedömning av resultaten	24
9	Regler och praxis	26
9.1	Den etiska plattformen	26
9.2	Författningstext m.m.	26
10	Referenser	27
11	Bilagor	29
	Bilaga 1 – Figurer över andelen patienter i respektive hälsotillstånd över tid, per behandlingsarm	29

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter med prurigo nodularis när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Företaget har tidigare beviljats begränsad subvention för Dupixent för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ (dnr 3413/2017) och för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med högdos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och: -som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller -antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat patienter med otillräckligt kontrollerad astma (dnr 1733/2019).

2 Prurigo nodularis

Prurigo nodularis är en inflammatorisk hudsjukdom som kännetecknas av att patienten har haft kronisk klåda under minst sex veckor och, som en följd av klådan, utvecklat knutor på kroppen. Dessa knutor är oftast symmetriskt utspridda på armar, axlar och ben. Klådan leder till att patienterna river sönder knutorna vilket kan leda till infektioner och ärrvävnad [2-4].

Klådan kan utlösas av flera faktorer inklusive dermatologiska tillstånd, psykiska orsaker, infektioner, läkemedel samt systemiska sjukdomar, till exempel diabetes, cancer, leversjukdomar eller njursjukdomar [5-7]. Omkring 20–60 procent av alla patienter med prurigo nodularis har en samsjuklighet med atopisk dermatit eller andra atopiska tillstånd (tidigare sjukdomshistorik eller pågående) [8]. Patienter med prurigo nodularis har även rapporterats ha en högre frekvens av psykisk ohälsa i form av depression och ångest än normalbefolkningen [8,9]. Prurigo nodularis är en är långvarig och ofta kronisk sjukdom [10]. Symtomen kan periodvis förbättras för att sedan åter förvärras.

Prurigo nodularis kan förekomma i allt från relativt lindriga former med måttlig klåda och några fåtal knutor till mycket svåra former med intensiv klåda och mer än hundra knutor. I kliniska studier mäts grad av klåda vanligen med WI-NRS¹ alternativt med VAS-itch². Antalet knutor indikeras med IGA PN-S³.

Andra skattningsskalor som ofta används för att mäta och beskriva svårighetsgraden vid prurigo nodularis är DLQI (Dermatology life quality index), HADS-A och HADS-D (Hospital anxiety and depression scale) samt Skin Pain NRS och Sleep NRS. Enligt TLV:s anlitade kliniska expert används ingen fastslagen klassificering av svårighetsgrad utifrån dessa skalor vid den klinik där hon är verksam, utan bedömningen av svårighetsgrad och behov av behandling görs från individ till individ av den behandlande läkaren.

Publicerade data visar på en prevalens för prurigo nodularis mellan 0,006 och 0,15 procent [8,11-13]. Medianåldern är >50 år och prevalensen ökar med stigande ålder. Prurigo nodularis är vanligare hos kvinnor än hos män. Företaget uppger, baserat på opublicerade RWE-data

¹ Worst Itch Numeric Rating Scale: En numerisk skala där patienten skattar sin klåda under de senaste 24 timmarna på en skala mellan 0 och 10 där 0 motsvarar "ingen klåda" och 10 motsvarar "värsta tänkbara klåda".

² Visual Analogue Scale-itch

³ Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodularis – Stage: 0 poäng motsvarar inga knutor, 1 poäng ≤5 knutor, 2 poäng 6–19 knutor, 3 poäng 20–99 knutor och 4 poäng ≥100 knutor

(Real World Evidence) att prevalensen i Sverige är omkring [-----]. Denna siffra är baserad på patienter som [-----].

Prurigo nodularis i sig har låg eller ingen påverkan på patienternas livslängd, däremot kan samsjuklighet med andra sjukdomar bidra till en förkortad livslängd [11].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Prurigo nodularis är en inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av klåda med utveckling av knutor som följd. Beroende på svårighetsgrad så kan tillståndet ha olika grad av påverkan på patientens livskvalitet kopplat till sömnsvårigheter, ångest, oro och smärta [3,14,15]. En metaanalys baserad på nio studier med prurigo nodularis-patienter av olika svårighetsgrad visar på ett medelvärde för DLQI på 13,8 (95% KI 10,6–16,9) vilket indikerar en ”Mycket stor inverkan” på patienternas livskvalitet [16].

I de pivotala fas 3-studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 inkluderades patienter med en WI-NRS-skattning ≥ 7 och IGA PN-S ≥ 3 (dvs 20 knutor eller mer). TLV:s bedömning är att svårighetsgraden för dessa patienter kan anses representativ för svårighetsgraden för den patientpopulation som omfattas av den aktuella subventionsansökan. Vid baslinjen skattade patienterna i studien sin livskvalitet till [----] baserat på EQ-5D-5L. Vidare skattade patienterna vid baslinjen DLQI till mellan 15,7 och 18,2 (skala 0–30 där 11–20 motsvarar ”Mycket stor inverkan på livskvaliteten”), Skin Pain NRS till 7,1–7,3 (skala 0–10 där 0 är ingen smärta och 10 är värsta tänkbara smärta) och Sleep-NRS till 4,2–4,4 (skala 0–10 där 0 är bästa tänkbara sömn och 10 är värsta tänkbara sömn). Slutligen hade patienterna en HADS-A (Hospital Anxiety and Depression scale - Anxiety) poäng på 8,3–9,5 (max 21) och HADS-D (HADS-depression) poäng på 6,0–6,9 vid baslinjen. Detta motsvarar ”Mild till måttlig ångest” respektive ”nedstämdhet”. [17]

Som nämnts ovan är prurigo nodularis i de flesta fall att betrakta som en kronisk sjukdom även om tillståndet periodvis kan förbättras. Klådan är inte nödvändigtvis ständig men kännbar för patienten dagligen, ofta vid sänggående och nattetid med insomningsproblem och påverkan på sömnkvalitet som följd [18]. Det sociala stigma som knutorna kan innebära i sociala sammanhang är konstant [10]. I en studie från Danmark uppgav drygt en fjärdedel av patienterna att de undvek sociala aktiviteter på grund av sin sjukdom [19].

Tillståndets livslängdspåverkan är begränsad då den drabbade inte löper någon ökad risk för förtida död kopplat till diagnosen prurigo nodularis. Däremot finns en betydande samsjuklighet med andra tillstånd som leder till att patienter med prurigo nodularis ändå har en förväntat kortare livslängd jämfört med genomsnittsbefolkningen [11,20].

Det saknas idag godkända läkemedel för patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som inte svarar på befintliga behandlingsalternativ alternativt inte är lämpliga för dessa (se avsnitt 4). Svårighetsgraden för motsvarande patientpopulation med behandlingsrefraktär svår atopisk dermatit har i ett tidigare ärende (dnr 3413/2017) bedömts som hög. TLV:s kliniska expert bedömer att påverkan på livskvalitet hos den aktuella patientpopulationen är jämförbar med den hos patienter svår behandlingsrefraktär atopisk dermatit.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som hög för patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som är aktuella för systemisk behandling och när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Bedömningen görs mot bakgrund av att prurigo nodularis är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet. Klåda och knutor medför sömnsvårigheter, ångest, oro och smärta. Samsjuklighet med andra

tillstånd är vanligt och kan leda till en förkortad livslängd. Vidare fäster TLV stor vikt vid tidigare bedömning av svårighetsgraden för svår, behandlingsrefraktär atopisk dermatit (hög). TLV:s anlitade kliniska expert bedömer att påverkan på livskvalitet vid svår, behandlingsrefraktär atopisk dermatit är jämförbar med den i den aktuella patientpopulationen.

3 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Dupixent utgörs av dupilumab. Läkemedlet fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen för aktuell indikation i december 2022 (typ II variationsansökan, Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0063).

3.1 Indikation

Dupixent är indicerat för behandling av måttlig till svår prurigo nodularis hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

Dupixent är sedan tidigare även godkänt för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit, för svår astma med typ 2 inflammation, för svår kronisk rinosinuit med näspolyper och för eosinofil esofagit.

3.2 Verkningsmekanism

Dupilumab är en rekombinant human IgG4-monoklonal antikropp som hämmar interleukin-4- och interleukin-13-signalering vilket leder till en minskning av markörer associerade med typ 2-inflammation och lindring av sjukdomssymtomen.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Dupixent för vuxna är en initial subkutan dos på 600 mg (två 300 mg injektioner), följt av 300 mg varannan vecka. I produktresumén anges att Dupixent kan användas med eller utan topikala kortikosteroider.

Patienten kan själv injicera Dupixent, alternativt kan injektionen ges av patientens vårdare om vårdpersonalen bedömer att så är lämpligt. Innan användning ska lämplig utbildning ges till patienten och/eller vårdare om hur Dupixent förbereds och administreras.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas i dagsläget svenska riktlinjer för behandling av prurigo nodularis. De övergripande rekommendationerna på 1177 och Internetmedicin är dock väl överensstämmande med den behandlingstrappa som rekommenderas av *International forum for the study of itch* [21]. TLV:s kliniska expert har bekräftat att praxis för behandling av prurigo nodularis i Sverige i stort sett följer IFSI:s riktlinjer.

Den huvudsakliga målsättningen med behandling av prurigo nodularis är att bryta den klådcirkel som ger upphov till sjukdomens kroniska karaktär. Enligt IFSI:s riktlinjer är mjukgörande medel rekommenderad basbehandling oavsett svårighetsgrad. Lindrigare former av prurigo nodularis ska därutöver i första hand behandlas med topikala kortikosteroider, topikala kalcineurinhämmare och/eller antihistaminer. Nästa steg i behandlingstrappan utgörs av topikalt capsaicin, lokala injektioner av kortikosteroider i knutorna och/eller ljusbehandling med UVB.

Patienter med svårare former av prurigo nodularis kan behandlas med klåddämpande läkemedel (till exempel selektiva serotoninåterupptagshämmare eller gabapentinoider) och/eller systemiska immunosuppressiva läkemedel. Inget av dessa preparat är indicerade för prurigo

nodularis och de används därmed off label. TLV:s kliniska expert uppger att de vid hennes klinik i första hand använder metotrexat och ibland ciklosporin. Ciklosporin väljs då det finns behov av en snabbare effekt på klådan men är olämpligt för längre behandlingsperioder på grund av biverkningsprofilen.

I IFSI:s behandlingsriktlinjer nämns även thalidomid, neurokinin1-receptor-antagonister, opioid-receptor-antagonister och nemolizumab som möjliga behandlingsalternativ. De förstnämnda preparaten har dock svåra biverkningsprofiler och/eller begränsad klinisk evidens. TLV:s kliniska expert uppger att dessa preparat inte används för att behandla patienter med prurigo nodularis vid den klinik där hon är verksam. Nemolizumab är en IL-31-hämmare som i en fas 2-studie visats minska såväl klåda som antalet knutor [22]. Nemolizumab är i dagsläget endast godkänt i Japan och för indikationen atopisk dermatit [23].

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om en begränsad subvention för behandling av patienter med prurigo nodularis när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget uppger att metotrexat och ciklosporin är de i Sverige vanligast förskrivna systemiska immunosuppressiva behandlingarna.

Företaget anger att de patienter som omfattas av den föreslagna begränsningstexten saknar effektiva behandlingsalternativ och att patienterna därmed är hänvisade till bästa understödjande vård i form av [-----].

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. När det saknas behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling".

I behandlingsriktlinjerna för prurigo nodularis utgörs de sista stegen i behandlingstrappan av systemiska preparat [21]. TLV:s kliniska expert bekräftar att de patienter som fått otillräcklig effekt av, eller inte är lämpliga för, konventionell systemisk behandling, är hänvisade till bästa understödjande vård i form av mjukgörande medel med eller utan topikala kortikosteroider eller kalcineurinhämmare. En del av dessa patienter får dessutom ljusbehandling.

TLV:s bedömning: Företaget ansöker om subvention för patienter med prurigo nodularis när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter som haft otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för topikal behandling är metotrexat eller ciklosporin. Företaget har inte kommit in med en jämförelse mot dessa preparat och anger att Dupixent ska användas efter dessa preparat. TLV utvärderar därmed endast patienter som haft otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Dupixent för patienter som haft otillräcklig effekt av, eller inte är lämpliga för, konventionell systemisk behandling. Detta då patienter som inte svarat på eller inte är lämpliga för konventionell systemiska behandling saknar behandlingsalternativ.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
<i>LIBERTY-PN PRIME [17]</i>	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblindad. Efter en initial dos om 600 mg fick den aktiva armen 300 mg dupilumab varannan vecka i 24 veckor.	Placebo	Patienter med prurigo nodularis som inte svarat på alternativt inte är lämpliga för behandling med topikala preparat. 75 patienter randomiserades till dupilumab och 76 patienter till placebo.	Efter 24 veckors behandling hade symtomen förbättrats hos 60,0% av patienterna som behandlades med dupilumab (mätt som en minskning med minst 4 poäng på WI-NRS*) jämfört med 18,4% av patienterna som fick placebo (p<0,001).
<i>LIBERTY-PN PRIME2 [17]</i>	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblindad. Efter en initial dos om 600 mg fick den aktiva armen 300 mg dupilumab varannan vecka i 24 veckor.	Placebo	Patienter med prurigo nodularis som inte svarat på alternativt inte är lämpliga för behandling med topikala preparat. 78 patienter randomiserades till dupilumab och 82 patienter till placebo.	Efter 12 veckors behandling hade symtomen förbättrats hos 37,2% av patienterna som behandlades med dupilumab (mätt som en minskning med minst 4 poäng på WI-NRS)* jämfört med 22,0% av patienterna som fick placebo (p=0,022).

*WI-NRS=Worst Itch-Numeric Rating Scale.

Innehållet i nedanstående avsnitt är hämtat från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Dupixent, 2022 och produktresumén för produkten Dupixent [20,24].

Metod

LIBERTY-PN PRIME och LIBERTY-PN PRIME2

Marknadsgodkännandet av Dupixent för behandling av prurigo nodularis baserades på två randomiserade, dubbelblindade placebokontrollerade multicenterstudier: LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2. Studierna inkluderade patienter i åldern 18 år och äldre med måttlig till svår prurigo nodularis (definierat som svår klåda (WI-NRS \geq 7 på en skala från 0 till 10) och fler eller lika med 20 knutor) hos vilka behandling med medelstarka till mycket starka topikala kortikosteroider gett otillräcklig effekt eller inte var lämpliga.

Patienterna fick antingen subkutant dupilumab 600 mg dag 1, följt av 300 mg en gång varannan vecka i 24 veckor, eller matchande placebo. Under studietiden tilläts patienterna fortsätta pågående behandling med milda till medelstarka topikala kortikosteroider medan patienter som innan studiestart behandlades med starka eller mycket starka kortikosteroider fick byta till svagare preparat. Behandlingstiden var 24 veckor följt av en 12 veckors uppföljningsperiod.

Det primära effektmåttet utgjordes av andelen patienter med förbättring (minskning) i WI-NRS-score med \geq 4 poäng efter 24 veckor i LIBERTY-PN-PRIME-studien och efter 12 veckor i LIBERTY-PN-PRIME2-studien. För LIBERTY-PN-PRIME2-studien var andelen patienter

med förbättring (minskning) i WI-NRS-poängen med ≥ 4 efter 24 veckor ett sekundärt effektmått. [-----] procentuell förändring i WI-NRS-score från baslinjen, andel patienter med fem eller färre knutor (IGA-PN score 0 eller 1) efter 24 veckor samt andel patienter som under studien minskade sitt DLQI score med ≥ 9 poäng.

Resultat

Totalt inkluderades 311 patienter i de bägge studierna (75 + 78 i dupilumab-grupperna och 76 + 82 i placebo-grupperna). Patienternas medelålder var 49,5 år och medianvikten 71,3 kg. 65,3 procent av patienterna var kvinnor. Vid baslinjen var den genomsnittliga poängen på WI-NRS-skalan 8,5. 66,3 procent av patienterna hade 20 till 100 knutor och 33,7 procent hade fler än 100 knutor. 99,7 procent av patienterna hade tidigare behandlats med topikala kortikosteroider eller kalcineurinhämmare och 38 procent hade tidigare behandlats med systemiska immunosuppressiva preparat. 43,4 procent hade tidigare haft atopi (definierad som en medicinsk historia av atopisk dermatit, allergisk rinit/rinokonjunktivit, astma eller matallergi). 4,2 procent hade mild, pågående atopisk dermatit. Under studiens gång behandlades 58,5 procent av patienterna med milda till medelstarka topikala kortikosteroider eller topikala kalcineurinhämmare.

I den poolade ITT-populationen var andelen patienter med en förbättring (minskning) på WI-NRS-skalan med ≥ 4 poäng från baslinjen vid vecka 24 58,8 procent i dupilumabgruppen jämfört med 19,0 procent för placebogruppen ($p < 0,0001$). Den genomsnittliga procentuella förändringen i WI-NRS-score från baslinjen till vecka 24 var 53,4 procent i dupilumabgruppen jämfört med 28,0 procent i placebogruppen ($p < 0,0001$). Andelen patienter med fem eller färre knutor (IGA-PN score 0 eller 1) var 46,4 procent för dupilumabgruppen och 17,1 procent för placebogruppen ($p < 0,0001$). Vidare var andelen patienter med en förbättring i DLQI med nio enheter eller mer vid vecka 24 signifikant högre i dupilumabgruppen jämfört med placebogruppen (64,7 procent respektive 22,8 procent, $p < 0,0001$).

Behandlingseffekter i subgrupper (ålder, kön, med eller utan atopisk medicinsk historia, och med eller utan bakgrundsbehandling med topikala preparat) i LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 var i enlighet med resultatet i hela studiepopulationen. Skillnaden mellan dupilumab och placebo var något mindre i patienter med högt BMI (body mass index). I placebogruppen observerades en något högre effekt för de patienter som under studien inte fick samtidig behandling med milda till medelstarka topikala kortikosteroider eller topikala kalcineurinhämmare jämfört med de patienter som fick samtidig behandling med dessa preparat (26,9 procent jämfört med 13,2 procent) vilket ledde till att skillnaden mellan behandling med dupilumab och behandling med placebo blev något mindre i denna grupp.

Behandlingstiden i bägge studierna var 24 veckor. Efter avslutad behandling fanns det tecken på återfall av symtom under den 12 veckor långa uppföljningsperioden. Företaget hänvisar, baserat på gemensamma bakomliggande sjukdomsorsaker för prurigo nodularis respektive atopisk dermatit till resultatet från längre behandlingsstudier samt långtidsuppföljning av patienter som behandlas med dupilumab för atopisk dermatit.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som orsakas av dupilumab (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är reaktioner på injektionsstället (till exempel rodnad, svullnad, klåda och smärta), konjunktivit (rodnad och obehag i ögat), ledsmärta, munsår och förhöjda nivåer av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Det har även rapporterats sällsynta fall av serumsjuka (allergi mot proteiner i läkemedlet) och reaktioner som liknar symtomen på serumsjuka, anafylaxi (plötsliga, allvarliga allergiska reaktioner) och ulcerös keratit (inflammation och skador på det genomskinliga skiktet i ögats främre del).

I LIBERTY-PN-PRIME-studien rapporterades allvarliga biverkningar hos fem (6,7 procent) och sex (8,0 procent) patienter i dupilumab- respektive placebogrupperna. Motsvarande siffror för LIBERTY-PN-PRIME2 var två (2,6 procent) och två (2,4 procent) [17]. Ingen av dessa händelser bedömdes vara relaterade till läkemedlet och ingen patient ur dupilumabgruppen avslutade sitt deltagande i studierna på grund av biverkningar.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

I sin ansökan presenterar företaget subgruppsanalyser för de patienter som någon gång före inklusion i LIBERTY-PN-PRIME respektive LIBERTY-PN-PRIME2 behandlats med systemiska immunosuppressiva läkemedel. De poolade resultaten från de två studierna visar att andelen patienter med en minskning [-----

-----].

Företaget hänvisar även till en fallserie publicerad i Lönndahl et al 2022 [25]. Publikationen beskriver 19 patienter med prurigo nodularis med ett medianvärde för WI-NRS på 8,5 och ett medianvärde för DLQI på 15 trots behandling med tillgängliga preparat och metoder inklusive topikala kortikosteroider, metotrexat, ciklosporin och ljusbehandling. Hos de tio patienter som ingick i den statistiska analysen observerades statistiskt signifikanta förbättringar på både grad av klåda och antal knutor.

TLV:s diskussion

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har utvärderat de två fas III-studierna och bedömt att det finns en positiv nytta/riskbalans vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som är aktuella för systemisk behandling [20].

Behandlingseffekten som observerades i de kliniska studierna var oberoende av svårighetsgrad av prurigo nodularis samt av om patienterna hade en atopisk eller icke-atopisk sjukdomsbakgrund. Skillnaden mellan dupilumabgruppen och placebogruppen var något mindre i den grupp av patienter som under studiens gång inte samtidigt behandlades med topikala kortikosteroider eller topikala kalcineurinhämmare. Denna skillnad drevs dock av ett högre placebo-svar i denna grupp av patienter (snarare än ett lägre svar i dupilumabgruppen) och bedömdes därmed inte kliniskt relevant. TLV noterar att ingen av patienterna i vare sig dupilumab- eller placebogruppen behandlades med starka kortikosteroider. Detta medför en viss osäkerhet då dessa preparat kan komma att användas samtidigt som Dupixent.

Övriga osäkerheter i de pivotala studierna inkluderar effekt hos vissa patientgrupper samt effekt över tid. Patienter med ett högt BMI hade ett något sämre svar på dupilumab, dock inte i en utsträckning som EMA bedömde motivera en dosjustering baserat på kroppsvikt. EMA lyfter även avsaknaden av långtidsdata för patienter med prurigo nodularis då uppföljningstiden i de kliniska studierna var begränsad till 24 veckor. TLV instämmer i EMA:s bedömning av dessa osäkerheter.

EMA bedömer att det primära effektmåttet (minskning av klåda) är ett kliniskt relevant effektmått då klåda är den huvudsakliga bakomliggande faktorn till utveckling och progression av prurigo nodularis. EMA bedömer att den uppnådda effekten är kliniskt relevant samt att dosnivån (samma dosering som anges för behandling av prurigo nodularis i produktresumén) var

relevant. LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 var multicenterstudier som genomfördes i USA, Kanada, Syd-Amerika, Asien och Europa (Frankrike, Ungern, Italien, Spanien, Portugal och Storbritannien). TLV:s bedömning är att det är rimligt att anta att behandlingseffekten hos svenska patienter med prurigo nodularis inte skiljer sig ifrån effekten hos patientpopulationen i de kliniska studierna.

Företaget ansöker om subvention för patienter med prurigo nodularis när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Det kliniska underlaget inkluderar en subgruppsanalys där effekten av dupilumab utvärderats i den grupp av patienter som någon gång före inklusion i studien behandlats med systemiska immunosuppressiva preparat. [-----

-----]. Företaget gör antagandet att den kliniska effekten i denna subgrupp kan anses representativ för den grupp av patienter som fått ett otillräckligt svar på behandling med konventionell systemisk behandling medan effekten i hela ITT-populationen (se Resultat i avsnitt 6.1) antas representera effekten i den grupp av patienter som inte är lämpliga för behandling med konventionell systemisk behandling. Av företagets underlag framgår inte orsaken till att dessa patienter avslutat behandlingen (på grund av ingen eller otillräcklig behandlingseffekt eller på grund av att de inte tolererade behandlingen).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten av dupilumab vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis som är aktuella för systemisk behandling och för vilka konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig är bättre än den av inget tillägg till bästa understödande vård med avseende på lindring av klåda, minskat antal knutor samt dermatologisk livskvalitet. Bedömningen baseras på två pivotala studierna samt subgruppsanalyser av data från dessa studier. TLV bedömer osäkerheten i resultaten för ITT-populationen som låg då det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design och god kvalitet.

TLV bedömer att den observerade effekten i hela ITT-populationen bör anses representera effekten både hos de patienter som inte svarar på konventionell systemisk behandling och de patienter som inte bedöms lämpliga för konventionell systemisk behandling. Detta då det saknas information kring varför den subgrupp av patienter som före någon gång före studien behandlats med systemiska immunosuppressiva preparat avslutat denna behandling.

TLV bedömer, baserat på användning av dupilumab för andra indikationer inklusive atopisk dermatit och astma samt data från de pivotala studierna på patienter med prurigo nodularis, att säkerhetsprofilen för dupilumab är acceptabel.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs) utvärderas för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård. Företaget definierar bästa understödande vård som [-----]. Syftet med Dupixent är att minska klåda hos patienterna och därmed förbättra livskvaliteten och minska sjukvårdsbehovet.

De utvärderade patientpopulationerna är vuxna patienter med prurigo nodularis som (1) inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling respektive (2) har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling. Företaget redovisar ett separat grundscenario för respektive patientpopulation. Patienternas genomsnittliga ålder vid baslinje är [----] år i båda grundscenarier.

Analyserna bygger på en hälsoekonomisk modell i två steg, dels ett beslutsträd som motsvarar [-----] av behandlingsförloppet (Figur 1), dels en markovmodell som motsvarar behandlingsförloppet [-----] (Figur 2).

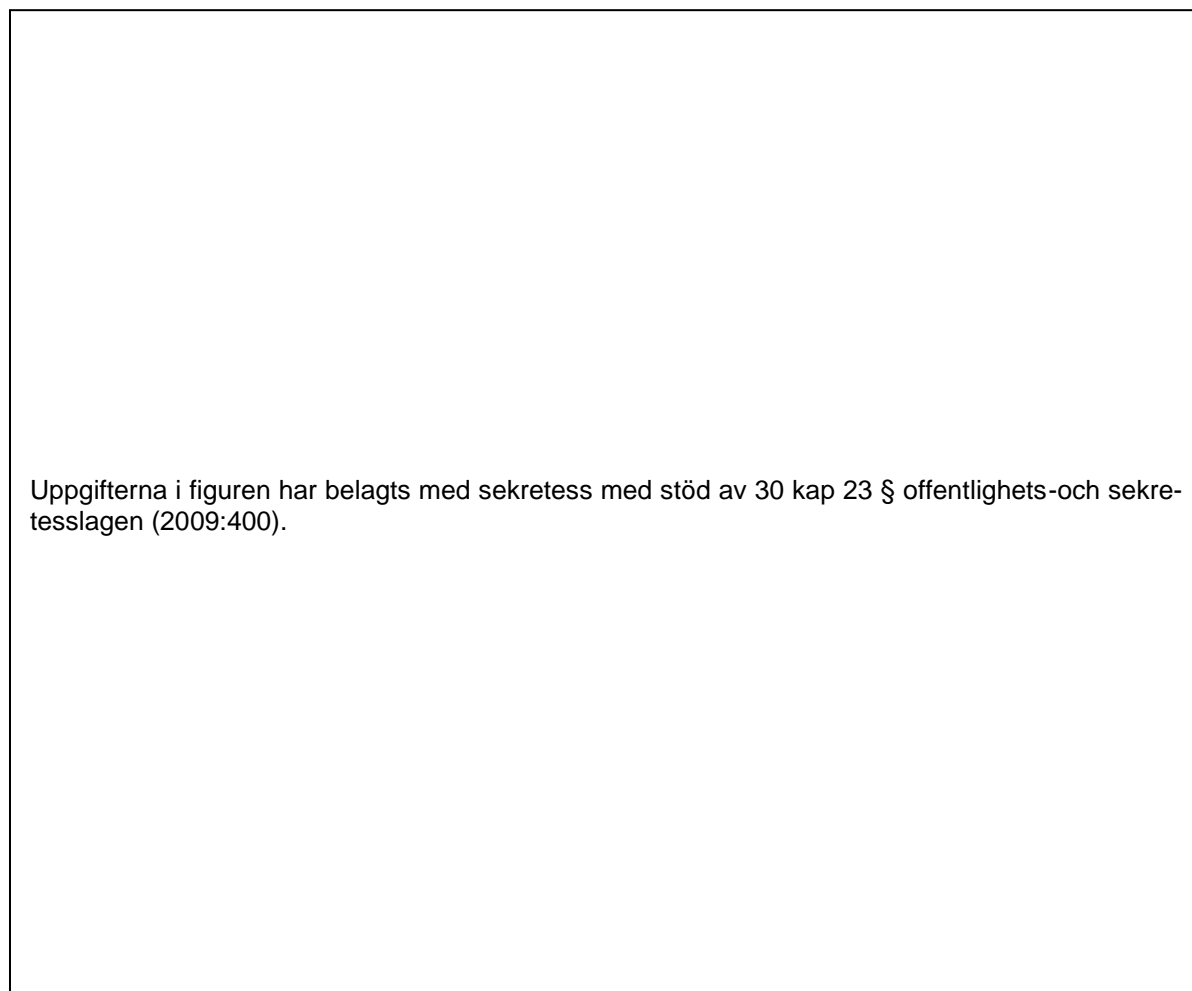
Samtliga patienter startar i beslutsträdet där de behandlas med Dupixent alternativt behandlas med enbart bästa understödande vård. Efter [-----] utvärderas huruvida patienten har uppnått tillräcklig respons, det vill säga [-----]. Patienter som uppnår respons av Dupixent fortsätter till ” [-----] ” i beslutsträdet och [-----], medan patienter som inte uppnår tillräckligt respons fortsätter till [-----] och [-----]. Patienter som vid start enbart behandlades med bästa understödande vård [-----] med [-----].

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 1. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur, första [-----] av behandlingsförloppet.

Baserat på respons [-----] övergår patienterna till den långsiktiga markovmodellen och hamnar i [-----] om de [-----], [-----]” om de [-----]. Patienter i [-----]” förblir i det tillståndet [-----].

En livstids tidshorisont appliceras i analysen och en cykellängd på [-----]. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.



Figur 2. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur, behandlingsförloppet [-----].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för prurigo nodularis. Däremot är det osäkert huruvida den hälsoekonomiska analysen återspeglar den förväntade användningen av Dupixent i klinisk praxis med avseende på behandlingens längd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Det [-----] som modelleras är sannolikheten att uppnå en [-----]. Andelen patienter i respektive arm som uppnår [-----]

-----] baseras på data i de kliniska studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2. För patienter som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling antar företaget att kliniska data över samtliga patienter (ITT-populationen) i studierna är relevanta att utgå från, se Tabell 2. För patienter som haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling har företaget utgått från den subgruppsanalys (se tidigare avsnitt 6.2 Kliniska studier) av patienter som någon gång före inklusion i studien behandlats med systemiska immunosuppressiva preparat, se Tabell 3.

[-----]

 -----].

För att justera beräkningen av behandlingsrespons för observationer där utfallsmåttet inte rapporterats på grund av att patienten fått räddningsmedicinering innan uppföljning användes två metoder. I metod ett [-----], medan i metod två räknas [-----]. I företagets grundscenario appliceras metod ett.

Tabell 2. Andelen patienter som uppnår respons [-----] (ITT-population, patienter som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling), per behandlingsarm, analysmetod och kliniskt effektmått.

Kriterie för respons	Dupixent	Bästa understödjande vård
[-----]		
Analysmetod 1 (grundscenario)	[-----]%	[-----]%
Analysmetod 2	[-----]%	[-----]%
[-----]		
Analysmetod 1	[-----]%	[-----]%
Analysmetod 2	[-----]%	[-----]%

Tabell 3. Andelen patienter som uppnår respons [-----] (subgruppsanalys, patienter som har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling), per behandlingsarm och kliniskt effektmått.

Kriterie för respons	Dupixent	Bästa understödjande vård
[-----]		
Analysmetod 1 (grundscenario)	[-----]%	[-----]%
[-----]		
Analysmetod 1	[-----]%	[-----]%

Långsiktig behandlingseffekt

Företaget anger att patienter i kliniska prövningar tenderar att ha en högre följsamhet till behandling jämfört med patienter i klinisk verklighet. För ett hudtillstånd som prurigo nodularis där patienterna måste applicera topikala behandlingar regelbundet på stora delar av kroppen, har företagets anlitade kliniska experter beskrivit att följsamheten till behandling minskar med tiden eftersom appliceringen är tidskrävande och besvärande för patienterna.

Vidare finns det osäkerheter kring den långsiktiga effekten av Dupixent hos patienter med prurigo nodularis, och företaget anger att det inte finns någon slutförd eller pågående studie som utvärderar den långsiktiga effekten av Dupixent för aktuell patientpopulation. Det finns dock resultat tillgängliga för Dupixent i upp till fyra år från en öppen förlängningsstudie [26] för patienter med atopisk dermatit. Företaget hävdar att eftersom atopisk dermatit är en analog

sjukdom till prurigo nodularis är det möjligt att applicera tillgängliga data över långsiktig behandlingseffekt för patienter med atopisk dermatit i den hälsoekonomiska analysen för patienter med prurigo nodularis, se nedan Tabell 4.

Det finns heller inga långtidsdata avseende effekten av bästa understödjande vård. Företaget har identifierat alternativa källor för att skatta den långsiktiga behandlingseffekten för bästa understödjande vård, se Tabell 4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har i sin utvärdering av dupilumab (TA534) för atopisk dermatit [27] antagit att behandlingseffekt uppnåddes av 75 procent av patienterna år två, och minskade med 25 procentenheter varje år tills de nådde 0 procent år fem. Företaget applicerar dessa antaganden i sitt grundscenario. Företaget har även kommit in med en alternativ källa för bibehållen behandlingseffekt i jämförelsearmen från CHRONOS-studien där ett-års-data för bästa understödjande vård för patienter med atopisk dermatit finns [28]. Företaget har extrapolerat dessa data över fem år med hjälp av statistiska modeller för att få fram skattningar på sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt efter år två. Företaget antar att en patient som inte har någon respons av behandling med bästa understödjande vård fortsätter behandlas med bästa understödjande vård utan att få någon effekt av behandlingen.

Tabell 4. Sannolikhet för bibehållen behandlingseffekt, år 2–5 per behandlingsarm.

År	Dupixent	Inget tillägg till bästa understödjande vård	
		Grundscenario	Alternativscenario
2	[-----]%	[-----]%	[-----]%
3	[-----]%	[-----]%	[-----]%
4	[-----]%	[-----]%	[-----]%
5	[-----]%	[-----]%	[-----]%
Källa	[26]	[27]	[28]

Behandlingsavbrott

Förutom avtagande behandlingseffekt över tid på grund av minskad följsamhet till behandling appliceras även en årlig sannolikhet för behandlingsavbrott på grund av andra skäl i Dupixent-armen. Företaget utgår från andelen behandlingsavbrott under 24 veckor i LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 för att skatta den årliga avbrottsfrekvensen i Dupixent-armen, som uppgår till [-----].

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att det [-----], [-----], är ett [-----] utfallsmått vilket medför en osäkerhet i huruvida samtliga patienter som fortsätter behandling med Dupixent efter [-----] har uppnått en kliniskt relevant förbättring. TLV:s kliniska expert anger även att man inte rutinmässigt använder sig av skattningsskalor ([-----]) i klinisk praxis utan att läkaren gör en individuell bedömning kring den enskilda patientens uppnådda behandlingseffekt. TLV konstaterar att [-----] men i de kliniska studierna uppnådde en [-----] patienter det sekundära kliniska effektmåttet IGA PN-S-poäng på 0 eller 1 (46,4 procent i dupilumab armen jämfört med 17,1 procent i jämförelsearmen). I en känslighetsanalys utgår TLV från att behandlingseffekten avgörs av huruvida patienten uppnått det sekundära effektmåttet IGA PN-S-poäng på 0 eller 1.

TLV:s bedömning: Eftersom TLV bedömer att den kliniska effekten ska baseras på data över ITT-populationen utgår TLV från ett grundscenario där den kliniska effekten är densamma för patienter som inte är lämpliga för respektive har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling.

TLV bedömer att avsaknaden av långtidsdata medför en hög osäkerhet avseende företagets antaganden kring långtidseffekten av både Dupixent och bästa understödjande vård. TLV ut-

går från att sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt över tid i jämförelsearmen är densamma som sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt över tid i Dupixent-armen men redovisar känslighetsanalyser där behandlingseffekten över tid varierar i båda armarna.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Behandling med Dupixent antas inte ha någon påverkan på överlevnad för patienter med prurigo nodularis utan enbart förbättra livskvaliteten genom att minska klåda. Livskvalitet uppmättes i de kliniska studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2. Bakgrundsmortalitet hämtades från Statiska Centralbyråns livslängdstabeller för 2022 [29].

I LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 samlades livskvalitetsdata in med hjälp av EQ-5D-5L formulär. För denna analys, och i enlighet med NICEs riktlinjer [30], konverterades EQ-5D-5L vikterna till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i [1]. Två olika metoder tillämpades för att härleda livskvalitetsvikter.

- 1) [-----]: [-----]
- 2) Observerade livskvalitetsvikter i studien baserade på medelvärden (livskvalitetsvikter vid uppföljning beräknades genom att beakta genomsnittlig förändring från baslinje)

I sitt grundscenario tillämpar företaget livskvalitetsvikter framtagna med hjälp av [-----] (metod 1). Företaget rådfrågade sina kliniska experter som [-----]. Livskvalitetsvikter härledda med hjälp av metod två ([-----]) applicerades i en scenarioanalys. Livskvalitetsvikterna härledda från båda metoderna presenteras i Tabell 5. Företaget har även åldersjusterat livskvalitetsvikterna för patienter över [-----].

Tabell 5. Livskvalitetsvikter för den totala patientpopulationen, Hernandez (2020) algoritm applicerad.

Tidsperiod	Metod 1 ([-----])	Metod 2 ([-----])
Beslutsträd		
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
Markov-modell		
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

Företaget antar att effekten för patienter som står på bästa understödjande vård minskar med 25 procentenheter per år fram till år fem då ingen effekt finns kvar (se tidigare avsnitt 7.2.1 Klinisk effekt, Tabell 4). Detta modelleras genom att livskvaliteten för patienter på bästa understödjande vård, oavsett om de svarat eller inte svarat på behandling, minskar med 25 procentenheter fram till år fem då den når livskvalitet vid baslinje ([-----]).

Företaget har på TLV:s förfrågan även kommit in med livskvalitetsvikter uppdelade på patienter som svarar respektive inte svarar på behandling per behandlingsarm [-----] samt kommit in med beräknade livskvalitetsvikter baserade på tariffen av Dolan et al 1995 [31] och Burström et al 2013 [32]. För att applicera den brittiska tariffen av Dolan et al har företaget konverterat EQ-5D-5L vikterna från studien till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i Van Hout et al 2012 [33]. Dessa presenteras i nedan Tabell 6 och är framtagna med hjälp av regressionsanalyser (metod 1).

Tabell 6. Livskvalitetsvikter för responders och icke-responders, [-----] (Markov modell), per behandlingsarm.

Tidsperiod	Metod 1 ([-----])		
	Hernandez (2023)	Dolan (1995)	Burström (2013)
Beslutsträd			
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]
Markov-modell			
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]

TLV:s diskussion

Företaget antar att livskvaliteten är densamma ([---]) för [-----] och som [-----]. TLV delar upp livskvaliteten per behandlingsarm för patienter som svarar respektive inte svarar på behandling i modellen. TLV konstaterar att detta är nödvändigt för att kunna hantera olika antaganden avseende hur länge effekten av behandlingen kvarstår för patienter som svarar respektive inte svarar på behandling i vardera behandlingsarm. TLV utgår från livskvalitetsvikterna baserade på tariffen i Dolan et al 1995 [31] vilken används i Van Hout et al 2012 [33] för att mappa om EQ-5D-5L vikter till EQ-5D-3L vikter. Detta är i enlighet med TLV:s praxis.

För patienter som [-----] i respektive [-----]. Detta kan bero på att respons mäts [-----] ([-----]), där en patient som [-----] kan ha [-----] mer än en patient som behandlats med [-----]. I det kliniska underlaget företaget kommit in med framgår inte om så är fallet varvid TLV varierar detta antagande i känslighetsanalyser.

I de kliniska studierna behandlades inga patienter med medicinsk ljusbehandling. Företaget har argumenterat för att [-----] får ljusbehandling [-----] under [-----]. TLV konstaterar att en stor osäkerhet är andelen patienter som genomgår ljusbehandling varje år och huruvida det finns en signifikant livskvalitetspåverkan av behandlingen. TLV varierar livskvalitetsvinsten för patienter som inte svarar på behandling i känslighetsanalyser.

TLV noterar att ingen av patienterna i vare sig dupilumab- eller placebogrupperna behandlades med starka kortikosteroider. Detta medför en viss osäkerhet i skattningen av livskvalitetsvinsten i båda armarna.

TLV:s bedömning: Företaget antar att livskvaliteten för patienter som inte svarat på behandling i båda armarna skiljer sig åt och är högre i Dupixent-armen. Vidare antas livskvaliteten för dessa patienter återgå till baslinje inom fem år. TLV anser att företaget inte har motiverat varför livskvaliteten skulle skilja sig åt för dessa patienter men är eniga med företaget angående att en patient som inte svarar på behandling så småningom återgår till livskvaliteten vid baslinje. Det är däremot osäkert inom hur lång tid denna återgång sker. TLV utgår i sitt grundscenario från att livskvaliteten för patienter som inte svarar på behandling direkt återgår till livskvalitet vid baslinje.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Dupixent

Ansökt pris för Dupixent är 11 264,21 kronor (AUP) för en förpackning om två stycken förfyllda sprutor eller injektionspennor. Varje förfylld spruta respektive injektionspenna innehåller 300 mg dupilumab i 2 ml lösning (150 mg/ml). Enligt produktresumén är den rekommenderade dosen för vuxna en initial dos på 600 mg (två 300 mg injektioner), följt av 300 mg varannan vecka. Dupixent kan administreras i hemmet av patienten själv eller vårdgivare efter instruktion från en sjuksköterska. I modellen inkluderas en engångskostnad för ett sjuksköterskebesök inom dermatologi (5 215 kronor) för att representera vårdbesöket som krävs för subkutan träning.

I produktresumén framgår inte hur länge behandling med Dupixent ska pågå men att avslutande av behandling ska övervägas hos patienter som inte har visat något svar efter 24 veckor. Företaget antar att behandlingen är kontinuerlig och i företagets modell uppgår den genomsnittliga behandlingens längden till cirka sex år och avgörs av antaganden kring sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt och behandlingsavbrott, se tidigare avsnitt 7.2.1 Klinisk effekt.

Läkemedelskostnaden för Dupixent per patient och år uppgår till 152 067 kronor första året och därefter till 146 435 kronor per patient och år, se Tabell 7. Läkemedelskostnaden för bästa understödande vård ([-----]) antas vara desamma i respektive behandlingsarm och redovisas därför inte närmare.

Tabell 7. Läkemedelskostnad för Dupixent, AUP, SEK.

Läkemedel	Pris per förpackning (AUP)	Förpackningsstorlek (antal)	Styrka	Dos per tillfälle	Kostnad år 1 (inklusive startdos och sjuksköterskebesök)	Kostnad år 2+
Dupixent	11 264,21 kr	2 styck förfylld spruta/injektionspenna	300 mg	300 mg (600 mg första doseringstillfället)	157 281,84 kr	146 434,73 kr

Räddningsmedicinering

I modellen inkluderas kostnader för räddningsmedicinering. Antalet patienter som var i behov av räddningsmedicinering och typ av läkemedel⁴ som användes baserades på data från studiepopulationen i LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för räddningsmedicinering uppgick till [-----] per patient och år i jämförelsearmen respektive [-----] i Dupixent-armen. Kostnader för räddningsmedicinering utgör drygt [-----] av de totala kostnaderna i respektive arm och har ingen betydande påverkan på resultaten.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I modellen inkluderas vårdkostnader förknippade med behandling av prurigo nodularis som skiljer sig åt beroende på [-----] ([-----]). I företagets grundscenari utgör vårdkostnader cirka [-----] av de totala kostnaderna i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen.

Företagets kliniska experter uppgav att [-----] ([-----]). Företaget hänvisar till en tidigare genomförd expertpanel där det framkom att [-----]

⁴ [-----]

-----]. Företaget antar därför i sitt grundscenario att [-----] av de [-----] genomgår [-----].

Företagets antaganden avseende resursutnyttjanden för patienter som [-----] på behandling summeras nedan i Tabell 8. Företaget hänvisar även till resultat från en europeisk läkarundersökning som rapporterar att 13,5 procent av samtliga patienter med prurigo nodularis besöker sin läkare varje månad [3] som stöd för antaganden avseende antalet besök i [-----] och hos [-----]. Vidare, i de kliniska studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 hade [-----] av patienterna [-----]. Företaget antar därför att [-----] behöver [-----].

Företaget har även tagit fram registerdata för att undersöka prevalensen av prurigo nodularis hos vuxna i Sverige och resursutnyttjanden för dessa patienter i sekundärvården. Registerdata indikerade att antalet dagar av [-----] för patienter med prurigo nodularis varierade från [-----] per år. Företagets kliniska experter angav att [-----] av patienterna kräver [-----] per år, vilket företaget utgår från i sitt grundscenario. Enhetskostnaderna är hämtade från Södra Sjukvårdsregionens prislista för år 2023 [34].

Tabell 8. Resursutnyttjande per år för [-----].

Vårdresurs	Resursutnyttjande per år		Enhetskostnad (SEK)	Kod
	[-----]	[-----]		
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[-----] kr	[-----]

* [-----]

** [-----]

*** [-----]

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader för biverkningar inkluderas i den hälsoekonomiska modellen. De biverkningar som beaktas är baserade på de som rapporterats i studiepopulationen i de kliniska studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 under 24 veckor. Andelen patienter som upplever biverkningar presenteras i nedan Tabell 9. Biverkningar antas kunna uppstå i varje modellcykel.

Enhetskostnaden för [-----] och [-----] antas vara [-----]. Enhetskostnaden för [-----] antogs bestå av kostnaden för [-----] och [-----]. Kostnaden för [-----] antogs vara [-----] medan kostnaden för [-----].

Tabell 9. Andelen patienter med biverkningar per behandlingsarm.

Biverkningar	Dupilumab	Bästa understödande vård	Enhetskostnad (SEK)
[-----]	[---] %	[---] %	[-----] kr
[-----]	[---] %	[---] %	[-----] kr
[-----]	[---] %	[---] %	[-----]
[-----]	[---] %	[---] %	[-----] kr
[-----]	[---] %	[---] %	[-----] kr ([-----] kr)

7.3.4 Indirekta kostnader

Företaget har i en känslighetsanalys inkluderat indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster på grund av sjukfrånvaro. I scenarioanalysen antas att en patient har [-----] på grund av symtom. Företaget anger att detta antagande är konservativt eftersom det inte inkluderar [-----].

Kostnaden för en frånvarodag baseras på den genomsnittliga månatliga nettoinkomsten för den åldersjusterade befolkningen i Sverige, cirka 33 600 kronor, och antagandet om att en arbetsdag är åtta timmar och att 73,1 procent av den vuxna befolkningen är sysselsatta [35].

TLV:s diskussion

Företagets beräkning av läkemedelskostnaden för Dupixent utgår från att en patient som [-----]. I produktresumén anges att avslutande av behandling ska övervägas hos patienter som inte har visat något svar efter 24 veckors behandling för prurigo nodularis.

TLV konstaterar att vårdkostnader är den kostnad, förutom läkemedelskostnaden för Dupixent, som har störst påverkan på resultatet. TLV:s kliniska expert har bedömt rimligheten i de antaganden företaget har gjort avseende resursutnyttjanden i vården för patienter som svarar respektive inte svarar på behandling. Utlåtanden från TLV:s kliniska expert och företagens experter är inte helt samstämmiga. Exempelvis uppger TLV:s kliniska expert att ljusbehandling ibland ges i två behandlingskuror per år, men mer ofta ges endast en behandlingskur per år.

TLV anser att företagens antaganden avseende resursutnyttjande i vården för patienter med prurigo nodularis är förknippade med höga osäkerheter. TLV:s kliniska expert anger att det är vanligt att patienter med prurigo nodularis har atopisk dermatit som bakomliggande sjukdom. TLV tillämpar därmed resursutnyttjandet som antagits i föregående utredning av Dupixent för atopisk dermatit (dnr 3417/2017) vilket innebär [-----] per år för [-----] respektive [-----] för [-----], [-----] per år för [-----] och [-----].

Vad gäller resursutnyttjande av medicinsk ljusbehandling har TLV i sitt grundscenario utgått från att [-----] av patienterna genomgår en behandlingskur per år. Antagandet är inte avgörande för beslutet. TLV anser att antagandet är behäftat med hög osäkerhet och varierar i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagens antaganden kring resursutnyttjande för patienter med måttlig till svår behandlingsrefraktär prurigo nodularis är behäftade med höga osäkerheter. Detta eftersom skattningarna främst baseras på utlåtande från företagens kliniska experter. Expertutlåtanden från företagens kliniska experter och TLV:s kliniska expert är inte helt samstämmiga vad gäller resursutnyttjanden i vården. I jämförelse med företaget antar TLV färre [-----] och [-----].

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagens grundscenarier skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka 267 000 kronor för patienter med prurigo nodularis som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling respektive 242 000 kronor för patienter som har fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Företaget som marknadsför Dupixent har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Dupixent minskar. Sidoöverenskommelsen gäller till och med den 31 december 2024 om inte förlängning sker. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka [-----] kronor för patienter med prurigo nodularis som inte är lämpliga för eller har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen och till cirka 476 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget redovisar två grundscenarier, ett för vuxna patienter med prurigo nodularis som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling respektive ett för patienter som har fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling. Det som skiljer de två grundscenarierna åt är andelen patienter som uppnår respons i respektive behandlingsarm vid vecka 24 samt livskvalitetsvikterna i båda armarna.

Företaget har utgått från följande antaganden i båda grundscenarierna:

- Patientkaraktäristika är hämtad från LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 där genomsnittlig ålder vid baslinje var [-----] år.
- En livstids tidshorisont appliceras ([-----]).
- [-----] behandling med Dupixent antas patienter som inte uppnått tillräcklig behandlingseffekt ([-----]) avsluta behandlingen.
- Sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt av Dupixent baseras på data från en öppen förlängningsstudie [26] för patienter med atopisk dermatit.
- Sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt för patienter som svarat på bästa understödjande vård [-----] baseras på NICE antaganden i utvärderingen av behandling med Dupixent vid atopisk dermatit [27].
- De applicerade livskvalitetsvikterna är baserade på tariffen i Hernandez et al 2023 [1].
- Livskvalitetsvikterna baseras på EQ-5D-5L data från de kliniska studierna LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2 och är behandlingsspecifika.
- Livskvaliteten för patienter som [-----] återgår i båda armarna till livskvalitet vid baslinje efter fem år.
- [-----].

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenarier skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka 267 000 kronor för patienter som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling respektive 242 000 kronor för patienter som har fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Resultaten redovisas i Tabell 10 och Tabell 11.

För en illustration av andelen patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd över tid i vardera behandlingsarm i företagets grundscenario se Bilaga 1 (Figur 3 och Figur 4).

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, för patienter som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Dupixent	Inget tillägg till bästa understödande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad Dupixent	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnad bästa understödande vård	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Räddningsmedicinering	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Vårdkostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Biverkningar	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	197 122 kr
Levnadsår	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,74
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			266 543 kr

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, för patienter som fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Dupixent	Inget tillägg till bästa understödande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad Dupixent	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnad bästa understödande vård	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Räddningsmedicinering	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Vårdkostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Biverkningar	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	218 900 kr
Levnadsår	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,90
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			242 433 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget varierats, se Tabell 12 och Tabell 13.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser för patienter som inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		197 122 kr	0,74	266 543 kr
Tidshorisont (livstid, 50 år)	5 år	[-----] kr	[-----]	436 061 kr
	10 år	[-----] kr	[-----]	310 023 kr
	20 år	[-----] kr	[-----]	272 278 kr
Analysmetod för responsdata (metod 1*)	Metod 2	[-----] kr	[-----]	266 473 kr
Kriterium för respons ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	247 073 kr
Metod för livskvalitetsvikter ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	267 775 kr

Sannolikhet för bibehållen respons för bästa understödande vård (NICE antagande)	CHRONOS extrapolering	[-----] kr	[-----]	266 596 kr
Indirekta kostnader (exkluderas)	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	Dominant
Diskonteringsränta (kostnader 3%, effekter 3%)	Kostnader 5%, effekter 5%	[-----] kr	[-----]	284 734 kr
	Kostnader 0%, effekter 0%	[-----] kr	[-----]	238 800 kr
	Kostnader 0%, effekter 3%	[-----] kr	[-----]	290 400 kr
	Kostnader 3%, effekter 0%	[-----] kr	[-----]	219 182 kr

*För att ta hänsyn till saknade dataobservationer användes två analysmetoder där man i metod 1) [-----], medan i metod 2) [-----]

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser för patienter som har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
<i>Grundscenario</i>		218 900 kr	0,90	242 433 kr
Tidshorisont (livstid, 50 år)	5 år	[-----] kr	[-----]	380 994 kr
	10 år	[-----] kr	[-----]	278 208 kr
	20 år	[-----] kr	[-----]	247 163 kr
Analysmetod för responsdata (metod 1*)	Metod 2	[-----] kr	[-----]	244 124 kr
Kriterium för respons ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	235 123 kr
Metod för livskvalitetsvikt ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	237 960 kr
Sannolikhet för bibehållen respons för bästa understödande vård (NICE antagande)	CHRONOS extrapolering	[-----] kr	[-----]	242 475 kr
Indirekta kostnader (exkluderas)	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	Dominant
Diskonteringsränta (kostnader 3%, effekter 3%)	Kostnader 5%, effekter 5%	[-----] kr	[-----]	257 336 kr
	Kostnader 0%, effekter 0%	[-----] kr	[-----]	219 623 kr
	Kostnader 0%, effekter 3%	[-----] kr	[-----]	266 685 kr
	Kostnader 3%, effekter 0%	[-----] kr	[-----]	199 651 kr

*För att ta hänsyn till saknade dataobservationer användes två analysmetoder där man i metod 1) [-----], medan i metod 2) [-----]

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV redovisar ett grundscenario där den utvärderade patientpopulationen är vuxna patienter med prurigo nodularis som inte är lämpliga för eller har fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling.

De antaganden som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är följande:

- Patienter som inte är lämpliga för samt patienter som har fått otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling har samma behandlingseffekt avseende andelen patienter som uppnår primärt kliniskt effektmått i respektive behandlingsarm.
- Sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt i jämförelsearmen antas vara densamma som sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt i Dupixent-armen (data baserad på en öppen förlängningsstudie för patienter med atopisk dermatit).
- De applicerade livskvalitetsvikterna baseras på tariffen i Van Hout et al 2012 [33].
- Livskvaliteten för patienter som inte uppnår primärt kliniskt effektmått i båda armarna återgår till baslinje direkt efter avslutad behandling.
- Antalet vårdbesök i [-----] justeras till [----] besök för [-----] respektive [----] besök för [-----]. Antalet besök hos [-----] justeras till [-----] besök för [-----]. [-----] antas för [-----]. För [-----] antas att [-----] behandlas med medicinsk ljusbehandling och får en behandlingsskur (25 tillfällen) per år.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård till cirka [-----] kronor för patienter med prurigo nodularis som inte är lämpliga för eller har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen och till cirka 476 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Resultaten redovisas i Tabell 14 och Tabell 15.

För en illustration av andelen patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd över tid i vardera behandlingsarm i TLV:s grundscenario se Bilaga 1 (Figur 5 och Figur 6).

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Dupixent	Inget tillägg till bästa understödande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad Dupixent	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnad bästa understödande vård	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Räddningsmedicinering	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Vårdkostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Biverkningar	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[-----]

* Bästa understödande vård.

Tabell 15. Resultat i TLV:s grundscenario med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Dupixent	Inget tillägg till bästa understödande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad Dupixent	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnad bästa understödande vård	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Räddningsmedicinering	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Vårdkostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Biverkningar	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	338 268 kr

Levnadsår (odiskonterade)	35,56	35,56	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	12,48	11,76	0,71
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			475 950 kr

* Bästa understödjande vård.

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV redovisar deterministiska känslighetsanalyser där en eller flera parametrar i taget har varierats, se Tabell 16. Känslighetsanalyserna visar att parametrarna med störst betydelse för resultatet är tidshorisonten, behandlingseffekten i jämförelsearmen, vilken tariff som används vid beräkning av livskvalitetsvikter, livskvalitetsvikter för icke-responders [-----] samt läkemedelskostnaden.

Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario ökar om andelen patienter med behandlingseffekt ökar i jämförelsearmen, om tariffen av Burström (2013) appliceras i stället för tariffen av Dolan (1995) samt vid en ökning av läkemedelskostnaden. En högre läkemedelskostnad i TLV:s känslighetsanalyser representerar ett förenklat scenario där en större andel patienter behandlas med Dupixent utan att få någon behandlingseffekt (utan hänsyn till ökade vårdkostnader för dessa patienter).

Kostnaden per vunnet QALY ökar även om en kortare tidshorisont antas. I produktresumén framgår inte hur länge behandling med Dupixent ska pågå. Det finns heller inga data över användning av Dupixent för patienter med prurigo nodularis efter 24 veckor.

Vidare ökar kostnaden per vunnet QALY om livskvaliteten för icke-responders antas vara [-----] (0,70 jämfört med [-----]). Eftersom företagets livskvalitetsvikt för icke-responders inte tar hänsyn till den eventuella livskvalitetsförbättringen av medicinsk ljusbehandling kan denna QALY-vikt eventuellt vara underskattad i TLV:s grundscenario.

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
<i>Grundscenario</i>		338 268 kr	0,71	475 950 kr
Tidshorisont (livstid, 50 år)	5 år	[-----] kr	[-----]	621 353 kr
	10 år	[-----] kr	[-----]	520 576 kr
Behandlingseffekt baseras på [-----] ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	509 972 kr
Behandlingseffekt Dupilumab ([-----] % uppnår respons)	70% uppnår respons	[-----] kr	[-----]	447 610 kr
	40% uppnår respons	[-----] kr	[-----]	562 663 kr
Behandlingseffekt bästa understödjande vård ([-----] % uppnår respons)	40% uppnår respons	[-----] kr	[-----]	622 141 kr
	10% uppnår respons	[-----] kr	[-----]	426 591 kr
Kriterium för respons ([-----])	[-----]	[-----] kr	[-----]	469 246 kr
Behandlingsavbrott i Dupixent-arm per år ([-----])	10%	[-----] kr	[-----]	550 218 kr
Sannolikhet för bibehållen behandlingseffekt	80% år 2+ i båda armarna	[-----] kr	[-----]	510 915 kr
	NICE-antaganden appliceras i jämförelsearmen	[-----] kr	[-----]	411 731 kr
Tariff livskvalitetsvikter (Van Hout, 2012)	Hernandez (2020)	[-----] kr	[-----]	524 422 kr
	Burström (2013)	[-----] kr	[-----]	742 277 kr
	Dupilumab responders = 0,80	[-----] kr	[-----]	589 164 kr

Livskvalitetsvikter för responders [-----] (Dupilumab [---], BSC [---])	BSC responders = 0,84	[-----] kr	[-----]	490 431 kr
Livskvalitetsvikter för icke-responders [-----] ([---])	Livskvalitet 0,65	[-----] kr	[-----]	515 959 kr
	Livskvalitet 0,70	[-----] kr	[-----]	662 519 kr
Livskvalitet vid baslinje (och för icke-responders) ([---])	0,60	[-----] kr	[-----]	417 582 kr
	0,67	[-----] kr	[-----]	579 196 kr
Läkemedelskostnad*	[-----]	[-----] kr	[-----]	551 524 kr
	[-----]	[-----] kr	[-----]	627 099 kr
Medicinsk ljusbehandling ([---] % [-----] à 25 tillfällen per år)	10% [-----] à 25 tillfällen per år	[-----] kr	[-----]	577 759 kr
	[-----] à 50 tillfällen per år	[-----] kr	[-----]	355 630 kr
Resursutnyttjande	Ingen skillnad i resursutnyttjande för [-----], [-----], och [-----], antas [-----], och [-----]	[-----] kr	[-----]	627 640 kr
Indirekta kostnader (produktionsförluster) exkluderas	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	235 755 kr
Diskontering (3% kostnader, 3% effekter)	0% kostnader, 3% effekter	[-----] kr	[-----]	546 309 kr
	3% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	392 545 kr

*Ökningen i läkemedelskostnader representerar ett förenklat scenario där en större andel patienter står på behandling med Dupixent utan att få någon behandlingseffekt i modellen och utan hänsyn till ökade vårdkostnader.

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Tabell 17. Osäkerheter i TLV:s resultat.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Hög	TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för prurigo nodularis, men det finns osäkerheter kring den förväntade användningen i klinisk praxis med avseende på behandlingens längd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt. När TLV ökar läkemedelskostnaden med 20 procent, för att spegla en situation där behandlingen inte avslutas trots otillräcklig effekt, så är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Denna känslighetsanalys tar däremot inte hänsyn till eventuellt ökade vårdkostnader för den här gruppen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Långsiktig behandlingseffekt	Medelhög	Behandling med Dupixent modelleras som en långtidsbehandling. Det saknas långtidsdata över behandlingseffekten efter 24 veckor. Företaget har argumenterat för att data över användning av Dupixent hos patienter med atopisk dermatit, på grund av de immunologiska likheterna mellan atopisk dermatit och prurigo nodularis, kan överföras till patienter med prurigo nodularis. TLV utgår i sitt grundscenario i från att den långsiktiga behandlingseffekten för Dupixent vid behandling av prurigo nodularis är i enlighet med den långsiktiga behandlingseffekten vid behandling av atopisk dermatit, baserat på data från en öppen förlängningsstudie.

		I en känslighetsanalys där tidshorizonten antas uppgå till fem år, är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.
ii) Livskvalitetspåverkan av medicinsk ljusbehandling	Medelhög	Eftersom inga patienter behandlades med medicinsk ljusbehandling i de kliniska studierna så finns det en risk för att livskvaliteten för patienter som behandlas med bästa understödjande vård är underskattad. TLV konstaterar att en stor osäkerhet är andelen patienter som genomgår ljusbehandling varje år och huruvida det finns en signifikant livskvalitetspåverkan av behandlingen. I en känslighetsanalys där livskvaliteten för patienter som inte svarar på behandling antas uppgå till 0,70, är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.
iii) Resursutnyttjande i vården	Låg	Patienter som [-----]. Företagets antaganden kring resursutnyttjande i vården baseras främst på utlåtande från företagets kliniska experter. Expertutlåtanden från företagets kliniska experter och TLV:s kliniska expert är inte helt samstämmiga vad gäller resursutnyttjande i vården. TLV gör bedömningen att det inte går att utesluta att det finns regionala skillnader i behandlingspraxis. I en känslighetsanalys där resursutnyttjandet avseende [-----], [-----] och [-----], antas vara detsamma för patienter som [-----], är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	TLV anser att osäkerheten i precisionen av TLV:s uppskattade resultat är medelhög. Detta främst på grund av hög osäkerhet i antagandet om behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Dupixent jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka 476 000 kronor för patienter som inte är lämpliga för eller har haft otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är medelhög. Detta beror främst på den förväntade användningen av Dupixent i klinisk praxis med avseende på behandlingens längd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt, långtidseffekten av Dupixent, livskvalitetspåverkan av medicinsk ljusbehandling samt skillnad i resursutnyttjande i vården för patienter som [-----] på behandling.

I känslighetsanalyser har läkemedelskostnaden ökat för att undersöka effekten TLV:s resultat i ett scenario där en högre andel patienter kvarstår på behandling med Dupixent utan att få behandlingseffekt. När läkemedelskostnaden ökas med 20 procent är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Det är däremot osäkert hur stor denna andel patienter kan komma att bli och därmed hur väl TLV:s känslighetsanalys speglar verkligheten. Känslighetsanalysen beaktar heller inte att den andel patienter som kvarstår på behandling med Dupixent utan effekt sannolikt har högre vårdkostnader än patienter som svarar på behandling.

Kostnaden för behandling med Dupixent med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras för patienter med prurigo nodularis när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

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

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

9.2 Författningstext m.m.

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

10 Referenser

- [1] M. Hernández Alava, S. Pudney, and A. Wailoo, "Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study," *Pharmacoeconomics*, vol. 41, pp. 199-207, Feb 2023.
- [2] C. Zeidler, G. Yosipovitch, and S. Ständer, "Prurigo Nodularis and Its Management," *Dermatol Clin*, vol. 36, pp. 189-97, Jul 2018.
- [3] M. P. Pereira, S. Basta, J. Moore, and S. Ständer, "Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, pp. 2224-29, Dec 2018.
- [4] H. F. Ständer, S. Elmariah, C. Zeidler, M. Spellman, and S. Ständer, "Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo," *J Am Acad Dermatol*, vol. 82, pp. 460-68, Feb 2020.
- [5] S. Gründel, M. P. Pereira, M. Storck, N. Osada, G. Schneider, S. Ständer, *et al.*, "Analysis of 325 Patients with Chronic Nodular Prurigo: Clinics, Burden of Disease and Course of Treatment," *Acta Derm Venereol*, vol. 100, pp. adv00269, Sep 30 2020.
- [6] A. Iking, S. Grundmann, E. Chatzigeorgakidis, N. Q. Phan, D. Klein, and S. Ständer, "Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 27, pp. 550-7, May 2013.
- [7] C. D. Kwon, R. Khanna, K. A. Williams, M. M. Kwatra, and S. G. Kwatra, "Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis," *Medicines (Basel)*, vol. 6, Sep 26 2019.
- [8] A. H. Huang, J. K. Canner, R. Khanna, S. Kang, and S. G. Kwatra, "Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases," *J Invest Dermatol*, vol. 140, pp. 480-83.e4, Feb 2020.
- [9] K. M. Jørgensen, A. Egeberg, G. H. Gislason, L. Skov, and J. P. Thyssen, "Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 31, pp. e106-e07, Feb 2017.
- [10] M. P. Pereira, V. Hoffmann, E. Weisshaar, J. Wallengren, J. A. Halvorsen, S. Garcovich, *et al.*, "Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 34, pp. 2373-83, Oct 2020.
- [11] S. Ständer, M. Ketz, N. Kossack, D. Akumo, M. Pignot, S. Gabriel, *et al.*, "Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis," *Acta Derm Venereol*, vol. 100, pp. adv00309, Nov 4 2020.
- [12] C. L. Morgan, M. Thomas, S. Ständer, Z. K. Jabbar-Lopez, C. Piketty, S. Gabriel, *et al.*, "Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis," *Br J Dermatol*, vol. 187, pp. 188-95, Aug 2022.
- [13] A. Ryzek and A. Reich, "Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland," *Acta Derm Venereol*, vol. 100, pp. adv00155, May 28 2020.
- [14] L. Dhawan, S. M. Singh, A. Avasthi, M. S. Kumaran, and T. Narang, "The Prevalence of Psychiatric Comorbidity in Patients with Prurigo Nodularis," *Indian Dermatol Online J*, vol. 9, pp. 318-21, Sep-Oct 2018.
- [15] S. Steinke, C. Zeidler, C. Riepe, P. Bruland, I. Soto-Rey, M. Storck, *et al.*, "Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial," *J Am Acad Dermatol*, vol. 79, pp. 457-63.e5, Sep 2018.
- [16] S. R. Janmohamed, E. C. Gwillim, M. Yousaf, K. R. Patel, and J. I. Silverberg, "The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis," *Arch Dermatol Res*, vol. 313, pp. 669-77, Oct 2021.
- [17] G. Yosipovitch, N. Mollanazar, S. Ständer, S. G. Kwatra, B. S. Kim, E. Laws, *et al.*, "Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials," *Nat Med*, vol. 29, pp. 1180-90, May 2023.

- [18] E. C. Gwillim, L. Nattkemper, and G. Yosipovitch, "Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis," *Acta Derm Venereol*, vol. 101, pp. adv00424, Mar 31 2021.
- [19] T. Todberg, C. Zachariae, and L. Skov, "Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study," *Acta Derm Venereol*, vol. 100, pp. adv00119, Apr 21 2020.
- [20] Europeiska Läkemedelsmyndigheten "Utredningsrapport (EPAR) Dupixent," 2022.
- [21] S. Ständer, M. Pereira, T. Berger, C. Zeidler, M. Augustin, S. Bobko, *et al.*, "IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis," *Itch*, vol. 5, pp. e42, October-December 2020
- [22] S. Ständer, G. Yosipovitch, F. J. Legat, J. P. Lacour, C. Paul, J. Narbutt, *et al.*, "Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis," *N Engl J Med*, vol. 382, pp. 706-16, Feb 20 2020.
- [23] S. Keam, "Nemolizumab: First Approval," *Drugs*, vol. 82, 07/14 2022.
- [24] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Produktresumé Dupixent," 2023.
- [25] L. Lönndahl, M. Lundqvist, M. Bradley, and E. K. Johansson, "Dupilumab Significantly Reduces Symptoms of Prurigo Nodularis and Depression: A Case Series," *Acta Derm Venereol*, vol. 102, pp. adv00754, Aug 11 2022.
- [26] L. A. Beck, M. Deleuran, R. Bissonnette, M. de Bruin-Weller, R. Galus, T. Nakahara, *et al.*, "Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis," *Am J Clin Dermatol*, vol. 23, pp. 393-408, May 2022.
- [27] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance (TA534)," 2018.
- [28] A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham, J. C. Cather, J. Weisman, D. Pariser, *et al.*, "Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 389, pp. 2287-303, Jun 10 2017.
- [29] Statistiska centralbyrån (SCB) "Life table, probability of dying (per mille) by sex, age and year 2022," 2023.
- [30] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "NICE health technology evaluations: the manual," 2022.
- [31] P. Dolan, C. Gudex, P. Kind, and A. Williams, "A Social Tariff for EuroQol: Results from a UK General Population Survey. Discussion Paper 138," *University of York: Center for Health Economics*, 1995.
- [32] K. Burström, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [33] B. van Hout, M. F. Janssen, Y. S. Feng, T. Kohlmann, J. Busschbach, D. Golicki, *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health*, vol. 15, pp. 708-15, Jul-Aug 2012.
- [34] Södra regionsvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2023," 2023.
- [35] Statistiska centralbyrån (SCB), "Arbetskraftsundersökningarna (AKU)," 2022.

11 Bilagor

Bilaga 1 – Figurer över andelen patienter i respektive hälsotillstånd över tid, per behandlingsarm.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 3. Andel patienter i respektive hälsotillstånd, Dupilumab-arm, företagets grundscenario.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 4. Andel patienter i respektive hälsotillstånd, jämförelsearm, företagets grundscenario.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 5. Andel patienter i respektive hälsotillstånd, Dupilumab-arm, TLV:s grundscenario.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 6. Andel patienter i respektive hälsotillstånd, jämförelsearm, TLV:s grundscenario.