

SÖKANDESanofi AB
Franzégatan 6,
112 51 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 20 oktober 2023 ska ingå i läkemedelsförmånerna till i tabellen angivna priser för ytterligare ett användningsområde med den förmånsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dupixent	Lösning i förfylld spruta	300 mg	2 st	132633	10 998,00	11 264,21
Dupixent	Lösning i förfylld injektionspenna	300 mg	2 st	471531	10 998,00	11 264,21

Begränsningar

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

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Dupixent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning för

1. patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ
2. 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.

I december 2022 godkändes Dupixent även för behandling av måttlig till svår prurigo nodularis hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

Företaget ansöker nu om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning även för patienter med prurigo nodularis för vilka konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

UTREDNING I ÄRENDET

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. Sjukdomen är kronisk med en hög påverkan på patienternas livskvalitet kopplat till sömnsvårigheter, ångest, oro och smärta.

Dupixent är en injektionsvätska avsedd för subkutan injektion som innehåller 300 mg dupilumab per injektionspenna eller förfylld spruta. 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.

Det saknas i dagsläget svenska riktlinjer för behandling av prurigo nodularis. Svenska behandlingsrutiner följer i stort sett de riktlinjer som rekommenderas av International forum for the study of itch (IFSI). 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 och/eller ljusbehandling med UVB. Patienter med svårare former av prurigo nodularis behandlas framför allt med systemiska inflammationshämmande läkemedel inklusive metotrexat och ciklosporin.

Företaget anser att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Dupixent. Företaget motiverar detta med att patienter med prurigo

1171/2023

nodularis hos vilka konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig saknar ytterligare effektiva behandlingsalternativ. Dessa patienter är därmed hänvisade till bästa understödjande vård.

TLV:s kliniska expert anger att bästa understödjande vård för patienter med prurigo nodularis utgörs av mjukgörande medel med eller utan milda till starka kortikosteroider eller calcineurinhämmare.

Effekten av dupilumab har i två kliniska fas III-studier (LIBERTY-PN-PRIME och LIBERTY-PN-PRIME2) visats vara statistiskt signifikant bättre jämfört med bästa understödjande vård med avseende på lindring av klåda uppmätt med WI-NRS (Worst Itch-Numeric Rating Scale), och dermatologisk livskvalitet uppmätt med DLQI (Dermatology life quality index). I bägge studierna inkluderades vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis hos vilka behandling med medelstarka till mycket starka topikala kortikosteroider gett otillräcklig effekt eller inte var lämpliga.

Företaget har även analyserat effekten av dupilumab i den subgrupp av patienter som någon gång före studiens start behandlats med systemiska immunosuppressiva läkemedel. Av företagets underlag framgår inte orsaken till att patienter som inkluderas i subgruppsanalysen avslutat behandlingen (på grund av att patienterna haft ingen eller otillräcklig effekt, eller på grund av att patienterna inte tolererade behandlingen).

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.

Ansökt pris för Dupixent är 11 264,21 kronor (AUP) för en förpackning om två stycken förfyllda sprutor respektive injektionspennor. Läkemedelskostnaden utan hänsyn till sidoöverenskommelsen uppgår till 152 067 kronor per patient under det första året och därefter till 146 435 kronor per patient och år.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Dupixent jämförs mot 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 systemisk behandling. Företaget redovisar ett separat grundscenario för respektive patientpopulation.

I företagets grundscenarier antas att behandlingseffekten är bättre för patienter som har haft otillräcklig effekt av systemisk behandling jämfört med patienter som inte är lämpliga för systemisk behandling. I övrigt är antagandena desamma i företagets två grundscenarier.

Sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt av Dupixent baseras i företagets grundscenarier på data från en fyraårig öppen förlängningsstudie för patienter med atopisk dermatit. Sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt för patienter som svarat på bästa understödjande vård baseras på the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) antaganden i utvärderingen av behandling med Dupixent vid atopisk dermatit.

Företaget utgår i sina grundscenarier från att livskvaliteten för patienter som inte svarar tillräckligt på behandling återgår till livskvalitet vid baslinje efter fem år. Vidare utgår företaget från att patienter som svarar på behandling har lägre resursutnyttjande i vården. Antaganden om resursutnyttjanden är främst baserade på utlåtanden från företagets kliniska experter.

I företagets grundscenarier skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (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.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Företaget ansöker om förmånsbegränsning 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 någon jämförelse mot dessa preparat. TLV utvärderar därmed endast patienter med prurigo nodularis som haft otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling.

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 sömnsvärigheter, 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 anlitate kliniska expert bedömer att påverkan på livskvalitet vid svår, behandlingsrefraktär atopisk dermatit är jämförbar med den i den aktuella patientpopulationen.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Dupixent för den utvärderade patientgruppen eftersom patienter som inte svarat på eller inte är lämpliga för konventionell systemisk behandling saknar behandlingsalternativ.

Vidare bedömer TLV, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av dupilumab (Dupixent) med avseende på lindring av klåda och dermatologisk livskvalitet är bättre än den av inget tillägg till bästa understödjande vård vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår prurigo nodularis hos vilka behandling med medelstarka till mycket starka topikala kortikosteroider gett otillräcklig effekt eller inte var lämpliga. TLV instämmer även i EMA:s bedömning att patientpopulationen i de kliniska studierna är väl överensstämmande med den patientpopulation som beskrivs av indikationstexten (det vill säga patienter som är aktuella för systemisk behandling).

TLV bedömer att det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design och god kvalitet och med relativt god överförbarhet till den patientgrupp som omfattas av den aktuella indikations- och begränsningstexten. De pivotala studierna inkluderade både patienter som inte tidigare behandlats med systemisk immunosuppressiv behandling och patienter som tidigare behandlats med systemisk immunosuppressiv behandling men avslutat denna behandling. TLV noterar dock att ingen av patienterna i vare sig dupilumab- eller placebogrupperna behandlades med starka kortikosteroider. Detta medför en viss osäkerhet avseende den relativa kliniska effekten av Dupixent då dessa preparat kan komma att användas samtidigt som Dupixent och bästa understödjande vård.

TLV bedömer, till skillnad från företaget, 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 någon gång före studien behandlats med systemiska immunosuppressiva preparat avslutat denna behandling.

1171/2023

Eftersom TLV bedömer att den kliniska effekten ska baseras på data över hela ITT-populationen utgår TLV från ett grundscenariot 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 utgår från att sannolikheten för bibehållen behandlingseffekt över tid i jämförelsearmen är densamma som i Dupixent-armen.

Företaget antar att livskvaliteten för patienter som inte svarat på behandling i respektive arm återgår till baslinje inom fem år. TLV instämmer i att en patient som inte svarar på behandling så småningom återgår till livskvalitet vid baslinje, men bedömer att det är osäkert inom hur lång tid denna återgång sker. TLV utgår därför i sitt grundscenariot från att livskvaliteten för patienter som inte svarar på behandling direkt återgår till livskvalitet vid baslinje.

TLV bedömer att företagets antaganden kring resursutnyttjande för patienter med måttlig till svår prurigo nodularis, för vilka konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig, är behäftade med höga osäkerheter. Detta eftersom skattningarna främst baseras på utlåtande från företagets kliniska experter. Expertutlåtanden från företagets kliniska experter och TLV:s kliniska expert är inte helt samstämmiga vad gäller resursutnyttjanden i vården. I jämförelse med företaget antar TLV lägre resursutnyttjande i vården.

I TLV:s grundscenariot 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.

Kostnaden för behandling med Dupixent med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis accepterar för behandling av 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.

Upplysning

Dupixent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är Dupixents subvention förenad med följande sammanlagda förmånsbegränsning.

Subventioneras endast för:

1. Patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.
2. 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

1171/2023

kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.

3. Patienter med prurigo nodularis när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren/professorn Eva Swahn, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Ines Masinovic. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Åsa Kallas och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Ines Masinovic

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.