

Underlag för beslut om subvention - Omprövning Nämnden för läkemedelsförmåner

IL17- och IL23-hämmare

Utvärderade indikationer

Plackpsoriasis
Psoriasisartrit

Diarienummer: 1810/2022 (paraplyärende), 1845/2022, 1847/2022, 1848/2022, 1849/2022,
1850/2022, 1851/2022, 1852/2022, 3794/2022

Datum för nämndmöte: 2023-09-21

Punkt enligt föredragningslista: 7

Översikt av de läkemedel som omfattas av omprövningen

Produktnamn	Aktiv substans, ATC-kod	Nuvarande subvention	Företag	Antal patienter***	Total omsättning (AUP) 2022***
Bimzelx	Bimekizumab, L04AC21	Begränsad*	UCB Nordic	123	1005 miljoner kronor
Cosentyx	Sekukinumab, L04AC10	Begränsad**	Novartis	2 737	
Ilumetri,	Tildrakizumab, L04AC17	Begränsad*	Almirall	-	
Kyntheum	Brodalumab, L04AC12	Begränsad*	LEO Pharma	88	
Skyrizi	Risankizumab, L04AC18	Begränsad*	AbbVie	523	
Stelara	Ustekinumab, L04AC05	Generell	Janssen	2 893	
Taltz	Ixekizumab, L04AC13	Begränsad**	Lilly	747	
Tremfya	Guselkumab, L04AC16	Begränsad*	Janssen	773	

* Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

**Subventioneras vid måttlig till svår plackpsoriasis endast hos patienter som inte svarat på systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar.

***Antal patienter som hämtat ut minst ett recept för respektive produkt i Sverige under år 2022 (källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister; [data för år 2022](#))

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom), Emma Hernlund (analytiker), Sofia Palmqvist (jurist) och Daniel Högberg (samordnare).

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

Kliniska experter: Marcus Schmitt-Egenolf, överläkare och professor i dermatologi; Gerd-Marie Alenius, docent och överläkare i reumatologi. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter.

Diarienummer: 1810/2022 (paraplyärende), 1845/2022, 1847/2022, 1848/2022, 1849/2022, 1850/2022, 1851/2022, 1852/2022, 3794/2022

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag på beslut:

Fortsatt subvention med begränsning enligt nedan:

Bimzelx:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Cosentyx:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit, hidradenitis suppurativa och juvenil idiopatisk artrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Ilumetri:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Kyntheum:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Skyrizi:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Stelara:

Subventioneras

1. vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med Stelara.
2. vid behandling av övriga indikationer endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Taltz:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Tremfya:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkor:

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	För indikationen plackpsoriasis utgör samtliga produkter i omprövningen relevanta jämförelsealternativ För indikationen psoriasisartrit utgör IL17-hämmarna Bimzelx, Cosentyx och Taltz utgör relevant jämförelsealternativ till varandra. Vidare utgör IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi relevant jämförelsealternativ till varandra.
Relativ effekt och säkerhet	Samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. Baserat på detta bedömer TLV att läkemedlen på gruppnivå kan ses som jämförbara behandlingsalternativ. IL17-hämmarna Cosentyx och Taltz bedöms ha jämförbar behandlingseffekt med varandra. Vidare bedöms IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi ha sinsemellan jämförbar behandlingseffekt. IL12/23-hämmaren Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt vid psoriasisartrit än de övriga produkterna.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	TLV har gjort en kostnadsjämförelse för samtliga produkter som omfattas av omprövningen och för TNF-hämmare.
Viktigaste kostnaderna	Kostnadsjämförelserna är baserat på läkemedelskostnader beräknade på fastställt AUP.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Kostnadsberäkningarna är baserade på rekommenderad dos i respektive produktresumé. Dosering i kliniska vardag kan skilja sig åt från rekommenderad dosering
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Den genomsnittliga kostnaden för behandling med Skyrizi beräknas till 134 000 kronor vid indikationerna plackpsoriasis och psoriasisartrit.
Sammanvägd bedömning	TLV föreslår att subventionen för Stelara begränsas till att gälla <ul style="list-style-type: none"> 1. vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med Stelara. 2. vid behandling av övriga indikationer endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. <p>För övriga produkter föreslår TLV att subventionen inte begränsas inom gruppen. TLV föreslår att samtliga subventionen för samtliga produkter ska begränsas till när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.</p>

Innehållsförteckning

Översikt av de läkemedel som omfattas av omprövningen	ii
1 Motivering till omprövning	1
2 Medicinskt underlag.....	1
2.1 Plackpsoriasis.....	1
2.2 Psoriasisartrit.....	2
2.3 Utvärderade läkemedel.....	2
2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	3
2.5 Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3 Hälsoekonomi	8
3.1 Kostnadsjämförelse.....	9
4 Resultat	9
4.1 Osäkerhet i resultaten	9
4.2 Pristolerans.....	10
5 Regler.....	12
5.1 Den etiska plattformen	12
5.2 Författningstext m.m.	12
6 Synpunkter från externa parter.....	12
7 Sammanvägning.....	12
8 Referenser.....	13
Bilagor	15
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	15
Bilaga 2. Bimzelx (1845/2022)	16
Bilaga 3. Cosentyx (1847/2022).....	19
Bilaga 4. Ilumetri (3794/2022).....	22
Bilaga 5. Kyntheum (1848/2022)	24
Bilaga 6. Skyrizi (1849/2022)	27
Bilaga 7 Stelara (1850/2022).....	30
Bilaga 8 Taltz (1851/2022)	32
Bilaga 9 Tremfya (1852/2022).....	35

1 Motivering till omprövning

Idag ingår åtta interleukin 17(IL17)- och interleukin12/23(IL12/23)-hämmare för behandling av bland annat plackpsoriasis och psoriasisartrit i läkemedelsförmånerna, se tabell på sidan ii ovan: Bimzelx, Cosentyx, Ilumetri, Kyntheum, Skyrizi, Stelara, Taltz och Tremfya. När de första produkterna i gruppen beviljades förmån hade de en lägre kostnad än TNF-hämmare. Sedan dess har kostnaderna för TNF-hämmare sjunkit, och subventionen har för de senaste produkterna begränsats till patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. För samtliga produkter utom Stelara är subventionen begränsad i förhållande till andra behandlingsalternativ. Olika förutsättning vid beslutstillfällena har lett till att subventionsbegränsningarna skiljer sig åt mellan produkterna.

Användningen av IL17- och IL23-hämmare har också ökat, bland annat till följd av nya behandlingsriktlinjer och att flera läkemedel har fått marknadsgodkännande för fler indikationer.

Med anledning av detta initierade TLV våren 2022 en omprövning avseende dessa produkter i syfte att utreda om förutsättningarna i 15 § förmånslagen fortsatt är uppfyllda och för att säkerställa att begränsningar i subventionen är ändamålsenliga.

2 Medicinskt underlag

2.1 Plackpsoriasis

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] samt från SBU:s rapport Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis [2].

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som ger utslag på huden. Sjukdomen karakteriseras av kraftig inflammation och hyperproliferation (allt för snabb tillväxt) av hudceller, vilket leder till fjällande, kliande, smärtsamma utslag som sällan läker spontant. Trots att psoriasis går i skov har de flesta mer eller mindre kontinuerliga besvär.

Det finns olika former av psoriasis, bland annat plackpsoriasis, guttat psoriasis, erythroderm psoriasis, pustulös psoriasis och invers psoriasis. Formerna skiljer sig åt avseende hudförändringarnas utseende och var på kroppen dessa förekommer. Det finns dock ett betydande överlapp mellan formerna och den kliniska bilden kan variera hos samma person under livets gång. Plackpsoriasis är den allra vanligaste formen av psoriasis och står för över 80 procent av fallen. Plackpsoriasis visar sig oftast som runda, röda, fjällande utslag, så kallade plack.

Psoriasis kan ge allt från lindriga till funktionsnedsättande besvär. Sjukdomen kan vara mycket stigmatiserande och många påverkas psykosocialt. Personer som får psoriasis löper även högre risk att få andra sjukdomar med potentiellt allvarliga konsekvenser. Patienter har ofta besvär från leder och muskelfästen (psoriasisartrit) och lider oftare av övervikt och höga blodfetter, typ 2 diabetes, kronisk njursjukdom och hjärt- och kärlsjukdomar (högt blodtryck, ökad risk för hjärtinfarkt, stroke och död i hjärt- och kärlsjukdomar). Psoriasis är dessutom associerat med allvarliga psykiatriska sjukdomar såsom depression, ångest, självmordsbenägenhet och drogmissbruk.

Idag betraktas psoriasis inte enbart som en hudsjukdom, utan som en systemsjukdom, där immunsystemet spelar en central roll [1]. Världshälsoorganisationen (WHO) har definierat psoriasis till en allvarlig kronisk sjukdom 2014 [3].

Över 200 000 personer i Sverige har psoriasis [4] varav cirka 24 procent med en måttlig till svår svårighetsgrad. Cirka 5 000 av dem är barn och unga (under 18 år).

Psoriasis är lika vanligt hos kvinnor som hos män. Svår psoriasis är dock vanligare hos män. Sjukdomen kan debutera när som helst i livet, men oftast före 30 års ålder. Detta innebär att de flesta patienter lever med sjukdomen större delen av sitt liv.

2.2 Psoriasisartrit

Omkring hälften av patienter med psoriasis drabbas av värk och ledbesvär och cirka hälften av dessa utvecklar inflammatorisk ledsjukdom – psoriasisartrit (PsA). Hos övriga patienter kan ingen inflammatorisk komponent påvisas, trots uttalad smärta och värk, och ofta utvecklas ett kroniskt smärtsyndrom. Ledbesvären debuterar vanligen hos patienter som redan har hudengagemang men kan föregå hudsjukdom eller debutera samtidigt [5].

Sjukdomen startar ofta med inflammation i ligament och ledfästen, och därefter inflammeras en eller flera leder. Cirka hälften av patienterna har inflammation i ett enstaka finger eller en enstaka led, medan den andra hälften har inflammation i flera leder. Inflammationen ger stelhet och smärta vid både aktivitet och vila. Den allvarligaste och mindre vanliga sjukdomsformen kan också ge funktionsnedsättningar, såsom nedsatt rörlighet i leder [6].

Sjukdomsbilden kan växla över tid och är viktig för ställningstagande till prognos samt val av behandlingsstrategi. Det finns ökad förekomst av andra inflammatoriska manifestationer hos patienter vid psoriasisartrit, till exempel uveit och inflammatorisk tarmsjukdom.

Utifrån svenska diagnosregister bedöms cirka 20 000 personer idag ha diagnosen psoriasisartrit. Sjukdomen är lika vanlig hos kvinnor som hos män och debuten sker vanligen mellan 30 och 55 års ålder [5].

2.3 Utvärderade läkemedel

I tabell 1 nedan summeras information om de läkemedel som omfattas av aktuell omprövning.

Tabell 1 Läkemedel som omfattas av aktuell omprövning

Produktnamn	Aktiv substans, ATC-kod	Marknadsgodkännande (centraliserad procedur)	Nuvarande subvention
Bimzelx	Bimekizumab, L04AC21	2021-07-16	Begränsad ^a
Cosentyx	Sekukinumab, L04AC10	2016-01-14	Begränsad ^b
Ilumetri	Tildrakizumab, L04AC17	2018-09-18	Begränsad ^a
Kyntheum	Brodalumab, L04AC12	2015-11-05	Begränsad ^a
Skyrizi	Risankizumab, L04AC18	2019-04-30	Begränsad ^a
Stelara	Ustekinumab, L04AC05	2009-08-24	Generell
Taltz	Ixekizumab, L04AC13	2018-07-26	Begränsad ^{b, c}
Tremfya	Guselkumab, L04AC16	2018-09-17	Begränsad ^a

a) Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

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

c) Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med aktiv psoriasisartrit som behandlats med en TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Samtliga produkter är avsedda för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling. En del produkter har även marknadsgodkännande för

behandling av barn med plackpsoriasis och även för andra indikationer. I tabell 2 listas godkända indikationer för respektive substans.

Tabell 2 Godkända indikationer

Indikation	Plackpsoriasis	Psoriasisartrit	Axial spondylartrit	Crohns	Ulcerös kolit
Bimzelx	X	X**	X**		
Cosentyx	X	X	X		
Ilumetri	X				
Kyntheum	X				
Skyrizi	X	X		X***	
Stelara	X	X		X	X
Taltz	X	X	X*		
Tremfya	X	X			

*Omfattas inte av subvention

** Ny indikation som har tillkommit under omprövning

***Ny indikation för en styrka som inte ingår i omprövningen

2.3.1 Verksamma substanser

Interleukinhämmare är biologiska läkemedel som hämmar verkningar av proteingruppen interleukiner. Detta kan motverka inflammationen i kroppen vid psoriasis och andra inflammatoriska sjukdomar. De produkter som omfattas av aktuell omprövning utgörs alla av monoklonala antikroppar men skiljer sig åt beträffande vilka proteiner de interagerar med. IL17-hämmarna Kyntheum (brodalumab), Cosentyx (sekukinumab), Taltz (ixekizumab) och Bimzelx (bimekizumab) hämmar signalvägen interleukin 17, och IL23-hämmarna Tremfya (guselkumab), Skyrizi (risakizumab) och Ilumetri (tildrakizumab) hämmar signalvägen interleukin 23. Stelara (ustekinumab) hämmar interleukin 12 och interleukin 23. Samtliga dessa läkemedel injiceras i underhuds fett (subkutan injektion), vilket patienten kan göra på egen hand i hemmet efter kort utbildning.

2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Plackpsoriasis

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] och specialistföreningen Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi [7].

Den grundläggande behandlingen som rekommenderas är topikal behandling på de ställen där huden är drabbad. Om topikal behandling inte räcker, eller om sjukdomen är utbredd, erbjuds vanligtvis ljusbehandling med kortvågig ultraviolett strålning (UVB).

Systemisk behandling rekommenderas till alla patienter med svår psoriasis (tidig insättning) och till patienter med psoriasis av lindrigare svårighetsgrad när topikal behandling och eventuell ljusbehandling är olämplig eller inte ger tillräcklig effekt.

Enligt behandlingsrekommendationerna bör det syntetiska läkemedlet metotrexat (konventionell systemisk behandling) eller de subkutana TNF-hämmarna¹ etanercept och adalimumab (beroende på vilka som har lägst total behandlingskostnad) erbjudas som

¹ Läkemedel som blockerar Tumor Necrosis Factor (TNF) och används för att behandla inflammatoriska led-, hud- och tarmsjukdomar, inklusive psoriasis.

förstahandsbehandling till patienter med psoriasis som är aktuella för systemisk behandling. Den subkutana TNF-hämmaren certolizumab kan vara ett alternativ för personer som vill bli gravida, är gravida eller ammar eftersom läkemedlet, till skillnad från övriga TNF-hämmare, med största sannolikhet inte passerar moderkakan och inte går över i bröstmjölken.

IL-hämmare bör erbjudas till psoriasispatienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om subkutana TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuell. Även TNF-hämmaren infliximab utgör ett behandlingsalternativ till patienter med svår psoriasis som inte svarat på behandling med subkutana TNF-hämmare.

Psoriasisartrit

Nedanstående baseras på behandlingsriktlinjer från Svensk Reumatologisk Förening som uppdaterats 2022 [8]. Dessa riktlinjer är mer täckande än Läkemedelsverkets riktlinjer då det innehåller de senaste tillgängliga läkemedlen.

En grundläggande symtomlindrande farmakologisk behandling vid PsA är NSAID-preparat. Beprövad erfarenhet av lokala kortisoninjektioner är god vid engagemang av perifera leder. Nästa steg är konventionell systemisk behandling där metotrexat bedöms som förstahandsval vid behandling av PsA med perifert ledengagemang, med leflunomid eller sulfasalazin som alternativ i andra hand. För patienter med mycket hög sjukdomsaktivitet kan behandling med TNF-hämmare övervägas som första DMARD behandling.

Som initial biologisk behandling vid PsA rekommenderas i normalfallet TNF-hämmare, baserat på god dokumenterad effekt och lång klinisk erfarenhet. Vid tveksam effekt, behandlingssvikt eller biverkningar kan i första hand behandling med en annan TNF-hämmare eller IL-17A-hämmare alternativt JAK-hämmare övervägas. Resterande tillgängliga alternativ, det vill säga IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi; IL12/23-hämmaren Stelara, samt T-cellsmoduleraren abatacept; fosfodiesteras 4-hämmaren apremilast rekommenderas som alternativa behandlingar för utvalda patienter.

2.4.2 Jämförelsealternativ

Plackpsoriasis

Enligt nationella riktlinjer om vård vid psoriasis [1] rekommenderas IL-17 och IL23-hämmare (Bimzelx, Cosentyx, Ilumetri, Kyntheum, Skyrizi, Stelara, Taltz och Tremfya) för patienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell systemisk behandling inte är aktuell. TLV har i tidigare ärenden (dnr 619,2019, 2178/2021, 2586/2022) gjort bedömningen att samtliga i Sverige tillgängliga IL-hämmare med samma indikation utgjort kliniskt relevanta jämförelsealternativ till varandra.

TLV:s bedömning:

Med stöd av behandlingsrekommendationer, TLV:s kliniska expert, och i likhet med tidigare bedömningar, anser TLV att samtliga IL17- och IL23-hämmare inom förmånerna på gruppnivå utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra vid indikationen plackpsoriasis.

Psoriasisartrit

I riktlinjerna för psoriasisartrit [8] görs en tydlig distinktion baserat på verkningsmekanism: IL17-hämmare prioriteras i behandlingstrappan före övriga IL-hämmare och kommer in som ett alternativ då en TNF-hämmare inte har gett effekt. Övriga läkemedel inom omprövningen rekommenderas som alternativa behandlingar för utvalda patienter. Utifrån detta anser TLV att det i detta ärende är rimligt att val av relevant jämförelsealternativ baseras på produkternas gruppindelning avseende verkningsmekanism.

TLV:s bedömning:

Då behandlingsriktlinjerna särskiljer mellan IL17-, IL23-, och IL12/23-hämmare gör TLV följande bedömningar:

IL17-hämmarna Bimzelx, Cosentyx och Taltz utgör relevant jämförelsealternativ till varandra. Vidare utgör IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi relevant jämförelsealternativ till varandra.

IL12/23-hämmaren Stelara utgör ett alternativ när andra, IL-17 och IL-23 hämmare, inte kan ges.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

Nedan följer TLV:s övergripande utredning och bedömning avseende respektive indikation. Produktspecifikt underlag redovisas i bilaga 1.

Plackpsoriasis

I Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis som togs fram 2019 [1] har alla då godkända IL17- och IL(12)/23-hämmare (Kyntheum, Taltz, Cosentyx, Tremfya och Stelara) samma prioritet. Avgörande för rekommendationerna är att Socialstyrelsen bedömer att tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad och att åtgärderna har stor effekt på psoriasis-symtom. I riktlinjerna nämns att kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår dock är höga jämfört med TNF-hämmare och andra systemiska läkemedel. Läkemedlen utgör därför alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare och syntetiska läkemedel inte är aktuellt.

Flera olika effektmått förekommer i kliniska studier av plackpsoriasis men vanligast förekommande är PASI 75 eller PASI 90, vilket står för en 75 eller 90 procents förbättring av symtomen relativt utgångsläget vid baslinjen. Senare studier använder oftast PASI 90. TLV konstaterar utifrån behandlingsriktlinjerna från Socialstyrelsen 2019 att det vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis är viktigt att ta hänsyn till vilken svårighetsgrad av sjukdom som patienten har och påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Vidare konstaterar TLV att aktuella behandlingsriktlinjer från Specialistföreningen Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi, (SSDV), inte använder de relativa måtten PASI 75 och PASI 90 som mål för att utvärdera behandling i klinisk praxis. I stället anges att för att behandlingen ska uppfattas som framgångsrik bör man som mål sträva efter att uppnå de absoluta värdena PASI <3 och DLQI² <5 vilket motsvarar en lindrig sjukdomsgrad av psoriasis [7].

Riktlinjerna från SSDV uppdateras regelbundet och inkluderar alla aktuella IL17- och IL(12)/23-hämmarna. I riktlinjerna redovisas studieresultat för att ge en vägledning, men siffrorna representerar inte någon direkt jämförelse mellan de olika läkemedlen och inget ställningstagande görs för att något av preparaten bör väljas i första hand. Däremot finns fördelar och nackdelar beskrivna för samtliga behandlingar som kan påverka preparatval vid förskrivning till den enskilda patienten. Exempel på faktorer som kan vara av betydelse, utöver studiernas visade kliniska effekt på sjukdomssymtom, är till exempel resultat avseende patienternas livskvalitet, hur snabbt effekten sätter in, biverkningsprofil och patientens eventuella tidigare erfarenhet av biologisk behandling. Enligt TLV:s kliniska expert är det ett individuellt ställningstagande hur dessa faktorer prioriteras vilket avgörs i dialog mellan behandlare och patient. Experten anser det därför vara svårt att dra några generella slutsatser om vilket preparatval som är bäst avseende en viss aspekt, vilket stämmer väl överens med hållningen i behandlingsriktlinjerna.

Antalet randomiserade, direkt jämförande studier mellan olika IL-hämmare för behandling av plackpsoriasis är begränsat. I det underlag som berörda företag har kommit in med inom

² DLQI, Dermatology Life Quality Index

ramen för omprövningen ingår flera indirekta jämförelser av biologiska behandlingar i form av publicerade nätverksmetaanalyser. Inklusionskriterier, analysmetoder och presentation av resultaten varierar och därmed finns även viss variation i de slutsatser som dras i de olika analyserna. I en översikt från Cochrane som publicerades 2022 [9] har effekt och säkerhet av systemiska behandlingar (icke-biologiska systemiska läkemedel, småmolekyler och biologiska behandlingar), jämförts baserat på resultat som uppmätts efter 8-24 veckor hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Avseende effektmåttet PASI 90 visar analysen bäst resultat för Bimzelx, Taltz och Skyrizi som alla hade liknande resultat vid jämförelse mot placebo. På gruppnivå anges att IL17-hämmarna ger en bättre chans att uppnå PASI 90 jämfört med alla andra behandlingar förutom IL23-hämmarna. Liknande resultat sågs för PASI 75 och PGA 0/1. Artikelförfattarna påpekar att evidensen i analysen är begränsad till induktionsbehandling och därför inte är överförbar till långtidsbehandling av denna kroniska sjukdom.

I en meta-analys av Mahil et al [10] jämförs biologiska behandlingar efter 10-16 veckor. Analysen har vägt samman effekt, (rapporterad av kliniker respektive patient), och tolerabilitet vilket uppskattats utifrån studieavhopp på grund av biverkningar. Här konstateras att IL-hämmarna Kyntheum, Tremfya, Skyrizi, Cosentyx, Ilumetri och Stelara alla var jämförbara avseende korttidseffekt och tolerabilitet. Författarna summerar resultaten med att de flesta biologiska behandlingar samlas i ett gemensamt kluster avseende resultaten i korttidseffekt och tolerabilitet, och ingen enskild behandling kunde pekas ut som den bästa.

Armstrong et al [11] har i en nätverksmetaanalys som sponsrats av Abbvie jämfört risk och nytta vid längre tids behandling, 48-56 veckor. Vid en rangordning baserad på resultat i PASI 75/90/100 placerades Skyrizi och Bimzelx högst och Skyrizi hade även den lägsta frekvensen av biverkningar. Tremfya hade också relativt goda resultat avseende både effekt och säkerhet, medan Bimzelx och Taltz hade fördelaktiga effektresultat men var bland de lägst placerade när det gäller biverkningar. Stelara och Cosentyx rangordnades lägst avseende effekt.

I tidigare ärenden, där IL-hämmarna beviljats inträde i förmånen för subvention av plackpsoriasis, har TLV genomgående bedömt att läkemedlen i gruppen har jämförbar eller åtminstone jämförbar effekt sinsemellan, bortsett från följande undantag: Cosentyx (dnr 194/2015) respektive Bimzelx (dnr 2178/2021) har bedömts ha större effekt än Stelara på primära effektmått (PASI respons och IGA 0/1) gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag baserat på direkt jämförande studier. Då Skyrizi och Kyntheum beviljades inträde i förmånerna (dnr 619/2019 respektive 1476/2017) bedömdes effekten gentemot andra jämförelsealternativ, men i utredningen konstaterade TLV att Skyrizi och Kyntheum i direkt jämförande studier visat bättre behandlingseffekt än Stelara avseende flera relevanta effektmått. TLV ser inte skäl att avvika från tidigare bedömningar i nuläget.

Utöver ovanstående finns ytterligare några direkta jämförelser publicerade. Taltz har i studier visat effektfördel gentemot Stelara och Tremfya. Bimzelx, Tremfya och Skyrizi har i jämförande studier gentemot Cosentyx uppnått högre resultat i de primära effektmått som användes (PASI 90 eller PASI 100).

Flera direkta och indirekta jämförelser indikerar att Stelara har något lägre effekt än övriga IL-hämmare sett till förändring i PASI som uppmätts i kliniska studier. Läkemedlet är ändå ett av de med högst förskrivning inom gruppen. Enligt TLV:s kliniska expert finns flera orsaker till detta: Stelara uppnår i klinisk praxis nästan lika goda behandlingsresultat för psoriasis som det har gjort i kliniska studier, vilket betraktas som ovanligt. Stelara har också funnits betydligt längre på marknaden än övriga IL-hämmare vilket gör att många förskrivare hunnit bli välbekanta med preparatet och den samlade erfarenheten från användningen gör att det anses ha hög säkerhet.

Utöver kliniska studier lyfter TLV:s kliniska expert analys av läkemedelsöverlevnad som ett viktigt instrument inom Real World Evidence, det vill säga utvärdering av hur väl ett läkemedel fungerar när det kommit ut på marknaden och används i sjukvården utanför ramarna för en

klinisk studie. Analys av läkemedelsöverlevnad mäter hur lång tid patienterna använder ett läkemedel innan behandlingen sätts ut. Behandlingstidens längd speglar flera relevanta faktorer såsom effekt, säkerhet, läkemedelstolerans och patienternas följsamhet. I en nyligen publicerade studie av Torres et al [12] visar resultatet att de tre IL23-hämmare som ingick i studien har bättre läkemedelsöverlevnad än de tre IL17-hämmarna vid behandling av plackpsoriasis. Skillnader förekommer dock också inom respektive grupp och varje läkemedel bör enligt experten betraktas som unikt och effekten på den enskilda patienten går inte att förutse. Experthen menar också att en patient som har dålig effekt eller biverkan inom gruppen IL17-hämmare troligen kommer att testa ett IL23-preparat i stället (och vice versa - men i mindre omfattning). Även inom gruppen kan det vara så att ett annat preparat fungerar bättre eller inte orsakar samma biverkan [13].

Psoriasisartrit

I riktlinjerna för psoriasisartrit [8] görs en distinktion där IL17-hämmare prioriteras i behandlingstrappan före övriga IL-hämmare och kommer in som ett alternativ då en TNF-hämmare inte har gett effekt. Vid indirekta jämförelser av studier på såväl bionäva som bioerfarna patienter med psoriasisartrit har IL23-hämmare, i likhet med IL17-hämmarna, en effekt på artrit som är ungefär i nivå med TNF-hämmare, medan effekten av Stelara som hämmar IL12/23 är lägre än för TNF-hämmare. Att IL23-hämmare inte placeras tidigare i behandlingstrappan motiveras i riktlinjerna av att direkt jämförande studier mot TNF-hämmare saknas, och att preparatgruppen är relativt ny och erfarenheten därmed begränsad. Effekt är visad för alla IL-hämmarna på daktylit och entesit, men endast IL17-hämmarna har säkerställd effekt på axiellt engagemang vid psoriasisartrit. Alla IL-hämmarna beskrivs ha mycket bra effekt på huden [8].

Enligt TLV:s anlitate expert finns inget stöd för att olika läkemedel inom samma IL-grupp har olika effekt och utifrån klinisk erfarenhet kan de produkterna anses vara utbytbara med varandra. Däremot föreligger skillnad i behandlingseffekt mellan läkemedel från olika IL-grupper. Experthen bedömer att i kliniskt hänseende har IL17-hämmarna bättre effekt än IL23-hämmarna och Stelara har vanligen lägre effekt på ledsjukdomen men kan ha god effekt på huden. Vid psoriasisartrit är Stelara ett alternativ när annan, mer effektiv behandling, inte kan ges.

Vidare menar experthen att IL-hämmare från olika grupper inte är utbytbara med varandra, och det är även generellt sett olämpligt att avbryta en fungerande behandling eftersom det kan leda till ökad sjukdomsaktivitet om den nya behandlingen inte fungerar. Det är heller inte säkert att en tidigare fungerande behandling fungerar lika bra efter ett uppehåll.

Experthen menar också att det inte går att avgöra vilket läkemedel som är förstahandsval i en viss aspekt, då det alltid är en avvägning av flera olika faktorer som avgör preparatvalet vid förskrivning. Det är därför av stor vikt att det finns olika behandlingsalternativ med olika verkningmekanismer eftersom det ökar möjligheten att kunna ge effektiv behandling till alla patienter utifrån principen om individuellt anpassad behandling.

Inom psoriasisartrit är det ont om direkt jämförande studier mellan IL-hämmare. En indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys publicerad 2022 [14] jämför effekten av 19 olika systemiska behandlingar vid psoriasisartrit, däribland TNF-hämmare och IL-hämmarna Cosentyx, Taltz, Tremfya och Stelara. Sett till effektmåttet ACR3 som fokuserar på ledsjukdom var TNF-hämmarna bland de mest effektiva behandlingarna men skillnaden mellan dem och

³ Effektmåttet ACR (American College of Rheumatology) är en sammanvägning av antalet värkande eller svullna leder, samt förbättring av minst tre av följande fem faktorer: (1) patientens egen bedömning av smärtnivån; (2) patientens egen bedömning av sin totala situation; (3) läkarens bedömning av patientens totala situation; (4) patientens egen bedömning av sitt rörelsehinder; och (5) akutfasreaktant (SR eller CRP). ACR20, ACR50 och ACR70 definieras som att patienten ska ha uppnått 20, 50 respektive 70 procent förbättring av ovanstående.

IL17-hämmarna och Tremfya var liten och inte statistiskt signifikant. Resultaten var liknande även i subgrupper med patienter med eller utan tidigare erfarenhet av biologiska behandlingar. IL17-hämmarna och Tremfya var de mest effektiva behandlingarna när det gäller hudsymtom. Artikelförfattarna menar att analysresultaten stöder principen att basera preparatvalet på vilka av symtomen som dominerar i sjukdomsbilden.

TLV har i tidigare ärende (dnr 1010/2018) bedömt att Cosentyx och Taltz har jämförbar effekt vid psoriasisartrit. TLV ser inte anledning att göra en annan bedömning i nuläget. Stelara, Tremfya och Skyrizi har inkluderats i förmånerna utan att genomgå någon utvärdering för indikationen.

TLV:s bedömning:

Plackpsoriasis

TLV konstaterar att vid jämförelse av de läkemedel som ingår i omprövningen, så finns vissa skillnader i studieresultat och i medicinska egenskaper och att det finns behov av viss sortimentsbredd eftersom preparatval behöver individanpassas utifrån patientens behov.

TLV konstaterar vidare att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. Baserat på detta bedömer TLV att läkemedlen på gruppnivå kan ses som jämförbara behandlingsalternativ.

Psoriasisartrit

Mot bakgrund av att behandlingsriktlinjerna särskiljer mellan IL17-, IL23-, och IL12/23-hämmare och med stöd av klinisk expert gör TLV följande bedömningar:

IL17-hämmarna Cosentyx och Taltz bedöms ha jämförbar behandlingseffekt med varandra. Vidare bedöms IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi ha sinsemellan jämförbar behandlingseffekt.

IL12/23-hämmaren Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt vid psoriasisartrit än de övriga produkterna.

TLV konstaterar, med stöd av klinisk expert, att behandling av psoriasisartrit behöver individanpassas vilket gör att det föreligger ett behov av sortimentsbredd.

3 Hälsoekonomi

TLV gör bedömningen att samtliga IL17- och IL23-hämmare som ingår i omprövningen utgör, på gruppnivå, jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis. TLV bedömer även att IL17- och IL23-hämmare var för sig är jämförbara behandlingsalternativ vid behandling av psoriasisartrit. TLV noterar att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper visats i varierande grad i publicerade studier. IL12/23-hämmaren Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt vid psoriasisartrit än de övriga produkterna. TLV bedömer att det är relevant att ta hänsyn till både medicinska egenskaper på gruppnivå och kostnader. TLV presenterar därför en jämförelse av behandlingkostnaderna för respektive produkt.

3.1 Kostnadsjämförelse

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

För att skapa jämförbara kostnadsberäkningar utgår TLV från rekommenderad dosering för vuxna patienter enligt produktresumé och fastställda AUP. Kostnaderna redovisas som en årlig behandlingskostnad per patient och är beräknade på ett genomsnitt av de tre första behandlingsåren för att ta hänsyn till skillnader i administreringsfrekvens och induktionsbehandlingar. Kostnaderna för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Användningen i klinisk vardag kan skilja sig åt från rekommenderad dosering enligt produktresumén. Att basera kostnader på sådan användning innebär att osäkerheter tillförs till beräkningarna eftersom det finns flera olika faktorer som kan påverka skillnader mellan behandling enligt rekommenderad dosering och faktiskt dosering i klinisk vardag. Det kan exempelvis uppstå skillnader beroende på vilken indikation en patient behandlas för, samsjuklighet eller hur lång klinisk erfarenhet som finns av behandlingen. TLV bedömer därför att det i aktuell utredning är mest lämpligt att utgå från rekommenderad dosering i produktresumén för samtliga produkter. TLV har presenterat sina beräkningar för företagen som har givits möjlighet att lämna synpunkter. Kostnadsberäkningarna är uppdaterade efter företagens synpunkter där TLV funnit det lämpligt.

4 Resultat

TLV jämför kostnader för behandling mellan samtliga produkter vid indikationen plackpsoriasis och mellan IL17- respektive IL23-hämmare vid indikationen psoriasisartrit. I denna jämförelse konstateras att det finns vissa skillnader i behandlingskostnader mellan produkter. Det har tidigare inte heller uppstått någon spontan konkurrens eller prisdynamik där företagen aktivt har valt att sänka priser i syfte att vinna marknadsandelar. I tabell 3 nedan redovisas kostnaderna för samtliga godkända indikationer för respektive produkt baserat på fastställt AUP vid omprövningens början. I tabellen redovisas också kostnaderna för de TNF-hämmare med lägst kostnad.

Tabell 3 Kostnadsjämförelse av IL17- och IL23-hämmare samt TNF-hämmare

Produkt	Verkningsmekanism	Plackpsoriasis	Psoriasisartrit	Axial spondylartrit	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit
Stelara	IL-12/23	149 000 kr	149 000 kr	-	146 000 kr	146 000 kr
Cosentyx	IL-17	148 000 kr	148 000 kr	74 000 kr	-	-
Taltz	IL-17	144 000 kr	134 000 kr	-	-	-
Kyntheum	IL-17	142 000 kr	-	-	-	-
Skyrizi	IL-23	137 000 kr	137 000 kr	-	-	-
Tremfya	IL-23	134 000 kr	134 000 kr	-	-	-
Bimzelx	IL-17	134 000 kr	121 000 kr	121 000 kr	-	-
Ilumetri	IL-23	117 000 kr	-	-	-	-
Hyrimoz/ Idacio	TNF-hämmare	17 000 kr	16 000 kr	16 000 kr	17 000 kr	17 000 kr

4.1 Osäkerhet i resultaten

Användningen i klinisk vardag kan skilja sig åt från den rekommenderade doseringen. Den faktiska användningen kan i viss utsträckning beräknas baserat på förskrivning och uthämtning som har registrerats i register, exempelvis Socialstyrelsens läkemedelsregister. Detta innebär att beräkningarna ger en viss osäkerhet i förhållande till kostnaderna i faktisk

användning. TLV bedömer att det i en avvägning av osäkerheter och möjligheter att göra rättvisande jämförelser är mest lämpligt att utgå från rekommenderad dosering i produktresuméerna.

4.2 Pristolerans

Givet bedömningen av relativ effekt och de kostnadsskillnader som råder, bedömer TLV att produkter med högre kostnader ska begränsas i subventionen i förhållande till produkter med lägre kostnader.

Begränsningar införs för indikationerna plackpsoriasis och psoriasisartrit där det finns flera behandlingsalternativ inom gruppen IL17- och IL23-hämmare. Vilka produkter som får en begränsning baseras i första hand på kostnadsläget inom gruppen. Hänsyn tas samtidigt till att det inom förmånerna ska finnas goda förutsättningar för tillgång till behandlingar för samtliga patienter som är aktuella för behandling med både IL17- och IL23-hämmare. Detta innebär att det ska finnas minst en IL17-hämmare och minst IL23-hämmare som inte är begränsad inom gruppen för plackpsoriasis och psoriasisartrit.

Pristoleransen sätts med utgångspunkt från de fastställda AUP som gällde vid starten av omprövningen och beräkningar som har gjorts under omprövningen.

TLV konstaterar att samtliga IL17- och IL23-hämmare har en betydligt högre behandlingkostnad än TNF-hämmare som är godkända för samma indikationer. Vi de senaste subventionsbesluten för IL17- och IL23-hämmare har subventionen på grund av denna kostnadsskillnad begränsats till patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare eller när detta inte är lämpligt. TLV bedömer därför att subventionen ska begränsas till patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare eller där dessa inte är lämpliga.

Med utgångspunkt i den kostnadsbild som var vid starten av omprövningen finner TLV det motiverat att begränsa subventionen i tre nivåer:

1. Subventioneras endast för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit för patienter som inte har fått tillräcklig effekt av TNF-hämmare eller där dessa inte är lämpliga.

Denna begränsning gäller för produkter vars årskostnad inte överstiger 134 000 kronor.

2. Subventioneras endast vid plackpsoriasis för patienter som inte har fått tillräcklig effekt av TNF-hämmare och andra IL17- och IL23-hämmare eller där dessa inte är lämpliga.

Denna begränsning gäller för produkter vars årskostnad överstiger 134 000 kronor, men inte överstiger 144 000 kronor.

3. Subventioneras:
 1. vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med aktuell produkt.
 2. Vid behandling av övriga indikationer endast för patienter som inte har fått tillräcklig effekt av TNF-hämmare eller där dessa inte är lämpliga

Denna begränsning gäller för produkter vars årskostnad överstiger 144 000 kronor.

Samtliga företag som marknadsför läkemedel som omfattas av omprövningen har fått möjlighet att sänka priset på sina produkter för att på så sätt påverka subventionsbegränsningen.

Individuella bedömningar och utfall för de enskilda produkterna redovisas i bilagor till detta underlag.

4.3 Behandlingskostnader efter prissänkningar under omprövningen

Under omprövningen har vissa företag sänkt priserna för sina respektive produkter. I tabell 4 TLV: kostnadsberäkningar efter dessa prissänkningar för de indikationer som omfattas av förmanerna.

Tabell 4 Kostnadsjämförelse av IL17- och IL23-hämmare med priser efter omprövning

Produkt	Verkningsmekanism	Plack-psoriasis	Psoriasis-artrit	Axial spondylartrit	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit
Stelara	IL-12/23	149 000 kr	149 000 kr	-	146 000 kr	146 000 kr
Cosentyx	IL-17	134 000 kr	134 000 kr	74 000 kr	-	-
Taltz	IL-17	134 000 kr	125 000 kr	-	-	-
Kyntheum	IL-17	134 000 kr	-	-	-	-
Skyrizi	IL-23	134 000 kr	134 000 kr	-	-	-
Tremfya	IL-23	134 000 kr	134 000 kr	-	-	-
Bimzelx	IL-17	134 000 kr	121 000 kr	-	-	-
Illumetri	IL-23	117 000 kr	-	-	-	-

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

6 Synpunkter från externa parter

I anslutning till omprövningen har regionerna kommit in med en prisändringsansökan, med en förfrågan om trepartsöverläggningar. Regionerna har efter övervägande meddelat att de inte ser förutsättningar för att förhandla om sidoöverenskommelser om återbäring med företagen. Prisändringsärendet har därför avslutats.

7 Sammanvägning

TLV gör bedömningen att samtliga IL17- och IL23-hämmare som ingår i omprövningen på gruppnivå utgör jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar att ingen produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter.

TLV bedömer att det vid psoriasisartrit är relevant att jämföra IL17- respektive IL23-hämmare var för sig. Det innebär att IL17-hämmarna Cosentyx och Taltz utgör relevant jämförelsealternativ till varandra och att IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi på motsvarande sätt utgör relevant jämförelsealternativ till varandra. IL17- och IL23-hämmare bedöms sinsemellan ha jämförbar behandlingseffekt. IL12/23-hämmaren Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt vid psoriasisartrit än de övriga produkterna.

TLV jämför därför kostnader mellan samtliga produkter vid indikationen plackpsoriasis och mellan IL17- respektive IL23-hämmare vid indikationen psoriasisartrit. I denna kostnadsjämförelse konstateras att det finns skillnader i behandlingsekostnad mellan produkter.

TLV konstaterar att samtliga IL17- och IL23-hämmare har ett betydligt högre pris än TNF-hämmare som är godkända för samma indikationer. TLV bedömer därför att subventionen ska begränsas till patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare eller där dessa inte är lämpliga.

Den sammanvägda bedömningen för enskilda produkter redovisas i individuella bilagor till detta underlag.

8 Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis - Stöd för styrning och ledning," 2019."
- [2] "Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, "Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis - En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter (rapport 278/2018)," 2018."
- [3] "World Health Organisation, "Global report on Psoriasis," 2016."
- [4] "Socialstyrelsen, "Nationella hälsodataregister," 2019."
- [5] "Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av psoriasis och psoriasisartrit – behandlingsrekommendation", 2019.
<https://www.lakemedelsverket.se/48da72/globalassets/dokument/behandling-ochforskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-lakemedel-psoriasis-och-psoriasisartrit.pdf>."
- [6] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar", 2021."
- [7] "Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, "Behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis", 2021.
<https://www.ssdv.se/images/SSDVs%20behandlingsrekommendationer%20of%CC%88r%20systembehandling%20av%20psoriasis-april%202021.pdf>."
- [8] "Svensk Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit," 2022.."
- [9] "E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval, L. Doney, C. Dressler, *et al.*, Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, *Cochrane Database Syst Rev.* 23;5(5):CD011535, May 2022."
- [10] "S. Mahil, M. Ezejimofor, L. Exton, L. Manounah, A. Burden, *et al.*, "Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis", *Br J Dermatol.* Vol. 183(4), pp. 638-649, Oct 2020."
- [11] "A. Armstrong, A. Soliman, K. Betts, Y. Wang, Y. Gao, *et al.* "Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis", *Dermatol Ther (Heidelb).* 12(1), pp. 167–184, Jan 2022."
- [12] "T. Torres, L. Puig, R. Vender, J. Yeung, J. Carrascosa, *et al.*, "Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study", *Am J Clin Dermatol.* vol. 23(6), pp 891-904, Nov 2022
Study."
- [13] "J. Georgakopoulos, M. Phung, A. Ighani, J. Yeung, "Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis", *J Am Acad Dermatol.* vol. 79(1), pp. 155-157, Jul 2018."
- [14] "I. McInnes, L. Sawyer, K. Markus, C. LeReun, C. Sabry-Grant, P. Helliwell. "Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes", *RMD Open.* vol. 8(1):e002074, Mar 2022."
- [15] "K. B. Gordon, B. Strober, M. Lebwohl, M. Augustin, A. Blauvelt, Y. Poulin, *et al.* "Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials". *The Lancet.* vol. 392(10148), pp. 650–61. 2018 Aug."
- [16] "R. B. Warren, A. Blauvelt, Y. Poulin, S. Beeck, M. Kelly, T. Wu, *et al.* "Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy–assessor-blinded clinical trial". *Br J Dermatol.* vol.184(1), pp. 50–59, 2021."
- [17] "T. Torres, L. Puig, R. Vender, C. Lynde, S. Piaserico, *et al.* "Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study". *Am J Clin Dermatol*, vol 22(4), pp. 567-79, 2021."

- [18] "Andres Pinter et al. Dose escalation of biologic treatment in patients with mts Psoriasis in Japan (P1606). Milan, Italy.; 2022."

Bilagor

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

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

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

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

Bilaga 2 Bimzelx (1845/2022)

Bimzelx, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention sedan 2021-12-17. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Bimzelx innehåller bimekizumab som är en antikropp mot proteinerna IL-17A och IL-17F.

Mot bakgrund av de nationella behandlingsriktlinjerna för psoriasis, som rekommenderar IL-hämmare för de patienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, bedömde TLV i samband med subventionsbeslutet för Bimzelx (dnr 2178/2021) att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen för produkten var de övriga IL-hämmarna med samma indikation. TLV gjorde i samband med subventionsbeslutet även bedömningen att Tremfya var det mest relevanta jämförelsealternativet till Bimzelx, vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis, samt att Bimzelx var kostnadseffektivt jämfört med Tremfya.

Underlag från företaget

Företaget anger att de delar TLV:s bedömning i samband med subventionsbeslutet, som baseras på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer, och anser med anledning av detta att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen för Bimzelx, även under omprövningen, fortsatt är övriga IL-hämmare med samma indikation.

Företaget anser även att subventionsbeslutet från 2021-12-17, med en begränsning som innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt, fortsatt är rimlig med anledning av de skillnader i behandlingkostnader som föreligger gentemot TNF-hämmare, efter patentutgång och introduktionen av biosimilarer i Sverige.

I samband med subventionsbeslutet för Bimzelx konstaterade TLV, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av bimekizumab är bättre än den av placebo, ustekinumab och adalimumab vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna, avseende effektmåten PASI respons och IGA-0/1 gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag. Baserat på resultaten från en nätverksmetaanalys [15], gjordes även bedömningen att behandlingseffekten av Bimzelx är jämförbar med effekten av annan tillgänglig systemisk behandling inklusive jämförelsealternativet Tremfya vid måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna.

Företaget instämmer i TLV:s tidigare bedömning av Bimzelx behandlingseffekt, samt bifogar ytterligare klinisk evidens i ett flertal publikationer som har tillkommit efter subventionsbeslutet. Företaget anser att man med anledning av den samlade kliniska evidens som finns tillgänglig för Bimzelx även kan hävda att produktens behandlingseffekt kan anses vara minst lika bra, eller bättre, jämfört med de övriga IL-hämmarna.

TLV:s bedömning

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga av de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar som gjorts avseende Bimzelx i dnr 2178/2021 där behandlingseffekten bedömts vara jämförbar med annan tillgänglig systemisk behandling, och bättre än den av placebo, ustekinumab och adalimumab.

Däremot har TLV konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande

grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt bättre än samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

TLV:s Kostnadsberäkning

Bimzelx har marknadsgodkännande för tre indikationer gemensamt med en eller fler IL17- och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis, psoriasisartrit och axial spondylartrit. Kostnaderna för behandling med Bimzelx har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén. Den rekommenderade dosen för vuxna patienter med plackpsoriasis är 320 mg (som ges som 2 subkutana injektioner på 160 mg vardera) vid vecka 0, 4, 8, 12, 16 och därefter var 8:e vecka. Den rekommenderade dosen för vuxna patienter med aktiv psoriasisartrit är 160 mg (som ges som 1 subkutan injektion på 160 mg) var 4:e vecka. Den rekommenderade dosen för vuxna patienter med axial spondylartrit är 160 mg (som ges som 1 subkutan injektion) var 4:e vecka. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren baserat på AUP. Kostnaderna för år två och tre har diskonterats med 3 procent. Kostnaderna för de tre indikationerna redovisas i Tabell 5.

Tabell 5 Beräknade behandlingstkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	163 000 kr	125 000 kr	134 000 kr
Psoriasisartrit	125 000 kr	125 000 kr	121 000 kr
Axial spondylartrit	125 000 kr	125 000 kr	121 000 kr

För indikationen axial spondylartrit har TLV gjort en kostnadsjämförelse mot Cosentyx som är den enda IL17- eller IL23-hämmare för vilken denna indikation subventioneras. Kostnaden för Cosentyx är enligt TLV:s beräkning baserad på rekommenderad dosering i produktresumén 74 000 kronor per år räknat som ett genomsnitt över tre år. För patienter som inte får tillräcklig effekt av styrkan 150 mg kan dosen höjas till 300 mg. kostnaden kan därför för vissa patienter bli högre. Den genomsnittliga kostnaden per år för underhållsbehandling efter induktionsbehandling är då 140 000 kronor.

Företagets underlag för kostnadsberäkningar

Företaget har lämnat synpunkter på en tidigare beräkning av kostnaderna för behandling med Bimzelx vid indikationen plackpsoriasis. TLV har justerat beräkningen för att ta hänsyn till dessa synpunkter.

Företaget har också kommit in med ett underlag för att motivera kostnaden för Bimzelx vid indikationen axial spondylartrit. Företagets beräkning ger en kostnad som överensstämmer med den som TLV har gjort. I jämförelse med Cosentyx framhåller företaget att Bimzelx är kostnadsbesparande för patienter som behandlas med en högre dos av Cosentyx [-----]. Enligt uppgifter från Svensk Reumatologiskt Kvalitetsregister, SRQ [-----] Företaget argumenterar därför att kostnadsskillnaden mellan Cosentyx och Bimzelx, borde kunna rymmas inom ramen för ett acceptabelt prisspann. Företaget har dessutom kommit in med en ”kostnad per responderanalys” där de visar att kostnaderna per patient som får behandlingssvar mätt i effektmåten ASAS 20 och ASAS 40 är lägre för Bimzelx jämfört med Cosentyx oavsett vilken styrka av Cosentyx patienter får.

[-----
-----]
-----]

TLV:s sammanvägda bedömning

Skillnad i kostnader mellan Bimzelx och Cosentyx vid behandling av axial spondylartrit är betydande och för stor för att TLV ska kunna bedöma den vara rimlig, även om andelen patienter som behandlas med den högre dosen av Cosentyx vägs in. Vid en sådan sammanvägning bör även skillnaden i nytta för såväl Bimzelx som båda styrkorna av Cosentyx vägas in. Den ”kostnad per responder-analys” som företaget har kommit in med är förknippad med stora osäkerheter. Framför allt visar den inte vilken ytterligare nytta behandling med Bimzelx ger patienter jämfört med Cosentyx på ett sätt som är tillräckligt kvantifierbart för att kunna motivera en högre kostnad. Kostnad per responder-analyserna som företaget presenterar är baserade på indirekta jämförelser vilket också innebär osäkerheter, särskilt eftersom skillnaden i flera responsmått inte är statistiskt signifikanta. TLV bedömer att företaget i sitt underlag inte har visat att kostnaden för behandling med Bimzelx är rimlig vid behandling av axial spondylartrit.

[-----

-----] Kostnadsjämförelsen bör också göras med underhållsbehandling med Cosentyx, eftersom induktionsbehandling sannolikt sker i dosen 150 mg.

Kostnaden för Bimzelx vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit ligger under eller i nivå med den kostnad som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen. Kostnaden för behandling med Bimzelx för axial spondylartrit är betydligt högre för Bimzelx än kostnaden för Cosentyx, en kostnadsskillnad som TLV inte bedömer vara rimlig. Bimzelx föreslås därför subventioneras endast för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. Kostnaden för Bimzelx är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Bimzelx endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Bimzelx fortsatt ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 3 Cosentyx (1847/2022)

Cosentyx, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention sedan 2015-05-22. Begränsningen innebär att läkemedlet subventioneras vid indikationen måttlig till svår plackpsoriasis endast hos vuxna som inte svarat på systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar. Cosentyx subventioneras också för indikationerna psoriasisartrit och ankyloserande spondylit (radiografisk axial spondylartrit). Cosentyx innehåller sekukinumab som är en antikropp mot proteinet IL-17A.

TLV bedömde i samband med subventionsbeslutet för Cosentyx (dnr 194/2015) att både TNF-hämmare (etanercept, adalimumab och infliximab) och Stelara initialt utgjorde relevanta jämförelsealternativ till Cosentyx då Cosentyx bedömdes kunna användas både i första och andra linjen av biologiska behandlingar. Avseende relativ effekt bedömde TLV att Cosentyx visat effektfördel gentemot TNF-hämmaren Enbrel och Stelara vid plackpsoriasis.

Vid utredning av de senare tillkomna indikationerna psoriasisartrit (dnr 3990/2015) och ankyloserande spondylit (dnr 1534/2016) bedömde TLV att TNF-hämmare utgjorde relevant jämförelsealternativ hos patienter med psoriasisartrit som inte tidigare behandlats med biologiska läkemedel samt hos patienter med ankyloserande spondylit. Baserat på en indirekt jämförelse av behandlingseffekt bedömde TLV att sekukinumab föreföll uppvisa en jämförbar effekt med TNF-hämmarna.

Underlag från företaget

Företaget framhåller i underlaget att andra IL17- och IL23-hämmare kan vara mer eller mindre relevanta som jämförelsealternativ trots gemensamma indikationer beroende på dokumenterad effekt och säkerhetsprofil och rekommendationer enligt behandlingsriktlinjer.

Företaget anför också att IL17A-hämmare, vilket inkluderar Cosentyx, rekommenderas som ett första alternativ efter behandling med TNF-hämmare vid måttlig till svår plackpsoriasis samt aktiv psoriasisartrit. Däremot rekommenderas IL-23 hämmare senare i behandlingstrappan på grund av begränsad effekt på lederna. Företaget anser därför att IL-23 hämmare inte är ett relevant jämförelsealternativ till Cosentyx vid psoriasisartrit samt vid psoriasisartrit och samtidig psoriasis.

Företaget ifrågasätter att JAK-hämmare skulle utgöra relevant jämförelsealternativ i den aktuella omprövningen pga. att den (vid tillfället) pågående säkerhetsöversynen från EMA med anledning av säkerhetssignaler avseende malignitet, tromboembolisk sjukdom och kardiovaskulär sjukdom.

Cosentyx bör enligt företaget vara det första alternativet som ska användas efter TNF-hämmare vid axial spondylartrit. Enligt riktlinjer från Svensk reumatologisk förening rekommenderas IL-17A hämmare som andra behandling efter TNF-hämmare och före JAK-hämmare, samt på grund av den tidigare nämnda säkerhetsöversynen av JAK-hämmare. Förpackningen 2 x 150 mg som är mest lämpad vid behandling av axial spondylartrit medför redan idag, efter TNF-hämmare, lägst behandlingsekostnad bland IL- och JAK hämmare.

TLV:s bedömningar

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga IL-hämmare utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar som gjorts avseende Cosentyx i dnr 194/2015, 3990/2015 och 1534/2016 där behandlingseffekten befunnits bättre än Enbrel och Stelara vid psoriasis och jämförbar med TNF-hämmarna vid psoriasisartrit och ankyloserande spondylit. Däremot har TLV konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på grupp-nivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

TLV:s kostnadsberäkning

Cosentyx har marknadsgodkännande för tre indikationer gemensamt med en eller fler IL17- och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis, psoriasisartrit och axial spondylartrit. TLV har inte prövat subventionen för Cosentyx rörande indikationen axial spondylartrit. Kostnaderna för behandling med Cosentyx har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administrationsintervall för respektive indikation i produktresumén.

Rekommenderad dos vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit är 300 mg, givet som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Rekommenderad dos vid behandling av axial spondylartrit är 150 mg, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsbehandling.

Företaget har under omprövningen kommit in med en prissänkning. Kostnaden för behandling av Cosentyx med hänsyn taget till det nya lägre AUP redovisas i Tabell 6 nedan. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Tabell 6 Beräknade behandlingarkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	159 000 kr	127 000 kr	134 000 kr
Psoriasisartrit	159 000 kr	127 000 kr	134 000 kr
Axial spondylartrit	79 000 kr	64 000 kr	74 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader

Vad gäller effektjämförelse vill företaget lyfta fram att Cosentyx i direkt jämförande kliniska studier har visat bättre effekt än Stelara vid psoriasis. Den hälsoekonomiska analys som låg till grund för TLV:s beslut om subvention av Cosentyx vid psoriasis (dnr 194/2015) har uppdaterats och enligt denna medför Cosentyx [-----
-----]
-----]

Företaget påtalar vidare att det finns behov av en bredd av behandlingsalternativ då patienter kan svara olika på behandlingar. Cosentyx medför en 5,8 procent högre behandlingarkostnad jämfört med Bimzelx vid psoriasis samt 8,2 procent högre kostnad jämfört med Taltz vid

psoriasisartrit, vilka har lägst behandlingskostnad för respektive indikation. Företaget anser att dessa skillnader faller väl inom vad som borde anses rimligt i en pristolerans för att vara subventionerat på motsvarande sätt som dessa läkemedel, det vill säga för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller när detta inte är lämpligt.

TLV:s sammanvägda bedömning

TLV bedömer att den kostnadseffektanalys som företaget har kommit in med som jämför Cosentyx med Stelara inte är relevant eftersom det finns flera andra alternativ inom gruppen som omfattas av omprövningen som har lägre kostnad.

Kostnaden för Cosentyx ligger, efter den prissänkning som företaget har kommit in med, under den nivå som TLV bedömt vara rimlig för att subventioneras vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. TLV har inte prövat subventionen för axial spondylartrit. Kostnaden för Cosentyx för denna indikation är lägre än för övriga produkter som omfattas av omprövningen. TLV bedömer därför att subventionen för Cosentyx vid denna indikation ska kvarstå. Kostnaden för Cosentyx är betydligt högre än för TNF-hämmare, varför Cosentyx endast bör subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Cosentyx ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit, hidradenitis suppurativa och juvenil idiopatisk artrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 4 Ilumetri (3794/2022)

Ilumetri, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention sedan 2022-11-19. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Ilumetri innehåller tildrakizumab som är en antikropp mot proteinerna IL-23.

Mot bakgrund av de nationella behandlingsriktlinjerna för psoriasis ansåg TLV i samband med subventionsbeslutet för Ilumetri (dnr 2586/2022) att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen för produkten var de övriga IL-hämmarna med samma indikation. Emellertid bedömde TLV att Tremfya var det mest relevanta jämförelsealternativet. I beslutet gjordes även bedömningen att behandlingseffekten av Ilumetri var jämförbar med Tremfya vid måttlig till svår psoriasis, samt att behandlingskosten för Ilumetri var lägre.

Företaget ansökte om en förmånsbegränsning till behandling av patienter som tidigare har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. TLV utvärderade därför inte kostnaden för behandling med Ilumetri i förhållande till TNF-hämmare och den beviljade subventionen begränsades till patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Vid tidpunkten då Ilumetri inkluderades i förmånerna pågick redan den aktuella omprövningen av IL-hämmare för behandling av plackpsoriasis och därför beslutades att även Ilumetri skulle ingå i omprövningen.

Underlag från företaget

Företaget framför i sitt underlag att begränsningen av subventionen till användning av IL-hämmare efter TNF-hämmare medverkar till kostnadseffektiv förskrivning av biologiska läkemedel för behandling av plackpsoriasis. De anser att denna begränsning bör gälla samtliga IL-hämmare som ingår i högkostnadsskyddet för indikationen.

Företaget anser att övriga IL-hämmare utgör relevant jämförelsealternativ till Ilumetri, men Tremfya är mest relevant i egenskap av att det är en IL23-hämmare och har den lägsta behandlingskosten.

För effektjämförelse hänvisar företaget till den nätverksmetaanalys som publicerades av Cochrane 2022 [6]. Utifrån analysresultaten dras slutsatsen att det finns skillnader mellan Ilumetri och Tremfya men att de två läkemedlen kan betraktas som jämförbara.

TLV:s bedömning av underlaget:

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar som gjorts avseende Ilumetri i dnr 2586/2022 där behandlingseffekten befanns jämförbar med Tremfya.

TLV konstaterar att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingalternativ vid plackpsoriasis.

TLV:s kostnadsberäkning

Ilumetri har marknadsgodkännande för behandling av plackpsoriasis. Kostnaderna för behandling med Ilumetri har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall i produktresumén.

Den rekommenderade dosen är 100 mg, givet som subkutan injektion, vecka 0 och 4 och var 12:e vecka därefter. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över tre år baserat på AUP. Kostnaden för behandling per patient och år redovisas i Tabell 7.

Tabell 7 Beräknade behandlingstkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig års-kostnad år 1-3
Plackpsoriasis	131 000 kr	114 000 kr	117 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader

Företaget konstaterar att kostnaden för behandling med Ilumetri är bland de lägsta i den grupp av IL17- och IL23-hämmare som ingår i omprövningen.

TLV:s sammanvägda bedömning

Kostnaden för Ilumetri vid behandling av plackpsoriasis ligger under den kostnad som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen. Kostnaden för Ilumetri är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Ilumetri endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Ilumetri ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 5 Kyntheum (1848/2022)

Kyntheum, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention sedan 2017-10-27. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Kyntheum innehåller brodalumab som är en antikropp mot proteinerna IL-17RA.

I samband med subventionsbeslutet för Kyntheum (dnr 1476/2017) bedömde TLV att Cosentyx och Taltz båda var relevanta jämförelsealternativ till Kyntheum, då verkningsmekanismen är snarlik och de troligen skulle hamna på samma nivå i behandlingsrekommendationerna, det vill säga efter behandling med TNF-hämmare. Taltz var det mest relevanta jämförelsealternativet eftersom dess behandlingskostnad var lägre än den för Cosentyx.

TLV bedömde vidare att Kyntheum uppvisade jämförbar effekt med både Taltz och Cosentyx. Eftersom företaget inte hade visat att Kyntheum hade en rimlig kostnad i förhållande till TNF-hämmare beslutade TLV att Kyntheum endast skulle subventioneras för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Underlag från företaget

Företaget har kommit in med direkt jämförande studier där Kyntheum visat effektfördel gentemot Stelara [11]. Studierna visar också att effekt har uppnåtts snabbare än vid behandling med Stelara. Motsvarande resultat visas även i den subgrupp av patienter som fått otillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Företaget har vidare kommit in med ett flertal indirekta effektjämförelser, och företaget argumenterar för att Kyntheum visar lika goda resultat som de senast godkända biologiska läkemedlen vad gäller att uppnå helt utläkt hud. Studier baserade på data från klinisk användning av IL-hämmare efter marknadsgodkännandet presenteras också i underlaget. Dessa analyser bekräftar de tidigare studieresultaten avseende tid till effektdebut av Kyntheum. En internationell studie rapporterade utifrån insamlade data att efter 18 månader var sannolikheten att står kvar på behandling med Kyntheum 86 procent [12].

Företaget anser att Kyntheum är bland de mest kostnadseffektiva biologiska behandlingarna för plackpsoriasis och menar därför att läkemedlets subventionsstatus bör förbli oförändrad i omprövningen.

TLV:s bedömning av underlaget

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar av relativ effekt som gjorts avseende Kyntheum i dnr 1476/2017. TLV har konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuellt omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

TLV:s kostnadsberäkning

Kyntheum har marknadsgodkännande för plackpsoriasis. Kostnaderna för behandling med Kyntheum har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén.

Rekommenderad dos är 210 mg administrerad som subkutan injektion vecka 0, 1 och 2, följt av 210 mg varannan vecka. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över tre år baserat på AUP.

Företaget har under omprövningen kommit in med en prissänkning. Kostnaden för behandling av Kyntheum med hänsyn taget till det nya lägre AUP redovisas i Tabell 8 nedan. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Tabell 8 Beräknade behandlingstkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig års-kostnad år 1-3
Plackpsoriasis	141 000 kr	136 000 kr	133 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader

Företaget har kommit in med synpunkter på TLV:s kostnadsberäkningar och att TLV inte har tagit hänsyn till registerdata och studiedata som visar på skillnader i kostnader i induktionsfas, dosökningar och hur länge patienter behandlas. De hänvisar till en studie av Torres et al som visar att patienter som behandlas med Stelara och Cosentyx i större utsträckning avbryter behandling och fick justera upp doseringen.

Företaget har vidare kommit in med en kostnad per responderanalys som företaget menar visar att kostnaden per patient som visar respons på effektmåttet PASI 90 över två års behandling. Kostnaden per PASI 90-respons för Kyntheum är enligt företagets beräkning bland de lägsta i gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen.

Företaget menar även att kostnaderna för induktionsbehandling är lägre för Kyntheum än för andra produkter vilket gör att kostnaden blir lägre för patienter som inte går vidare från induktionsbehandling till underhållsbehandling.

TLV:s sammanvägda bedömning

Den ”kostnad per responderanalys” som företaget har kommit in med är förknippad med stora osäkerheter. Framför allt visar den inte vilken ytterligare nytta behandling med Bimzelx ger patienter jämfört med de andra behandlingarna. Det finns också andra mått på respons än PASI 90 som kan vara relevanta.

Användningen i klinisk vardag kan skilja sig åt från rekommenderad dosering enligt produktresumén. Att basera kostnader på sådan användning innebär osäkerheter eftersom det kan finnas olika faktorer bakom sådana skillnader, exempelvis för vilken indikation en patient behandlas, samsjuklighet eller hur lång erfarenhet som finns av behandling.

För att ta hänsyn till kostnader både för induktions- och underhållsfas av behandling beräknar TLV kostnader över tre år, precis som i andra utredningar inom terapiområdet.

Kostnaden för Kyntheum vid behandling av plackpsoriasis är, efter den prissänkning som företaget har kommit in med, under den nivå som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen.

Kostnaden för Kyntheum är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Kyntheum endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Kyntheum ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 6 Skyrizi (1849/2022)

Skyrizi ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention sedan 2019-06-14. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Skyrizi innehåller risankizumab som är en antikropp mot proteinet IL-23. Skyrizi har för den styrka som ingår i omprövningen två godkända indikationer, psoriasis och psoriasisartrit. Skyrizi finns dessutom i en annan styrka som är godkänd för behandling av Crohns sjukdom vilken inte har ingått i denna omprövning.

Mot bakgrund av de nationella behandlingsriktlinjerna för psoriasis, som rekommenderar IL-hämmare för de patienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, bedömde TLV i samband med subventionsbeslutet för Skyrizi (dnr 619/2019) att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen för produkten var de övriga IL-hämmarna med samma indikation. TLV gjorde i samband med subventionsbeslutet även bedömningen att Tremfya var det mest relevanta jämförelsealternativet till Skyrizi, och att behandlingseffekten av dessa var jämförbar men att kostnaden för behandling med Skyrizi var lägre än för Tremfya. Eftersom företaget inte hade visat att Skyrizis kostnad var rimlig i förhållande till TNF-hämmare beslutade TLV om en begränsad subvention för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Indikationen psoriasisartrit inkluderades i förmånerna utan någon ansökan från företaget eftersom TLV bedömde att det inte fanns anledning att tro att läkemedlet inte skulle vara kostnadseffektivt vid indikationen. TLV fann också att den redan gällande subventionsbegränsningen till patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt, var relevant även för psoriasisartrit.

Underlag från företaget

Enligt uppgifter från företaget används Skyrizi nästan uteslutande för att behandla plackpsoriasis och det underlag de kommit in med fokuserar därför på denna indikation.

Företaget anger att Skyrizi och övriga IL-hämmare (som grupp) enligt svenska behandlingsrekommendationer vid psoriasis, är ett behandlingsalternativ för patienter som inte svarat på TNF-hämmare. Subventionen för Skyrizi är begränsad till behandling av patienter som behandlats med TNF-hämmare, eller när behandling med TNF-hämmare inte är lämpligt och företaget uppger att följsamheten till subventionsbegränsningen är god. De utesluter därför TNF-hämmare som relevant jämförelsealternativ till Skyrizi och anser istället att det utgörs av andra IL-hämmare.

Beträffande relativ effekt lyfter företaget fram att direkt jämförande studier med andra IL-hämmare (Stelara och Cosentyx) visar statistiskt signifikant bättre effekt av Skyrizi i bland annat effektmåttet PASI 90, både efter 16 respektive 52 veckors behandling [15, 16]. Motsvarande effekt är visad oavsett om patienterna tidigare behandlats med TNF-hämmare eller inte. Studierna visar också att Skyrizi har god effekt oavsett vilken del av kroppen som är drabbad, också på svårbehandlade lokaliseringar som naglar, hårbotten, hand och fot. Data för upp till 5 års behandling finns tillgänglig, som visar att det svar patienten hade vid 52 veckor håller i sig över tid.

Vidare redovisas i underlaget ett flertal indirekta effektjämförelser, såväl som studier av klinisk användning av IL-hämmare vid behandling av plackpsoriasis. De senare [17, 18], visar enligt företaget att sett över tid är sannolikheten större att stå kvar på behandling med Skyrizi, jämfört med andra IL-hämmare. För patienter som behandlas med Skyrizi sker heller ingen doseskalering över tid.

Företagets lyfter också behovet av sortimentsbredd, dels av medicinska skäl relaterade till behandling av plackpsoriasis, dels av att det finns det en ekonomisk aspekt av att acceptera en viss skillnad i kostnad för användning. Att flera läkemedel med samma eller liknande

verkningsmekanism finns tillgängliga inom läkemedelsförmånen ökar förutsättningarna för priskonkurrens.

Företaget anser att det inte rimligt att Skyrizi har en mer omfattande subventionsbegränsning än övriga IL-hämmare, och förespråkar därför en harmonisering av subventionsbegränsningen för samtliga IL-hämmare.

TLV:s bedömning av underlaget

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra vid behandling av plackpsoriasis, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar av relativ effekt som gjorts avseende Skyrizi i dnr 619/2019. Däremot har TLV i denna omprövning konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

TLV delar företagets uppfattning att det finns ett medicinskt behov av sortimentsbredd när det gäller IL-hämmare vid behandling av plackpsoriasis.

TLV:s kostnadsberäkning

Skyrizi har marknadsgodkännande för två indikationer gemensamt med en eller fler IL17-och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis och psoriasisartrit. Kostnaderna för behandling med Skyrizi har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén. Den styrka av Skyrizi som är godkänd för behandling av Crohns sjukdom ingår inte i omprövningen och någon beräkning av kostnaderna för denna har därför inte gjorts.

Den rekommenderade dosen vid behandling av både plackpsoriasis och psoriasisartrit är 150 mg som administreras via subkutan injektion vid vecka 0, vecka 4 och därefter var tolfte vecka.

Företaget har under omprövningen kommit in med en prissänkning. Kostnaden för behandling av Skyrizi med hänsyn taget till det nya lägre AUP redovisas i Tabell 9 nedan. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Tabell 9 Beräknade behandlingarkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	151 000 kr	131 000 kr	134 000 kr
Psoriasisartrit	151 000 kr	131 000 kr	134 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader

Företaget har ifrågasatt att samtliga produkter som omfattas av omprövningen bedöms som om de vore lika i effekt och säkerhet, och att en kostnadsjämförelse med samtliga produkter skulle vara relevant. Företaget har också kommit in med en kostnadseffektivitetsanalys som jämför Skyrizi mot tildrakizumab (Ilumetri) och som företaget menar visar på lägre kostnader

till större nytta vid användning av Skyrizi. Vidare har företaget också pekat på behovet av sortimentsbredd.

Företaget har också haft synpunkter på tidigare kostnadsberäkningar TLV har gjort. I den nuvarande beräkningen har TLV tagit hänsyn till dessa synpunkter.

TLV:s sammanvägda bedömning

TLV konstaterar att såväl direkta som indirekta jämförelser visat att uppmätta studieresultat skiljer sig åt mellan produkterna. Hur stora de uppmätta skillnaderna är varierar mellan produkterna och mellan vilka effektmått man väljer att titta på. Det går, baserat på det underlag som finns tillgängligt, inte att säga att någon produkt är entydigt bättre med avseende på effekt och säkerhet än samtliga övriga produkter. TLV bedömer att skillnaderna som finns inom gruppen som helhet inte är större än att produkterna utgör jämförbara behandlingsalternativ till varandra och att det därför är relevant att göra en kostnadsjämförelse.

Till skillnad från ett nyansökningsärende där enstaka produkter jämförs med varandra, bedömer TLV att det som utgångspunkt för denna omprövning är relevant att jämföra samtliga produkter inom gruppen sinsemellan. Kostnadseffektivitetsanalyser som endast jämför enskilda produkter är därför inte heltäckande och är därmed mindre relevanta.

TLV tar också i sin sammanvägda bedömning hänsyn till att det finns skillnader mellan produkterna och att det finns behov av flera behandlingsalternativ. Detta reflekteras även i de subventionsbegränsningar som föreslås beroende på behandlingens kostnaden för de enskilda produkterna.

Kostnaden för Skyrizi vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit ligger under eller i nivå med den kostnad som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen. Kostnaden för Skyrizi är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Skyrizi endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Skyrizi ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 7 Stelara (1850/2022)

Stelara ingår i högkostnadsskyddet med generell subvention sedan 2009-06-17. Läkemedlet har fyra godkända indikationer: plackpsoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Stelara innehåller ustekinumab som är en antikropp mot proteinerna IL-12 och IL-23. Då Stelara inkluderades i förmånerna för behandling av plackpsoriasis, (dnr 252/2009), bedömde TLV att Stelara hade bättre effekt och var mer kostnadseffektivt än Enbrel. När läkemedlet senare har fått marknadsgodkännande för övriga indikationer har dessa inkluderats utan någon nyansökan från företaget eftersom TLV bedömt att det inte fanns anledning att ifrågasätta att kostnaderna är rimliga även för dessa indikationer.

Underlag från företaget

Nedan redovisas underlag som företaget har kommit in med avseende indikationerna plackpsoriasis och psoriasisartrit. Utöver detta har företaget presenterat underlag för gällande Stelara vid indikationerna Crohns sjukdom och ulcerös kolit vilket ej beskrivs här eftersom TLV inte har utrett dessa indikationer inom omprövningen.

Företaget anser att de övriga IL-hämmarna som ingår i omprövningen är de mest relevanta jämförelsealternativen till Stelara inom psoriasis och psoriasisartrit. De menar att även om produkterna inom denna läkemedelsklass har olika verkningsmekanismer, samt är differentierade till viss del vad gäller effekt och säkerhet, så används de primärt i samma patientpopulation, patienter som fått otillräcklig effekt av TNF-hämmare. Dessutom delar de andra attribut, såsom att de administreras subkutant.

Underlaget tar också upp att Stelara även vid psoriasisartrit har visat god bibehållen effekt på symptom över tid. I en nätverksmetaanalys [19], visades effekten på ledsjukdomsaktivitet för Stelara vara på likvärdig nivå med övriga behandlingsalternativ, däribland IL17-hämmare.

Företaget anser att sortimentsbredd med flera verkningsmekanismer är av högsta vikt för behandling av de i omprövningen aktuella inflammatoriska sjukdomarna. Patienternas behandlingsbehov är olika utifrån bland annat symtombild, samsjuklighet, ålder och livsstilsfaktorer. Det i kombination med att läkemedlen skiljer sig åt vad det gäller effekt, säkerhet och handhavande gör att företaget anser individanpassad behandling vara att föredra snarare än en statisk behandlingstrappa baserad på pris.

TLV:s bedömning

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra avseende indikationen plackpsoriasis, (se punkt 2.3.2).

TLV konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

Vid indikationen psoriasisartrit bedömer TLV baserat på behandlingsriktlinjerna från Svensk reumatologisk förening att IL23-hämmarna Skyrizi och Tremfya utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra. Stelara utgör ett behandlingsalternativ då annan behandling med IL-hämmare inte kan ges.

Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt än de övriga produkterna.

TLV:s kostnadsberäkning Stelara

Stelara har marknadsgodkännande för två indikationer gemensamt med en eller fler IL17- och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis och psoriasisartrit. Stelara har dessutom marknadsgodkännande för Crohns sjukdom och Ulcerös kolit. För dessa två indikationer har någon jämförelse inom gruppen inte gjorts eftersom Stelara är den enda produkten inom gruppen som har marknadsgodkännande för dessa indikationer. Kostnaderna för behandling med Stelara har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén.

Rekommenderad initialdos vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg fyra veckor senare och därefter var tolfte vecka. Vid behandling av plackpsoriasis rekommenderas en initialdos och underhållsdos på 90 mg med samma administreringsintervall. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över tre år baserat på AUP. Kostnaderna för de två indikationerna redovisas i Tabell 10.

Tabell 10 Beräknade behandlingarkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	168 000 kr	145 000 kr	149 000 kr
Psoriasisartrit	168 000 kr	145 000 kr	149 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader för Stelara

Vad gäller kostnadsberäkningarna har företaget hänvisat till att patentet för Stelara löper ut i juli 2024, och att priset då sannolikt kommer att sjunka. Dels genom en sänkning på 7,5 procent enligt 15-årsregeln, dels genom att det kommer att komma konkurrens genom biosimilarer.

TLV:s sammanvägda bedömning för Stelara

TLV brukar inte ta hänsyn till hypotetiska prisförändringar i framtiden utan baserar beslut endast på vid beslutstillfället gällande AUP. TLV gör så även i detta fall.

Kostnaden för Stelara ligger över den nivå som TLV har bedömt vara rimlig för att subventioneras vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. För övriga indikationer är kostnaderna betydligt högre än för TNF-hämmare, varför Stelara endast bör subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare vid övriga indikationer. För att patienter inte ska behöva avbryta en fungerande behandling bedömer TLV att det är rimligt att patienter som redan behandlas med Stelara subventioneras.

Sammantaget bedömer TLV att Stelara ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras:

1. vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit endast för patienter som redan står på behandling med Stelara.
2. vid behandling av övriga indikationer endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 8 Taltz (1851/2022)

Taltz, som är avsett för patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention sedan 2016-09-24. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för behandling av vuxna patienter med:

- måttlig till svår plackpsoriasis som inte svarat på systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar.
- aktiv psoriasisartrit som behandlats med en TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Taltz innehåller ixekizumab som är en antikropp mot proteinerna IL-17A.

TLV bedömde i samband med subventionsbeslutet för Taltz (dnr 1434/2016) att Cosentyx utgjorde relevant jämförelsealternativ då läkemedlen har samma verkningsmekanism och med stor sannolikhet skulle hamna på samma plats i behandlingsrekommendationerna. Avseende relativ effekt bedömde TLV att Taltz visat jämförbar effekt med Cosentyx vid plackpsoriasis. Enligt en kostnadsjämförelse mot Cosentyx var Taltz det preparat med lägst behandlingkostnad.

Även i subventionsärendet gällande indikationen psoriasisartrit (dnr 1010/2018) bedömde TLV att Cosentyx utgjorde relevant jämförelsealternativ till Taltz. TLV bedömde att Taltz har en jämförbar effekt till ett lägre pris jämfört med Cosentyx för patienter med aktiv psoriasisartrit som tidigare behandlats med en TNF-hämmare och även för patienter med aktiv psoriasisartrit som samtidigt lider av måttlig till svår psoriasis.

Underlag från företaget

För indikationen plackpsoriasis anser företaget att läkemedlen inom grupperna IL-17 och IL-12/23 utgör potentiella jämförelsealternativ till Taltz, utifrån Socialstyrelsens riktlinjer för vård vid psoriasis.

Företaget lyfter i sitt underlag att det finns mycket få direkt jämförande studier av de olika IL-hämmarna inom plackpsoriasis men ett större antal publicerade indirekta jämförelser. De slutsatser som dragits av de olika indirekta analyserna är bland annat att behandlingsresultaten, mätt utifrån till exempel förbättring av Psoriasis Area Severity Index (PASI), var i stort likvärdiga mellan behandlingarna [15]. Företaget anger att det i majoriteten av de senaste utförda nätverksmetaanalyserna dras slutsatsen att de mest effektiva behandlingsalternativen är IL-17 hämmarna (brodalumab, ixekizumab och sekukinumab), IL-23 hämmarna (guselkumab och risankizumab) och infliximab [15]. Utöver likvärdiga behandlingsresultat diskuteras även svårigheterna med att tolka resultat på grund av olikheter i de indirekta jämförelserna [16, 17].

Baserat på riktlinjer för behandling av psoriasisartrit från Svensk Reumatologisk Förening anser företaget att de mest relevanta jämförelsealternativen för Taltz inom psoriasisartrit är gruppen IL-17-hämmare, där enbart Cosentyx har godkänd för indikation och subventioneras i Sverige.

Beträffande relativ effekt refererar företaget till en nätverksmetaanalys publicerad av McInnes et al. [14] som visat någon signifikant effektskillnad mellan Cosentyx och Taltz, vilket är i linje med bedömningen TLV gjorde i beslutet 2018.

TLV:s bedömning

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra avseende indikation plackpsoriasis, (se punkt 2.3.2).

För indikationen psoriasisartrit bedömer TLV att IL17-hämmarna Taltz och Cosentyx utgör relevant jämförelsealternativ till varandra.

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar av relativ effekt som gjorts avseende Taltz i dnr 1434/2016 och dnr 1010/2018. TLV har konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

Avseende behandling av psoriasisartrit bedömer TLV, liksom i tidigare subventionsbeslut för Taltz, att Cosentyx och Taltz har jämförbar behandlingseffekt.

TLV:s kostnadsberäkning

Taltz har marknadsgodkännande för tre indikationer gemensamt med en eller fler IL17- och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis, psoriasisartrit och axial spondylartrit. Kostnaderna för behandling med Taltz har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administrationsintervall för respektive indikation i produktresumén.

Den rekommenderade dosen vid behandling av plackpsoriasis är 160 mg som subkutan injektion (två 80 mg-injektioner) vecka 0, följt av 80 mg (en injektion) vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12, därefter underhållsdosering med 80 mg (en injektion) var fjärde vecka. Den rekommenderade dosen vid behandling av psoriasisartrit och axial spondylartrit är 160 mg som subkutan injektion (två 80 mg-injektioner) vecka 0, följt av 80 mg (en injektion) var fjärde vecka.

Företaget har under omprövningen kommit in med en prissänkning. Kostnaden för behandling av Taltz med hänsyn taget till det nya lägre AUP redovisas i Tabell 11 nedan. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över de tre första behandlingsåren och har för år två och tre diskonterats med 3 procent.

Tabell 11 Beräknade behandlingarkostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	163 000 kr	125 000 kr	134 000 kr
Psoriasisartrit	135 000 kr	125 000 kr	125 000 kr
Axial spondylartrit	135 000 kr	125 000 kr	125 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader

Företaget anser att de kostnadsberäkningar TLV gjort avseende Taltz inom omprövningen är korrekta för samtliga indikationer.

TLV:s samlade bedömning

Taltz har i nuläget inte subvention för indikationen axial spondylartrit, och TLV har därför inte prövat subventionen för denna indikation. TLV har inte något underlag att göra någon bedömning för denna indikation, men konstaterar att kostnaderna för Taltz är betydligt högre än för Cosentyx. TLV gör därför bedömningen att Taltz inte ska subventioneras för axial spondylartrit. Kostnaden för Taltz vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit ligger under eller i nivå med den kostnad som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen.

Taltz föreslås därför subventioneras endast för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. Kostnaden för Taltz är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Taltz endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Taltz ska subventioneras med följande begränsning:

Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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

Bilaga 9 Tremfya (1852/2022)

Tremfya ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention sedan 2018-01-26. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Tremfya har två godkända indikationer, psoriasis och psoriasisartrit. Tremfya innehåller guselkumab som är en antikropp mot proteinet IL-23.

TLV bedömde i samband med subventionsbeslutet för Tremfya (dnr 2920/2017) att Taltz, Kyntheum, Cosentyx och Stelara alla utgjorde relevanta jämförelsealternativ, då de har snarlik verkningsmekanism och med stor sannolikhet skulle hamna på samma plats i behandlingsrekommendationerna. Baserat på en indirekt jämförelse gjordes bedömningen att Tremfya hade åtminstone jämförbar effekt med jämförelsealternativen. TLV konstaterade också att Tremfya hade en lägre behandlingskostnad än de övriga. Eftersom företaget däremot inte hade visat att Tremfyas kostnad var rimlig i förhållande till TNF-hämmare beslutade TLV om en begränsad subvention för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Underlag från företaget

Nedan redovisas underlag som företaget har kommit in med avseende indikationerna plackpsoriasis och psoriasisartrit.

Företaget anser att de övriga IL-hämmarna som ingår i omprövningen är de mest relevanta jämförelsealternativen till Tremfya inom psoriasis och psoriasisartrit. De menar att även om produkterna inom denna läkemedelsklass har olika verkningsmekanismer, samt är differentierade till viss del vad gäller effekt och säkerhet, så används de primärt i samma patientpopulation, patienter som fått otillräcklig effekt av TNF-hämmare. Dessutom delar de andra attribut, såsom att de administreras subkutant.

Avseende relativ effekt vid plackpsoriasis hänvisar företaget i sitt underlag till flera direkt jämförande kliniska studier [15-18] där Tremfya jämförts med andra preparat. I dessa studier visar Tremfya signifikant bättre effekt än Cosentyx, Stelara och TNF-hämmaren Humira avseende på effektmåttet PASI90 vid ett års uppföljning. I underlaget hänvisas också till en meta-analys från Cochrane som visar på goda resultat av IL-23-hämmarna som grupp vad gäller såväl effekt som livskvalitetsförbättring och biverkningsprofil.

Retrospektiva evidens visar enligt företaget att Tremfya även har bättre läkemedelsöverlevnad⁴ än övriga IL-preparat vid psoriasis. Företaget framhåller att bibehållen effekt över tid är en viktig aspekt vid kronisk sjukdom och av extra hög vikt då studier tyder på att behandlingar generellt blir mindre framgångsrika vid varje behandlingsbyte.

Underlaget tar också upp att Tremfya även vid psoriasisartrit har visat god bibehållen effekt på symptom över tid. I en nätverksmetaanalys [19], visades effekten på ledsjukdomsaktivitet för Tremfya vara på likvärdig nivå med övriga behandlingsalternativ, däribland IL17-hämmare. Tremfya rankades dock högre än Stelara avseende effekt på hud och säkerhet.

Företaget anser att sortimentsbredd med flera verkningsmekanismer är av högsta vikt för behandling av de i omprövningen aktuella inflammatoriska sjukdomarna. Patienternas behandlingsbehov är olika utifrån bland annat symtombild, samsjuklighet, ålder och livsstilsfaktorer. Det i kombination med att läkemedlen skiljer sig åt vad det gäller effekt, säkerhet och handhavande gör att företaget anser individanpassad behandling vara att föredra snarare än en statisk behandlingstrappa baserad på pris.

⁴ Läkemedelsöverlevnad syftar på hur länge en läkemedelsbehandling fortgår innan läkemedlet sätts ut.

TLV:s bedömning

TLV har i denna omprövning gjort bedömningen att samtliga de ingående IL-hämmarna utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra avseende indikationen plackpsoriasis, (se punkt 2.3.2).

TLV finner inte anledning att ändra de tidigare bedömningar av relativ effekt som gjorts avseende Tremfya i dnr 2920/2017. Däremot har TLV konstaterat att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis gör inte någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. TLV är medvetna om att det mellan produkterna kan finnas vissa skillnader i uppmätt effekt, samt andra medicinska och ickemedicinska egenskaper som visats i varierande grad i publicerade studier. TLV konstaterar dock att det inte finns belägg för att någon enskild produkt entydigt är medicinskt överlägsen samtliga övriga produkter. Utifrån detta bedömer TLV att inom ramen för aktuell omprövning kan läkemedlen på gruppnivå ses som jämförbara behandlingsalternativ vid plackpsoriasis.

Vid indikationen psoriasisartrit bedömer TLV baserat på behandlingsriktlinjerna från Svensk reumatologisk förening att IL23-hämmarna Skyrizi och Tremfya utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra.

Avseende behandling av psoriasisartrit bedömer TLV att Tremfya och Skyrizi har jämförbar behandlingseffekt.

TLV:s kostnadsberäkning Tremfya

Tremfya har marknadsgodkännande för två indikationer gemensamt med en eller fler IL17- och/eller IL23-hämmare; plackpsoriasis och psoriasisartrit. Kostnaderna för behandling med Tremfya har beräknats utifrån rekommenderad dosering och administreringsintervall för respektive indikation i produktresumén. Rekommenderad dos av Tremfya är vid behandling av både plackpsoriasis och psoriasisartrit 100 mg genom subkutan injektion i vecka 0 och 4 följt av en underhållsdos var åttonde vecka. Kostnaderna har beräknats som ett årligt genomsnitt över tre år baserat på AUP. Kostnaderna för de tre indikationerna redovisas i Tabell 12.

Tabell 12 Beräknade behandlingsekostnader per patient och år

Indikation	Kostnad år 1	Årskostnad år 2-3	Genomsnittlig årskostnad år 1-3
Plackpsoriasis	145 000 kr	135 000 kr	134 000 kr
Psoriasisartrit	145 000 kr	135 000 kr	134 000 kr

Företagets underlag för bedömning av kostnader för Tremfya

Företaget har lämnat synpunkter på TLV:s kostnadsberäkningar, och TLV har justerat sina beräkningar utifrån dessa synpunkter.

Företaget konstaterar att kostnaden för behandling med Tremfya är bland de lägsta i den grupp av IL17- och IL23-hämmare som ingår i omprövningen.

TLV:s sammanvägda bedömning för Tremfya

Kostnaden för Tremfya vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit ligger under eller i nivå med den kostnad som TLV har bedömt vara rimlig för att inte begränsas inom gruppen IL17- och IL23-hämmare som omfattas av omprövningen. Kostnaden för Tremfya är betydligt högre än för TNF-hämmare och TLV föreslår därför att Tremfya endast subventioneras för patienter som inte har tillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sammantaget bedömer TLV att Tremfya ska subventioneras med följande begränsning:
Subventioneras endast vid plackpsoriasis och psoriasisartrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

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