TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Nucala (mepolizumab)

Utvärderad indikation

Nucala är avsett som underhållsbehandling för vuxna med okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i tillägg till en kombination av inhalationssteroider (ICS), en långverkande beta-2-agonist (LABA) och en långverkande muskarinantagonist (LAMA).

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast som underhållsbehandling för patienter med okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i tillägg till en kombination av inhalationssteroider (ICS), en långverkande beta2-agonist (LABA) och en långverkande muskarinantagonist (LAMA).

Förslag till villkor

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

Dnr 1027/2026

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Nucala (mepolizumab), förfylld spruta och injektionspenna, R03DX09.
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Nucala är avsett som underhållsbehandling för vuxna med okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i tillägg till en kombination av inhalationssteroider (ICS), en långverkande beta-2-agonist (LABA) och en långverkande muskarinantagonist (LAMA).
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar en fullskalig försäljning på [----------] kronor.
Trepartsöverläggning	Nej.
Sista beslutsdag	2026-09-15

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Nucala Förfylld spruta	100 mg	1 st	9 517,81 kr	9 804,01 kr
Nucala Förfylld injektionspenna	100 mg	1 st	9 517,81 kr	9 804,01 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Virhage (medicinsk utredare), Magdalena Sterky (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

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

Klinisk expert: Thomas Sandström professor, Norrlands universitetssjukhus Umeå samt Umeå universitet. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler har hög svårighetsgrad på gruppnivå. Denna bedömning görs mot bakgrund av att KOL är en allvarlig sjukdom som påverkar lungfunktionen och kan innebära förtida död. KOL har en hög inverkan på livskvaliteten då andnöd och begränsad fysisk aktivitet kan försämra patienternas förmåga att klara av vardagliga aktiviteter. TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden för patienter med måttlig till svår KOL som hög (dnr 1258/2015). TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Nucala i tillägg till standardbehandling. Med standardbehandling avses en kombination av långverkande muskarinreceptorantagonist (LAMA), långverkande beta-2-receptoragonist (LABA) samt inhalerad kortikosteroid (ICS). Det saknas andra läkemedel inom förmånen som riktar sig till samma grupp KOL-patienter som Nucala.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att effekten av mepolizumab vid behandling av patienter med okontrollerad KOL och förhöjda blodeosinofiler givet som tillägg till standardbehandling med LAMA, LABA samt ICS är bättre jämfört med inget tillägg till standardbehandling (placebo) avseende utfallsmåttet årlig frekvens av måttliga eller svåra exacerbationer.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där behandling med Nucala som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Företagets hälsoekonomiska modell baseras på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell som är uppbyggd med hälsotillstånd avseende svårighetsgrad av exacerbationer.
Modellering av klinisk effekt	De viktigaste effektmåtten som inkluderas i modellen för att fånga den kliniska effekten över tid är antalet exacerbationer (måttliga, svåra och frekvent svåra). Risken för död ökar vid svåra exacerbationer. Nucala minskar risken för exacerbationer vilket i sin tur minskar risken för död och samtidigt ökar livskvaliteten. Vid baslinjen applicerar företaget exacerbationsfrekvenser som är rapporterade [----------] i den kliniska studien MATINEE. Dessa används för att återspegla risken för en första exacerbation. Risken för efterföljande exacerbationer samt fördelningen mellan måttliga, svåra och frekvent svåra exacerbationer modelleras med hjälp av relativa risker som är skattade från poolade data från flera KOL-studier. TLV bedömer att den poolade analysen är förknippad med hög osäkerhet eftersom den baseras på flera studier med olika studiedesign, patientpopulationer och uppföljningstid samt att vissa hälsotillstånd i modellen har begränsat med dataunderlag, vilket påverkar skattningarna. Nucalas behandlingseffekt modelleras genom att tillämpa relativa behandlingseffekter från MATINEE-studien på exacerbationsriskerna. Relativa risker för exacerbationer är desamma i behandlings- och jämförelsearmarna. Behandlingseffekten av Nucala minskar risken för första och efterföljande exacerbationer proportionellt jämfört med inget tillägg till standardbehandling.
Hälsorelaterad livskvalitet	Patienterna förflyttar sig mellan måttliga, svåra och frekvent svåra exacerbationer som är förknippade med olika livskvalitetsavdrag. Livskvalitetsavdragen baseras på den kliniska studien MATINEE och poolade KOL-studier för att få tillräckligt med data i de olika hälsotillstånden. Företaget hämtar livskvalitetsvikten vid baslinjen från den kliniska studien MATINEE.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaden för Nucala uppgår i genomsnitt till cirka 128 000 kronor per patient och år. Företaget inkluderar kostnader för läkemedel, rutinundersökningar, kostnader för sjukhusbesök samt ambulanstransport vid svåra exacerbationer.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att åldern vid baslinjen är förknippad med osäkerhet. TLV utgår, i likhet med företaget, från en startålder om 66 år men konstaterar att svenska patienter kan vara äldre.

	TLV bedömer att det finns osäkerheter avseende den kliniska effekten för patienter som klassificeras som responders år två och framåt. Detta eftersom TLV:s kliniska expert uppger att patienter sannolikt fortsätter behandling även om de har haft en svår exacerbation under behandlingsåret. TLV bedömer att det är mer rimligt att den kliniska effekten baseras på hela behandlingsarmen som fick Nucala under den kliniska studien (104 veckor). Då patienter som inte uppvisar lika bra effekt sannolikt kommer att fortsätta på behandling i klinisk praxis så väljer TLV att inkludera dessa patienter i effektskattningen. TLV anser, i likhet med företaget, att det är rimligt att patienter har en ökad falldödlighet (CFR) men att storleken på den ökade mortalitetsrisken i hälsotillståndet med svåra och frekvent svåra exacerbationer är förknippad med osäkerhet. TLV bedömer dock att risken för död redan fångas med den förhöjda falldödligheten (CFR) i dessa hälsotillstånd och exkluderar därför den åldersrelaterade ökningen i mortalitetsrisk för KOL från den hälsoekonomiska analysen.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 698 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Nucala för den utökade indikationen är i nivå med vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Nucala ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1

2 Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) 1

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 2

3 Läkemedlet 3

3.1 Indikation 3
3.2 Verkningsmekanism 3
3.3 Dosering/administrering 3

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 3

5 Jämförelsealternativ 5

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 6

6.1 Kliniska studier 6
6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen 8
Studierna METREX och METREO 8
Analys av poolade studiedata 9
Antaganden om standardmortalitetskvot och falldödlighet vid svåra exacerbationer 9
TLV:s diskussion 9

7 Hälsoekonomi 12

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 12
7.2 Effektmått 13
7.2.1 Klinisk effekt 13
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet 17
7.3 Kostnader 18
7.3.1 Kostnader för läkemedlet 18
7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande 18
7.3.3 Indirekta kostnader 20

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 21

8.1 Företagets grundscenario 21
8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario 21
8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario 21
8.1.3 Företagets känslighetsanalyser 22
8.2 TLV:s grundscenario 22
8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario 22
8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario 23
8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser 23
8.3 Samlad bedömning av resultaten 24

9 Regler och praxis 25

9.1 Den etiska plattformen 25
9.2 Författningstext m.m. 25

10 Referenser 26

Bilagor 28

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 28

1 Företagets ansökan

GlaxoSmithKline AB (företaget) har den 19 mars 2026 ansökt om subvention av läkemedlet Nucala (mepolizumab) som underhållsbehandling för vuxna med okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i tillägg till en kombination av inhalationssteroider (ICS), en långverkande beta$_2$-agonist (LABA) och en långverkande muskarinantagonist (LAMA).

Nucala ingår sedan den 25 oktober 2019 i läkemedelsförmånen för tilläggsbehandling vid svår eosinofil astma hos vuxna, ungdomar och barn från sex års ålder.

2 Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom är en kronisk inflammation i luftvägarna och lungorna, som förstör lungvävnaden och lungblåsorna [1]. Vid KOL kan hela luftvägssystemet drabbas av inflammation. De vanligaste symtomen är andnöd (särskilt vid fysisk ansträngning), hosta och slembildning. Även väsande, rosslande eller pipande andning, trötthet och orkeslöshet, samt viktnedgång och svullna fötter förekommer [2].

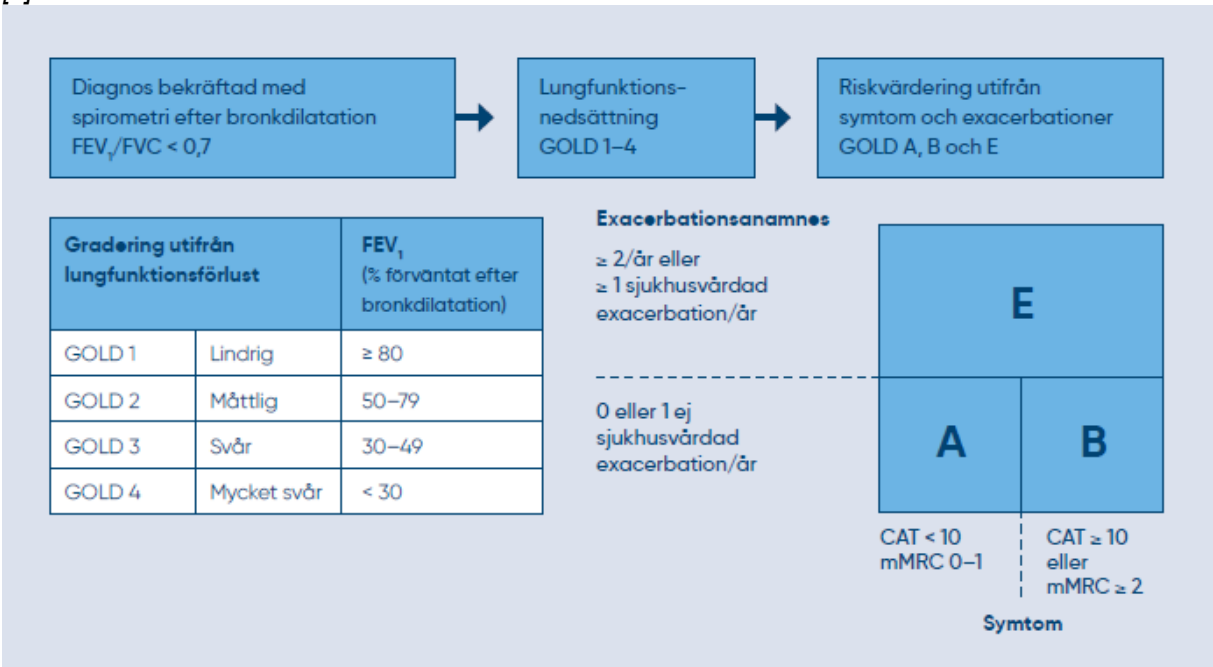
KOL är en progressiv sjukdom som ofta utvecklas långsamt under många års tid. Sjukdomen utvecklas från lindrig KOL till mycket svår KOL. Personer med KOL har ofta stora vårdbehov. Det är exempelvis vanligt att de också har hjärt-kärlsjukdomar. Sjukdomen innefattar försämringsperioder, så kallade exacerbationer, som påskyndar sjukdomsförloppet. Flera exacerbationer under loppet av ett år innebär en stor risk för kraftig försämring och tidigare död, särskilt om patienten behöver ligga på sjukhus under dessa perioder. Typ 2-inflammation, som karaktäriseras av förhöjt antal eosinofiler i blodet (blood eosinophil count, BEC), förekommer hos en andel av KOL-patienter och är associerad med högre exacerbationsfrekvens och större sjukdomsinstabilitet.

KOL drabbar främst äldre personer som röker eller som har rökt, men hos minst 20 procent kan andra faktorer, som yrkesexponering för luftvägsirriterande ämnen, bidra till sjukdomsutveckling [3]. Cirka 400 000–700 000 personer uppskattas ha KOL i Sverige, men andelen av befolkningen ökar. Fler kvinnor än män drabbas, och fler personer i socioekonomiskt utsatta grupper. Kvinnor får också ofta en svårare sjukdom med ett snabbare förlopp än män. Cirka 2 700 personer dör i sjukdomen varje år. Sjukdomsförloppet kan inte helt hävas med behandling, på grund av permanenta skador på lungvävnaden [1].

Diagnosen KOL sätts utifrån förekomst av riskfaktorer som rökning, förekomst av symtom som långvarig hosta och andfåddhet, samt spirometri. Spirometri mäter lungfunktionen genom att mäta utandningsvolym på en sekund (FEV1) och lungkapacitet (FVC) före och efter bronkdilatation (luftrörsvidgande medel). Ett med spirometri uppmätt värde på <0,7 för kvoten FEV1/FVC efter bronkdilatation visar på en nedsättning i luftflödet och är ett kriterium för diagnosen KOL. Nedsättningen i luftflödet är bestående [3].

För att bedöma sjukdomens allvarlighetsgrad utgår Läkemedelsverket från en internationell klassificering från organisationen GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [4]. Klassificeringen är en kombinerad bedömning av lungfunktionsnedsättning (GOLD-grupp 1–4) och exacerbationsfrekvens (GOLD-grupp A, B eller E) samt symtom-bild. Lungfunktionsnedsättningen mäts som FEV1 efter luftrörsvidgande behandling och anges i procent av det förväntade normalvärdet. Symtombilden skattas med validerade frågeformulär för KOL-patienter kring hälsostatus och andnöd, CAT (COPD Assessment Test) respektive mMRC (modifierad Medical Research Council Dyspnea Scale), se Figur 1 [3].

Figur 1 Gradering av KOL (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation). Gradering utifrån lungfunktionsförlust: GOLD 1–4. Gradering utifrån exacerbationsfrekvens och symtom: GOLD A, B, eller E. [3]



FEV_1: forcerad expiratorisk volym under en sekund, FVC: forcerad vitalkapacitet, CAT: sjukdomsrelaterad hälsostatus för KOL, mMRC: skattningsskala för dyspné (andnöd)

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

KOL är en sjukdom som försämrar luftflödet i lungorna och därmed påverkar förutsättningarna för att upprätthålla tillräcklig syresättning av blodet. Andnöd och begränsningar i fysisk aktivitet kan påverka förmågan att klara vardagliga aktiviteter. Symtomen och rädsla för exacerbationer kan också leda till oro och nedstämdhet. Sjukdomen kan innebära en risk att dö i förtid, även om risken minskat betydligt sedan introduktionen av bland annat inhalationssteroider och luftrörsvidgande läkemedel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler på gruppnivå har en hög svårighetsgrad. Denna bedömning görs mot bakgrund av att KOL är en allvarlig sjukdom som påverkar lungfunktionen och kan innebära förtida död. KOL har en hög inverkan på livskvaliteten då andnöd och begränsad fysisk aktivitet kan försämra patienternas förmåga att klara av vardagliga aktiviteter.

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden för patienter med måttlig till svår KOL som hög (dnr 1258/2015). TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende.

3 Läkemedlet

Nedanstående information är till stor del hämtad från produktresumén [5], europeiska läkemedelsmyndighetens utvärderingsrapport (EPAR) för Nucala [6], samt företagets ansökan.

Nucala innehåller den aktiva substansen mepolizumab. Den 2 december 2015 beviljades Nucala ett godkännande för försäljning i Europa. Den 4 februari 2026 utökades marknadsgodkännandet till att omfatta indikationen KOL.

Nucala har även europeiskt marknadsgodkännande för indikationerna svår eosinofil astma, kronisk rinosinuit med näspolyper (CRSwNP[1]), eosinofil granulomatös polyangit (EGPA) och hypereosinofilt syndrom (HES).

Från och med den 15 juni 2018 ingår Nucala i högkostnadsskyddet med begränsning till svår eosinofil astma.

3.1 Indikation

Nucala är avsett som underhållsbehandling för vuxna med okontrollerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i tillägg till en kombination av inhalationssteroider (ICS), en långverkande beta2-agonist (LABA) och en långverkande muskarinantagonist (LAMA).

3.2 Verkningsmekanism

Mepolizumab är en interleukin-5 (IL-5)-antagonist (en antikropp av typen IgG1-kappa) som binder till IL-5. Genom att binda till IL-5 hämmar mepolizumab den biologiska aktiviteten av IL-5, specifikt genom att blockera bindning till IL-5-receptor-alfakomplexet på cellytan. IL-5 är ett cytokin, det signalämne som spelar den viktigaste rollen för eosinofilers tillväxt, biologiska verkan och överlevnad. Eosinofiler är en typ av vita blodkroppar som aktiveras vid till exempel allergier eller infektioner. Hos patienter med KOL som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet är IL-5 en viktig komponent i processerna som ligger bakom utvecklingen av sjukdomen.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos mepolizumab är 100 mg administrerat subkutant en gång var fjärde vecka.

Nucala är avsett för långtidsbehandling. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas minst en gång om året baserat på läkarens bedömning av sjukdomens svårighetsgrad och nivå av exacerbationskontroll. Det rekommenderas att Nucala förskrivs av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av allvarlig refraktär eosinofil astma, CRSwNP, KOL, EGPA eller HES.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

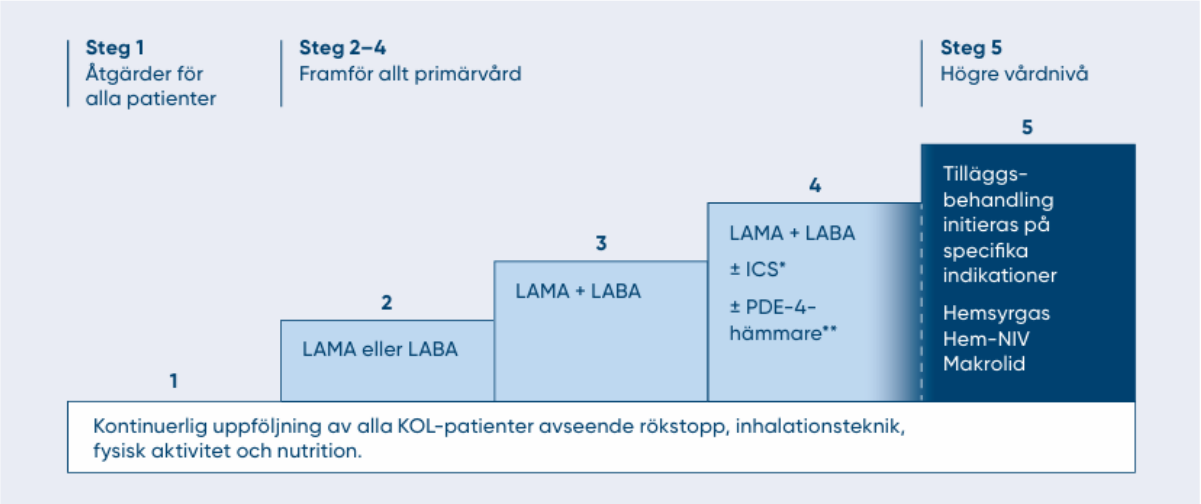
Nedanstående information är hämtad från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation vid KOL [3]. Läkemedelsverkets rekommendationer grundar sig till stor del på rekommendationer från GOLD [4].

Behandling av KOL syftar till att minska symtom och risken för exacerbationer, bibehålla lungfunktion samt förbättra livskvalitet. Farmakologisk behandling av KOL ska ges som en del i ett helhetskoncept som omfattar rökstopp, nutritionsinsatser, beaktande av yrkes-mässig exponering, patientutbildning, fysisk aktivitet och övrig rehabilitering samt vaccination och behandling av samsjuklighet. Den enskilt viktigaste åtgärden är rökstopp. Eftersom KOL är en kronisk sjukdom är behandlingen i regel livslång [3].

[1] Chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Inhalationsmedicinering är grunden för farmakologisk underhållsbehandling vid KOL. Huvudgrupperna av läkemedel är långverkande luftrörsvidgare i form LAMA, LABA samt ICS. Behandlingen utgår från sjukdomens allvarlighetsgrad, se figur 1. Symtombild och exacerbationsfrekvens klassificerar patienten i GOLD-grupp A, B eller E. Lämplig farmakologisk behandling för de olika GOLD-grupperna beskrivs i en behandlingstrappa. Trappan används framför allt vid nyinsättning av läkemedel, men också vid uppföljning för att antingen öka behandlingen vid otillfredsställande sjukdomskontroll eller ändra behandlingen vid exempelvis biverkningar [3]. Trappan består av fem steg, se Figur 2.

Figur 2 Behandlingstrappan för KOL (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation) [3]



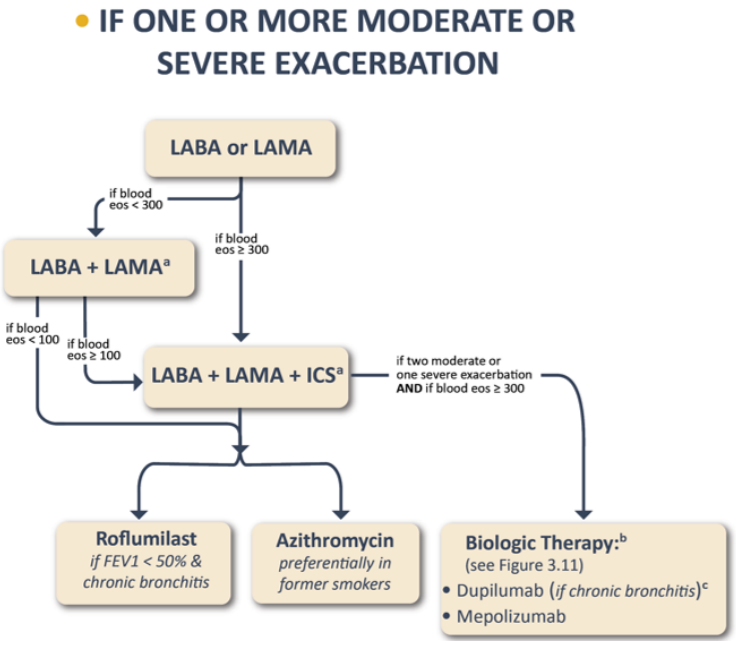
*ICS bör sättas in vid upprepade exacerbationer
**PDE-4-hämmare (roflumilast) kan prövas hos individer med FEV_1 <50% av förväntat värde och kronisk bronkit och upprepade exacerbationer trots behandling med LAMA + LABA
Förkortningar: LAMA: långverkande muskarinreceptorantagonister (LAMA); LABA: långverkande beta-2-agonister; ICS: inhalationssteroider (ICS); HEM-NIV: icke-invasiv ventilation (andningsstöd vid andningssvikt)

Steg 1 omfattar åtgärder för alla patienter. Steg 2–4 implementeras framför allt i primärvård och steg 5 på högre vårdnivå:

- Steg 1 och 2: patienter i GOLD-grupp A
- Steg 3: patienter i GOLD-grupp B
- Steg 4: patienter i GOLD-grupp E
- Steg 5: Tilläggsbehandling vid särskilda behov

Vid publiceringen av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer var Nucala ännu inte godkänt på indikationen KOL. Strategidokumentet GOLD uppdateras årligen och nämner numera Nucalas plats i terapin för de patienter som upplever exacerbationer, se Figur 3.

Figur 3 Ställningstagande till fortsatt behandling av KOL under uppföljningsbesök i vården (förslag enligt GOLD) [4]



Figur 3 visar GOLDs rekommendationer vid ställningstagande till fortsatt behandling under uppföljningsbesök i vården för patienter som upplever exacerbationer. När patienten har god effekt av sin behandling rekommenderas fortsatt behandling. Om effekten bedöms vara otillräcklig ska följsamhet, inhalationsteknik och samsjuklighet undersökas. Nucala utgör i GOLDs rekommendationer ett alternativ för patienter som har behandlas med LABA, LAMA samt ICS, samt har förhöjda nivåer av blodeosinofiler.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att standardbehandling utgör relevant jämförelsealternativ och anger att standardbehandling avser LAMA och LABA samt ICS. Företaget motiverar sitt val enligt följande: jämförelsealternativet är i linje med behandlingsriktlinjer för KOL samt de kliniska studierna.

TLV:s diskussion

TLV anser att inget tillägg till standardbehandling utgör relevant jämförelsealternativ till Nucala i tillägg till standardbehandling. Enligt behandlingstrappan för KOL samt GOLD saknas andra tillgängliga läkemedel inom förmånen som riktar sig till samma patientgrupp som Nucala.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Nucala i tillägg till standardbehandling. Med standardbehandling avses LAMA och LABA samt ICS. Det saknas andra läkemedel inom förmånen som riktar sig till samma grupp KOL-patienter som Nucala, då Nucala är det första biologiska läkemedlet för patientgruppen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Nedanstående information är till stor del hämtad från produktresumén [6], europeiska läkemedelsmyndighetens utvärderingsrapport (EPAR) för Nucala [5], samt företagets ansökan.

6.1 Kliniska studier

Effekten av mepolizumab utvärderades i en 52-104 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad, fas 3-studie (MATINEE, NCT04133909). Studien inkluderade 804 vuxna patienter i åldern 40 år eller äldre med KOL som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet (eosinofil fenotyp) (Tabell 1) [7].

Tabell 1 Sammanfattning av MATINEE

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
MATINEE Sciurba et al. (2025) [7]	Randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie Mepolizumab (100 mg subkutan injektion var fjärde vecka) i tillägg till standardbehandling	Placebo (inget tillägg till standardbehandling)	804 vuxna patienter i åldern 40 år eller äldre med KOL med eosinofil fenotyp. Patienterna hade ett blodeosinofiltal (BEC) på ≥300 celler/mikroliter vid screening och ett BEC på ≥150 celler/mikroliter under de senaste 12 månaderna. Samtliga patienter stod på inhalerad trippelbehandling (LAMA, LABA samt ICS) under studien	**Frekvens av måttliga[a] eller svåra[b] exacerbationer (primärt effektmått)** Exacerbationsfrekvens per år: Mepolizumab: 0,80 Placebo: 1,01 Procentuell frekvensminskning: 21% Relativ risk (RR) jämfört med placebo (95 % KI): 0,79 (0,66, 0,94), p = 0,01

[a] *Måttliga exacerbationer definierade som försämring av KOL-symtom som kräver behandling med orala/systemiska kortikosteroider och /eller antibiotika*
[b] *Svåra exacerbationer definierade som försämring som kräver sjukhusinläggning eller med dödligt utfall*

Metod

MATINEE inkluderade 804 vuxna patienter i åldern 40 år eller äldre med KOL med eosinofil fenotyp. Studien var en 52-104 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad, multicenter-, fas 3-studie. Patienterna behandlades med en subkutan injektion av antingen 100 mg mepolizumab eller placebo var fjärde vecka, i tillägg till standardbehandling med LAMA, LABA samt ICS.

Patienterna hade ett eosinofiltal i blodet (BEC) på ≥300 celler/mikroliter vid screening och ett eosinofiltal på ≥150 celler/mikroliter under de senaste tolv månaderna. Samtliga patienter stod på inhalerad trippelbehandling (LAMA, LABA samt ICS) under studien.

Rekryterade patienter hade måttlig till mycket svår lungfunktionsnedsättning (FEV1 20-80 procent av förväntat värde efter bronkvidgande behandling), ingen tidigare eller pågående historik med astma, och en historik med exacerbationer (minst en svår exacerbation som krävde sjukhusinläggning eller två måttliga exacerbationer som krävde behandling med systemiska kortikosteroider med eller utan antibiotika) under de senaste tolv månaderna trots regelbunden användning av inhalerade kortikosteroider samt två ytterligare underhållsbehandlingar i minst tre månader före screening.

Patienternas genomsnittliga ålder var 66 år, 31 procent var kvinnor, 28 procent nuvarande rökare och det var i genomsnitt tio år sedan patienterna fick sin KOL-diagnos.

Det primära effektmåttet i MATINEE var att utvärdera effekten av mepolizumab på den årliga frekvensen av måttliga exacerbationer (definierade som försämring av KOL-symtom som kräver behandling med orala/systemiska kortikosteroider och/eller antibiotika) eller svåra exacerbationer (definierade som försämring som kräver sjukhusinläggning eller med dödligt utfall). Det sekundära effektmåttet var tid till första måttlig eller svår exacerbation.

Den 6 december 2021 utfördes en förändring av studieprotokollet för MATINEE. Syftet var att ta hänsyn till den potentiellt minskade förekomsten av exacerbationer till följd av säkerhetsåtgärderna med anledning av Covid-19. Covid-19-pandemin kan ha påverkat följsamhet till förebyggande åtgärder relaterade till KOL och luftvägsinfektioner bland studiedeltagare och samhället i stort, vilket kan förklara den observerade minskningen av exacerbationsförekomst jämfört med MATINEE-studiens föregående år. Protokollförändringen utökade studien med en grupp som behandlades upp till 104 veckor, samt utökade det högsta möjliga antalet studiedeltagare till 1 400 patienter.

Resultat

Hos patienter som fick 100 mg mepolizumab sågs en statistiskt signifikant minskning av den årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer och längre tid till första måttlig/svår exacerbation jämfört med placebo och dessutom sågs en minskning av den årliga frekvensen av svåra exacerbationer.

Årlig exacerbationsfrekvens
Exacerbationsfrekvensen per år var 0,80 för mepolizumab-gruppen och 1,01 för placebogruppen. Detta motsvarar en relativ minskning av exacerbationsfrekvensen med 21 procent (relativ risk 0,79; 95 % KI: 0,66–0,94; p = 0,01).

Tid till första måttlig eller svår exacerbation
Mediantiden till första måttlig eller svår exacerbation var 419 dagar för mepolizumab-gruppen jämfört med 321 dagar för placebogruppen. Detta motsvarar en riskminskning på 23 procent (hazardkvot 0,77; 95 % KI: 0,64–0,93; p=0,009).

Frekvensen av svåra exacerbationer per år var 0,10 för mepolizumab-gruppen och 0,15 för placebogruppen, vilket motsvarar 34 procent minskning (relativ risk 0,66; 95 % KI: 0,43–1,01). Effekten på svåra exacerbationer var numeriskt till fördel för mepolizumab men nådde inte statistisk signifikans.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med mepolizumab var huvudvärk (tio procent), ryggvärk (sju procent) och artralgi (ledvärk) (fem procent). Frekvensen av systemiska allergiska/överkänslighetsreaktioner var låg och likvärdig mellan mepolizumab och placebo (mindre än en procent). Lokala reaktioner vid injektionsstället förekom hos två procent av patienterna i båda grupperna och var huvudsakligen lindriga till måttliga i intensitet.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att MATINEE-studien har påvisat en statistiskt säkerställd effektfördel för mepolizumab vid behandling av patienter med okontrollerad KOL som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i jämförelse med endast standardbehandling, avseende det primära utfallsmåttet frekvens av måttliga eller svåra exacerbationer. TLV bedömer att utfallsmåttet frekvens av måttliga eller svåra exacerbationer i MATINEE är relevant för utvärdering av effekten av mepolizumab i den avsedda indikationen i företagets ansökan.

TLV bedömer dock, med stöd av anlitad klinisk expert, att en central metodologisk begränsning i MATINEE-studien är svårigheten att säkerställa att studiepopulationen representerar

den svenska KOL-populationen med förhöjda blodeosinofiler. Metoden som användes i MATINEE för att exkludera patienter med pågående eller tidigare astmainslag bedöms av TLVs anlitade expert inte optimal beträffande sensitivitet och precision. Detta är särskilt relevant eftersom svenska riktlinjer betonar vikten av att identifiera och behandla astma och KOL separat.

TLV bedömer, med stöd av anlitad klinisk expert, att det finns en risk för överlappning mellan KOL och astma, särskilt hos patienter med rökning i sin sjukdomshistorik, vilket kan leda till att patienter med astmainslag inkluderas i MATINEE trots försök till exkludering. Detta innebär en risk för att behandlingseffekten delvis kan tillskrivas astmapatienter, vilket kan leda till överskattning av effekten av mepolizumab vid behandling av KOL.

Företaget instämmer i att det finns en inneboende osäkerhet kring överlapp mellan astma och KOL, vilket är ett välkänt kliniskt fenomen, men påpekar att detta snarare speglar de två sjukdomarnas biologiska komplexitet snarare än en begränsning i studiedesignen av MATINEE. Företaget hänvisar även till europeiska läkemedelsmyndighetens utvärderingsrapport (EPAR) som bedömde att förväntade åtgärder vidtogs för att utesluta möjliga astmapatienter från MATINEE-studien.

Vidare konstaterar TLV och TLV:s anlitade expert att någon betydande effektfördel för mepolizumab inte uppmättes avseende utfallsmått som rör symtomlindring och förbättring av livskvalitet. Två sekundära effektmått var förändring från baslinjen av spirometrisk mätning av lungfunktionen genom att mäta utandningsvolym på en sekund (FEV_1)[2] och förändring från baslinjen av totalt poäng på SGRQ-skalan (St. George's Respiratory Questionnaire). Dessa utfallsmått visade inte någon statistisk säkerställd effektfördel för mepolizumab jämfört med standardbehandling.

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

Studierna METREX och METREO

METREO och METREX var två samtidiga, fas 3-studier som utvärderade effekten och säkerheten av mepolizumab som tilläggsbehandling vid KOL med eosinofil fenotyp och frekventa exacerbationer trots optimerad inhalationsbehandling. Båda studierna hade som primärt utfall att undersöka den årliga frekvensen av måttliga och svåra exacerbationer under 52 veckors behandling. METREX randomiserade patienter till subkutan injektion av mepolizumab 100 mg eller placebo i förhållandet 1:1, medan METREO randomiserade till placebo, mepolizumab 100 mg eller 300 mg subkutant i förhållandet 1:1:1.

METREO och METREX efterföljdes av MATINEE-studien (presenterad ovan) som var en större och längre (upp till 104 veckor) fas 3-studie med liknande design, men med striktare inklusionskriterier (blodeosinofiler ≥300 celler/mikroliter och två eller fler måttliga eller en eller flera svåra exacerbationer året före inkludering i studien). MATINEE syftade till att bekräfta resultaten från METREO och METREX i en mer homogen patientpopulation och under längre uppföljningstid.

Resultaten från METREO och METREX sammanfattades i en post-hoc-analys av Pavord et al. (2017) [8] och påvisade 18 procent minskning av årlig exacerbationsfrekvens jämfört med placebo, vilket var i linje med den 21-procentiga minskningen som senare uppmättes MATINEE.

[2] FEV_1 = Forced expiratory volume in 1 second

Analys av poolade studiedata

Företaget har kommit in med en poolad analys som syftar till att öka den statistiska styrkan, minska parameterosäkerheten och därmed möjliggöra mer robusta skattningar av exacerbationsfrekvenser och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i den hälsoekonomiska analysen. Den poolade analysen baseras på individuella data på patientnivå (IPD) från företagets egna studier. I tillägg till data från MATINEE och METREO/METREX används data från studierna IMPACT och ECLIPSE. IMPACT [9] är en randomiserad studie av olika inhalationsregimer, medan ECLIPSE [10] är en prospektiv observationsstudie. Dessa inkluderades för att öka urvalsstorleken och för att möjliggöra mer precisa skattningar av exacerbationsfrekvenser och livskvalitetsförluster, särskilt i de hälsotillstånd där MATINEE-studien rapporterade få observationer.

Antaganden om standardmortalitetskvot och falldödlighet vid svåra exacerbationer

Företagets tillämpar i sin ansökan en standardiserad mortalitetskvot (SMR[3]) för KOL. Det innebär att patienter med svår KOL beräknas ha förhöjd dödlighet jämfört med den allmänna befolkningen, efter justering för ålder och kön. Mortalitetskvoten exkluderar den ökade mortalitetsrisken som är direkt förknippad med sjukhusbehandlade exacerbationer vid KOL och baseras på en studie av Samyshkin et al. (2014) [11]. Företaget motiverar valet av denna SMR med att den är mer representativ för den population som ingår i MATINEE-studien, där 42,3 procent av patienterna hade svår KOL.

I tillägg till SMR tillämpar företaget en falldödlighetskvot (CFR[4]) baserat på en metaanalys av Hoogendoorn et al. (2011) [12]. Underlaget består av en meta-analys baserad på sex kohortstudier som undersökt mortaliteten inom 1,5 år efter en svår exacerbation som ledde till sjukhusinläggning. I metaanalysen har tiden efter en svår exacerbation delats in i två faser, en kritisk fas omedelbart efter händelsen och en efterföljande stabil fas. I studien har den stabila fasens överlevnad extrapolerats tillbaka till tidpunkten för exacerbationen. Skillnaden i överlevnad mellan den extrapolerade kurvan och den observerade kurvan utgör den dödlighet som kan tillskrivas den svåra exacerbationen. De inkluderade studierna hade ett patientantal på mellan 171 och 54 269 patienter och medelåldern var 65–71 år. Det uppskattade medelvärdet för falldödligheten för de individuella studierna varierade mellan 11,4 procent och 19,0 procent. Den genomsnittliga viktade falldödligheten för svåra exacerbationer uppskattades till 15,6 procent (95 % KI 10,9; 20,3 %). Då studien med det största patientantalet uteslöts ur metaanalysen uppgick medelvärdet för falldödligheten till 17,9 procent (95 % KI 15,8; 20 %).

TLV:s diskussion

METREO och METREX

Avseende studierna METREO och METREX bedömer TLV att dessa är relevant utformade för att utvärdera behandlingseffekten av mepolizumab i den avsedda patientpopulationen. TLV lägger inte stor vikt vid bedömningen av behandlingseffekten som uppmättes i METREO/METREX, då de pivotala effektdata för mepolizumab som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen baseras på den efterföljande studien MATINEE (presenterad i sektion 6.1 ovan). Data från METREO och METREX används i företagets analys av poolade studiedata för att möjliggöra skattningar av exacerbationsfrekvenser och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i den hälsoekonomiska analysen.

Analys av poolade studiedata

Analysen av poolade data från MATINEE, METREO/METREX, IMPACT och ECLIPSE baseras på individuella data på patientnivå. TLV bedömer att detta tillför metodologisk styrka till analysen eftersom viktade medelvärden från de enskilda studierna inte behöver användas, vilket kan medföra osäkerhet. Urvalet från IMPACT och ECLIPSE begränsades till patienter med

[3] SMR = Standardised mortality ratio
[4] CFR = Case fatality rate

två eller fler måttliga eller en eller fler svåra exacerbationer året före studiestart samt till blodeosinofilnivå ≥300 celler/mikroliter för att motsvara patienturvalet i MATINEE-studien, vilket TLV bedömer är en rimlig avgränsning då den riktar sig till den patientgrupp mepolizumab är avsett för.

Då mepolizumab är avsett för användning som tilläggsbehandling till trippelbehandling med LAMA, LABA samt ICS för okontrollerade KOL-patienter med eosinofil fenotyp bedömer TLV att det är nödvändigt att poolade studiedata inkluderar patienter som har behandlats med trippelbehandling. I den poolade analysen hämtar företaget data för endast trippelbehandlade patienter från studien ECLIPSE, men från studien IMPACT inkluderar företaget även patienter som har behandlats med endast LAMA + LABA (dubbelbehandlade). TLV bedömer att inkludering av dubbelbehandlade patienter medför att analysen inte fullt avspeglar den avsedda patientpopulationen för mepolizumab, då den godkända indikationen anger att mepolizumab är en tilläggsbehandling till trippelbehandling med LAMA, LABA samt ICS. Dessutom utgjorde den dubbelbehandlade patientgruppen i IMPACT 1 018 patienter, vilket motsvarar ca 34 procent utav de 2 957 patienter som ingick i den poolade analysen. Företaget anför att den viktigaste indikatorn för efterföljande exacerbationer är en historik av tidigare exacerbationer, oavsett bakgrundsunderhållsbehandlingen (dubbel- eller trippel-inhalation) som patienten stått på.

TLV anser dock, med stöd av anlitad klinisk expert och med hänsyn tagen till den avsedda patientpopulationen för mepolizumab, att inkludering av dubbelbehandlade patienter i den poolade analysen kan påverka antaganden om förekomsten av exacerbationer i företagets ansökan.

Antaganden om standardmortalitetskvot och falldödlighet vid svåra exacerbationer
SMR som beräknas i studien Samyshkin et al. (2014) [11] baseras på en svensk prospektiv kohortstudie av Ekberg-Aronsson et al. (2005) [13] som har samlat in data från spirometri, blodprov och patientrapporterade hälsoenkäter från 22 444 individer som deltog i ett preventivt hälsoprogram i Malmö mellan 1974 och 1992. TLV bedömer att dessa data är förenade med hög osäkerhet på grund av dess ålder samt den begränsade överförbarheten till dagens KOL-population i Sverige. Studien inkluderade patienter i 40-årsåldern, vilket är avsevärt yngre än patientgruppen i MATINEE. Studien exkluderar även cirka en tredjedel utav patienterna på grund av avsaknad patientrapporterad rökstatus samt avsaknad data på lungfunktion. TLV har till detta ärende i stället tillfört en studie av Whittaker et al. (2024) [14], en studie som bygger på nyare data och som inkluderar en sammanställning av data på dödsorsak 30 dagar efter en KOL-exacerbation. Bland de patienter som avled inom 30 dagar hade de patienter med svår eller mycket svår KOL (baserat på lungfunktionsnedsättningen mäts som FEV1), en betydligt högre dödlighet av KOL eller hjärtkärlhändelser jämfört med de som hade en lägre grad av lungfunktionsförlust.

Avseende företagets antagande om en falldödlighetskvot i tillägg till en standardiserad mortalitetskvot för KOL bedömer TLV, med stöd av klinisk expert, att det är rimligt att tillämpa en separat falldödlighetskvot för svåra exacerbationer utöver den standardiserade mortalitetskvoten för KOL-patienter. Detta eftersom den kombinerade mortaliteten bedöms bättre beskriva mortalitetsrisken hos de patienter med okontrollerad KOL och förhöjda blodeosinofiler som erhåller trippelbehandling och som skulle vara aktuella för behandling med mepolizumab.

TLV:s bedömning: TLV bedömer baserat på MATINEE att effekten av mepolizumab i tillägg till standardbehandling är bättre än enbart standardbehandling vid behandling av vuxna patienter med okontrollerad KOL som karaktäriseras av ökat antal eosinofiler avseende utfallsmåttet måttliga eller svåra exacerbationer. TLV konstaterar att MATINEE-studien har påvisat en statistiskt säkerställd effektfördel för mepolizumab avseende det primära effektmåttet frekvens av måttliga eller svåra exacerbationer, vid behandling av patienter med okontrollerad KOL som karakteriseras av ökat antal eosinofiler i blodet, i jämförelse med endast standardbehandling. TLV bedömer att utfallsmåttet årlig frekvens av måttliga eller svåra exacerbationer i MATINEE är relevant för utvärdering av effekten av mepolizumab hos den avsedda patientgruppen. En metodologisk begränsning i MATINEE-studien är svårigheten att säkerställa att studiepopulationen representerar den svenska KOL-populationen med förhöjda blodeosinofiler genom att utesluta astmapatienter från studien. En möjlig inklusion av astmapatienter i MATINEE kan leda till överskattning av effekten av mepolizumab vid behandling av KOL. TLV bedömer mot denna bakgrund osäkerheten i resultaten som medelhög.

TLV bedömer att METREO och METREX, som används i företagets poolade analys tillsammans med MATINEE, IMPACT och ECLIPSE, är relevant utformade för att utvärdera behandlingseffekten av mepolizumab, men lägger inte stor vikt vid studiernas resultat, då de pivotala effektdata som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen av mepolizumab baseras på den efterföljande studien MATINEE.

TLV bedömer att företagets poolade analys av data från MATINEE, METREO/METREX, IMPACT och ECLIPSE har tillförts styrka då analysen baseras på individuella patientnivådata samt att dubbelbehandlade patienter till viss del har sorterats ut. TLV bedömer dock att det i den poolade analysen råder osäkerhet kring bakomliggande exacerbationsrisk eftersom eftersom företaget inte enbart har inkluderat trippelbehandlade patienter utan även en andel dubbelbehandlade patienter.

Avseende överdödligheten förknippad med KOL bedömer TLV, med stöd av klinisk expert, att det är rimligt att tillämpa en separat falldödlighetskvot (CFR) för svåra exacerbationer utöver den standardiserade mortalitetskvoten SMR för KOL-patienter.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där behandling med Nucala som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Företaget definierar standardbehandling som en kombination av inhalerade kortikosteroider (ICS), en långverkande beta-2-receptoragonist (LABA) och en långverkande muskarinreceptorantagonist (LAMA). Syftet med Nucala är att minska risken för svåra KOL exacerbationer (akut försämring) hos patienter vilket i sin tur leder till förbättrad livskvalitet och ökad överlevnad.

Företagets hälsoekonomiska analys består av en markovmodell som inkluderar 13 hälsotillstånd som baseras på exacerbationens svårighetsgrad, samt 12 motsvarande hälsotillstånd som patienter som avbryter behandlingen befinner sig i. Samtliga patienter börjar i hälsotillståndet ”ingen exacerbation”. I modellen definieras en måttlig exacerbation som en exacerbation som kräver behandling med orala/systemiska kortikosteroider och/eller antibiotika, medan en svår exacerbation definieras som en händelse som kräver sjukhusinläggning i ≥24 timmar eller leder till död. Patienter som får [----------] och förflyttas till dessa hälsotillstånd. Patienter som avbryter behandling med Nucala antas ha samma effekt och risker som patienter som behandlas med endast standardbehandling. Modellen inkluderar tunnelhälsotillstånd för att skatta effekterna av svåra och frekvent svåra exacerbationer som avser upp till [----------]. Därefter förflyttas patienten till ett posttillstånd om ingen ny exacerbation inträffar. Modellen inkluderar även ett hälsotillstånd för död, dit patienter kan förflyttas från alla hälsotillstånd (se figur 4). Patienternas genomsnittliga ålder vid baslinjen är 66 år. En livstidshorisont (30 år) tillämpas i analysen och en modellcykel motsvarar [----------]. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Schematisk figur av företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsotillstånd över tid. ”D” indikerar hälsotillstånd efter avbruten behandling. [----------].

TLV:s diskussion
TLV anser att företagets modellstruktur är rimlig för att utvärdera sjukdomens förlopp hos den avsedda patientgruppen med och utan behandling med Nucala.

TLV anser att det finns viss osäkerhet förknippad till startåldern i modellen. Den genomsnittliga åldern bland patienter registrerade i öppenvården enligt svenska luftvägsregistret var 74 år 2024 [15]. Företaget antar att startåldern i modellen är 66 år, baserat på den kliniska studien, vilket är lägre än den ålder som rapporteras i svenska luftvägsregistret. TLV:s kliniska expert anger att åldersspannet för patienter med KOL är brett. Mot bakgrund av TLV:s kliniska experts utlåtande samt att effekten hämtas från studien där patienter i genomsnitt var 66 år anser TLV att det är rimligt att utgå från företagets antagande. TLV visar dock i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid olika antaganden om ålder vid baslinjen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen reflekterar sjukdomsförloppet för vuxna patienter med måttlig till svår okontrollerad KOL.

TLV bedömer att åldern vid baslinjen i den hälsoekonomiska analysen är förknippad med osäkerhet och svenska patienter kan vara äldre än patienterna i den kliniska studien. TLV bedömer dock att det är rimligt att utgå från företagets antagande om 66 år eftersom behandlingseffekten baseras på denna ålder samt att TLV:s kliniska expert uppger att den genomsnittliga åldern för svenska patienter med KOL är inom ett brett spann.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten som inkluderas i modellen är antalet exacerbationer (måttliga, svåra och frekvent svåra) en patient har. Risken för död ökar vid svåra exacerbationer.

Exacerbationer vid baslinjen
Företaget baserar exacerbationsfrekvensen vid baslinjen på antalet exacerbationer [----------] i den kliniska studien MATINEE. Detta med anledning av att covid-19 påverkade antalet observerade exacerbationer vilket resulterade i lägre uppmätta frekvenser vid baslinjen i MATINEE-studien jämfört med tidigare studier av Nucala (METREX och METREO). Vid baslinjen befinner sig samtliga patienter i hälsotillståndet ”ingen exacerbation” och antas ha en genomsnittlig årlig frekvens om [----] måttliga respektive [----] svåra exacerbationer.

Relativa risker för exacerbationer i behandlings- och jämförelsearmen
Företaget använder relativa risker (RR) för att modellera risken att få en ny exacerbation efter en tidigare exacerbation. Den relativa risken beskriver hur sannolikheten att få en exacerbation i ett visst hälsotillstånd förhåller sig till baslinjen (”ingen exacerbation”), det vill säga om risken är högre eller lägre jämfört med referensnivån. För att hämta risken för måttliga, svåra och frekvent svåra exacerbationer använder företaget poolade data från flera KOL-studier (se avsnitt 6.2). De relativa riskerna varierar beroende på om patienten har haft en måttlig eller en svår exacerbation och multipliceras med risken för en exacerbation vid baslinjen. Om en patient har haft tidigare exacerbationer medför detta en ökad risk för nya och påverkar sannolikheten att utveckla svårare eller mer frekventa exacerbationer över tid. Relativa risker för exacerbationer är desamma i behandlings- och jämförelsearmen.

Tabell 2. Relativ risk för att få en måttlig respektive svår exacerbation i varje hälsotillstånd jämfört med hälsotillståndet ”ingen behandling” i både behandlings- och jämförelsearmen

Hälsotillstånd	Relativ risk i hälsotillståndet måttlig exacerbation (95% KI)	Relativ risk i hälsotillståndet svår exacerbation (95% KI)	Källa
Ingen exacerbation	1	1	
[----------]	[----------]	[----------]	Poolade
[----------]	[----------]	[----------]	

[----------]	[----------]	[----------]	KOL-studier (MATINEE, METREX, METREO, IMPACT, ECLIPSE)
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]	

Nucalas behandlingseffekt år 1
Under det första året behandlas alla patienter i behandlingsarmen med Nucala. Behandlingseffekten av Nucala modelleras som en relativ risk som appliceras på risken för exacerbation, vilken är densamma i både armar. Företaget baserar behandlingseffekten för Nucala på MATINEE-studien och antas vara en proportionell minskning av frekvensen av både första och efterföljande exacerbationer jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Risken för en exacerbation i respektive hälsotillstånd beräknas genom att ta baslinjen (ingen behandling) och multiplicera med den relativa risken för det aktuella hälsotillståndet. I behandlingsarmen multipliceras denna risk även med behandlingseffekten av Nucala. Under det första behandlingsåret antas behandling med Nucala minska risken för en måttlig exacerbation med 21 procent (RR: 0,79) och risken för en svår exacerbation med 34 procent (RR: 0,66) baserat på MATINEE-studien.

Stoppregel
Efter första året tillämpar företaget en stoppregel där patienter som inte antas svara på behandling avbryter behandling med Nucala. Företaget klassificerar behandlingssvar som att patienten ska ha fått färre svåra exacerbationer än året före behandling eller samma antal svåra exacerbationer men med inga fler måttliga exacerbationer.

Behandlingseffekt för responders år två och framåt
Företaget antar att endast patienter som har svarat på behandling (responders), i enlighet med företagets stoppregel, fortsätter att behandlas med Nucala efter år ett. Företaget hämtar effekten från en post hoc-analys av MATINEE-studien som endast inkluderar responders år två och framåt. Under efterföljande år antas Nucala minska risken för en måttlig exacerbation med [----------] och svåra exacerbationer med [----------].

Behandlingsavbrott före och efter responsbedömning
Företaget baserar avbrottsfrekvensen på den kliniska studien MATINEE. Under det första året, före responsbedömning, utgår företaget från hela studiepopulationen. Avbrottsfrekvensen delas upp per [----------] och uppgår till cirka [----------] per modellcykel.

Från och med år två baseras avbrottsfrekvensen på den population som klassificerats som responders. Företaget antar en årlig avbrottsfrekvens om [----] procent. När en patient avbryter behandling antas den ha samma risker och kostnader som patienter i jämförelsearmen.

Mortalitet
KOL patienter antas ha en ökad mortalitetsrisk jämfört med normalbefolkningen. Företaget antar att mortalitetsrisken ökar vid svårare sjukdomsbörda från KOL samt vid svåra exacerbationer. Företaget hämtar bakgrundsmortalitet från Statistikmyndigheten (SCB) från åren 2020–2024 och exkluderar dödsfall som orsakats av KOL eller andra lungsjukdomar för att inte dubbelräkna dessa.

Mortalitetsrisk i samband med KOL
Företaget applicerar en standardiserad mortalitetskvot (SMR) på 2,5 för att skatta den ökade dödligheten hos patienter med svår KOL jämfört med normalbefolkningen. Det innebär att

patienter med svår KOL antas ha 2,5 gånger högre dödlighet än normalbefolkningen. Antagandet baseras på en studie av Samyshkin et al. (2014) [11], där mortalitetsrisken i samband med exacerbationer som kräver sjukhusvård har exkluderats. Företaget antar att denna SMR är representativ för den aktuella patientpopulationen, eftersom cirka 42 procent av patienterna i MATINEE-studien hade svår KOL och cirka 14 procent hade mycket svår KOL.

Mortalitetsrisk i samband med en svår exacerbation
Företaget tillämpar ytterligare en mortalitetsrisk för svåra och frekvent svåra exacerbationer i den hälsoekonomiska analysen. Företaget menar att förutom den mortalitetsrisk som är direkt relaterad till sjukdomen är en nyligen inträffad svår exacerbation förknippad med en ökad risk för falldödlighet (CFR[5]). Denna risk hämtas från en studie av Hoogendoorn et al. (2011) [12], som skattade sannolikheten för dödlighet efter en svår exacerbation baserat sex studier som rapporterade överlevnad i minst 1,5 år efter en svår exacerbation som ledde till sjukhusinläggning (Tabell 3). Risken för falldödlighet tillämpas endast i den första kritiska perioden i hälsotillstånden svåra och frekvent svåra exacerbationer [----------].

Tabell 3. Falldödlighet vid svår exacerbation

Hälsotillstånd	Genomsnittlig falldödlighet per svår exacerbation (%)	Nedre 95% KI	Övre 95% KI
Svår exacerbation [----------]	15,6	10,9	20,3
Frekvent svår exacerbation [----------]	15,6	10,9	20,3

Företaget inkluderar även en ytterligare åldersrelaterad mortalitetsrisk för att spegla hur sjukdomsprogressionen påverkas av ålder efter en svår exacerbation. För patienter över 69 års ålder antas den årliga mortalitetsrisken öka med 4,1 procent för varje ytterligare levnadsår när patienter är i hälsotillstånden ”svår exacerbation [----------]” och ”frekvent svåra exacerbationer [----------]”. Efter [----------] antas patienterna ha samma mortalitetsrisk som övriga patienter i analysen.

TLV:s diskussion

Relativa risker för exacerbationer i behandlings- och jämförelsearmen
TLV:s hälsoekonomiska analys utgår från att behandling med Nucala leder till en lägre risk för svåra exacerbationer. TLV anser dock att företagets analys av poolade data från flera KOL-studier för att skatta risken för efterföljande exacerbationer är förknippad med hög osäkerhet eftersom de baseras på flera studier med olika studiedesign, patientpopulationer och bakgrundsbehandling (se mer i avsnitt 6.2). TLV noterar att den relativa risken för en ny svår exacerbation varierar över tid när patienten är i hälsotillstånd med svåra exacerbationer. Risken är högre under [----------] jämfört med [----------], se tabell 2. Dock är dataunderlaget från de poolade KOL-studierna begränsat för vissa hälsotillstånd, vilket kan leda till variationen mellan tidsperioderna. Eftersom risken för efterföljande exacerbationer antas vara samma i både behandlings- och jämförelsearmen har en justering liten påverkan på resultatet. TLV utgår därför från företagets relativa bakgrundsrisker för exacerbationer men konstaterar att de är förknippade med osäkerhet.

TLV har även bett företaget att komma in med relativa risker för exacerbationer som endast baseras på MATINEE-studien men företaget har inte kommit in med det utan hänvisat till att för få patienter befann sig i de olika hälsotillstånden.

Klinisk effekt
TLV utgår, till skillnad från företaget, från den effekt av Nucala som uppmättes över hela studiens period (104 veckor) avseende måttliga och svåra exacerbationer. TLV bedömer att företagets val att använda post hoc-analysen som endast är baserad på responders från den kliniska studien är förenad med osäkerhet. Enligt TLV:s kliniska expert kommer patienter att fortsätta

[5] CFR = Case fatality rate

behandling trots att de kan ha haft en svår exacerbation under det första behandlingsåret. Vidare uppger experten att behandlingen kommer att omprövas om en patient skulle ha orimligt många exacerbationer. TLV anser därför att även patienter som inte uppvisar full behandlingseffekt sannolikt kommer fortsätta behandlas med Nucala i klinisk praxis. TLV konstaterar därmed att det finns en risk att företaget överskattar effekten vid endast inkludering av patienter som klassificeras som responderas utifrån den kliniska studien. Den kliniska effekten från behandlingsarmen i MATINEE-studien (104 veckor) minskar Nucala frekvensen för måttliga exacerbationer med 21 procent respektive svåra med 34 procent jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Stoppregel
TLV tillämpar, i likhet med företaget, stoppregeln där en patient antas svara på behandling med Nucala om hen fått färre svåra exacerbationer än året före behandling eller samma antal svåra exacerbationer men med inga fler måttliga exacerbationer.

Avbrottsfrekvens
TLV anser att företagets avhoppsfrekvens under det första behandlingsåret är i nivå med TLV:s kliniska experts uppskattning. Experten uppger att cirka 10–15 procent av patienterna brukar avbryta behandling med biologiska läkemedel vid astma. TLV konstaterar dock att företagets antagande om avhoppsfrekvens från och med år två ([---] procent per år) endast baseras på patienter som klassificerats som responders. Den årliga avhoppsfrekvensen är dessutom lägre än den nivå som TLV:s kliniska expert uppger.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten baseras på data från behandlingsarmen justerar TLV den årliga avbrottsfrekvensen så att den beräknas utifrån alla patienter som fullföljde 104 veckors behandling med Nucala i den kliniska studien. Därmed inkluderas även patienter som inte klassificerats som responders men som behandlats under hela studieperioden samt deras avhopp. I TLV:s grundscenario uppgår den årliga avbrottsfrekvensen till nio procent, vilket motsvarar att cirka 17 procent (40 av 233) av patienterna avbröt behandlingen under 104 veckor. Efter TLV:s justering stämmer antagandet bättre överens med TLV:s kliniska experts uppskattning. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid antagande om den årliga avhoppsfrekvensen.

Mortalitet
Företaget kombinerar SMR för KOL med en förhöjd mortalitetsrisk för svåra exacerbationer. TLV justerar företagets val av källa för SMR från Samyshkin et al. (2014) till Whittaker et al. (2024). Studien av Whittaker et al. (2024) inkluderar nyare data samt fler patienter. Dock var patienterna i studien av Whittaker et al. (2024) sannolikt mildare sjuka än de som kan bli aktuella för behandling med Nucala eftersom cirka 80 procent hade mild eller måttlig KOL i studien. Endast cirka fyra procent hade upplevt en svår exacerbation. Justeringen medför att SMR går från 2,5 till 2,33 och har en liten påverkan på ICER. TLV visar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid olika antaganden. TLV:s resonemang kring mortalitet finns även i avsitt 6.2.

I likhet med företaget bedömer TLV att det är sannolikt att patienterna i ansökan har en förhöjd mortalitetsrisk i förhållande till SMR-populationen och inkluderar ökad falldödlighet (CFR) vid svåra exacerbationer. TLV konstaterar dock att storleken på risken för falldödlighet är förknippad med hög osäkerhet eftersom den inte baseras på svenska patienter. TLV varierar antagandet om storleken på risken för falldödlighet i känslighetsanalyser.

Vidare anser TLV att det inte är rimligt att anta en ytterligare åldersrelaterad KOL mortalitet om 4,1 procent per år för patienter som befinner sig i hälsotillstånden ”svår exacerbation [----------]” och ”frekvent svåra exacerbationer [----------]”. TLV anser att risken för mortalitet inkluderas i falldödligheten (CFR) och TLV exkluderar därför antagandet om en åldersrelaterad mortalitetsrisk om 4,1 procent per år från den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets relativa risker för att skatta frekvens av exacerbationer baserat på de poolade KOL-studierna är förenad med osäkerhet eftersom vissa hälsotillstånd har begränsat med data. Mot bakgrund av att de relativa riskerna är samma i behandlings- och jämförelsearmen samt att det har en liten påverkan på resultatet utgår TLV från företagets skattningar.

TLV bedömer att företaget kan ha överskattat den kliniska effekten för år två och efterföljande år eftersom den endast baseras på patienter som klassificerats som responders. TLV:s kliniska expert uppger att patienter i klinisk praxis kommer att stå kvar på behandling även vid en ytterligare exacerbation under det första behandlingsåret. TLV bedömer därför att det är mer rimligt att utgå från behandlingseffekten från behandlingsarmen i den kliniska studien (104 veckor) där även patienter med en något lägre effekt inkluderas över hela tidshorisonten.

TLV bedömer att företagets antagande avseende årlig avbrottsfrekvens från år två, baserat enbart på responders är osäker. TLV justerar därför antagandet så att avbrottsfrekvensen utgår från samtliga patienter i behandlingsarmen som slutförde den kliniska studien om 104 veckor. Detta motsvarar en årlig avbrottsfrekvensen om nio procent från och med år två.

TLV bedömer att företagets val av studie för att hämta SMR för patienter med svår KOL baseras på äldre data och justerar därför till en studie av Whittaker et al. (2024) som inkluderar nyare data, fler patienter och en låg andel patienter med svåra exacerbationer. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att tillämpa en separat mortalitetsrisk för svåra exacerbationer utöver SMR. TLV bedömer att patienterna som ansökan avser sannolikt har en högre mortalitetsrisk än patienterna i studien av Whittaker men att storleken på denna ökning är förknippad med hög osäkerhet.

TLV bedömer att företagets inkludering av en åldersrelaterad KOL-mortalitet i hälsotillstånden svåra och frekvent svåra exacerbationer ([----------]) är förknippad med hög osäkerhet. TLV bedömer att risken för död fångas med den förhöjda falldödligheten (CFR) i dessa hälsotillstånd. TLV exkluderar därför den åldersrelaterade mortalitetsrisken för KOL från den hälsoekonomiska analysen.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget hämtar livskvalitetsvikter uppmätta med EQ-5D-3L från MATINEE-studien samt med EQ-5D-5L från de poolade KOL-studierna.

Vid baslinjen i den hälsoekonomiska modellen applicerar företaget en genomsnittlig livskvalitetsvikt om [----] för patienter i hälsotillståndet ”ingen exacerbation” som baseras på MATINEE-studien. Livskvalitetsvikterna justeras därefter för ålder med hjälp av livskvalitetsdata från normalbefolkningen enligt Burström et al. (2006) [16].

Företaget applicerar ett livskvalitetsavdrag för exacerbationer i de olika hälsotillstånden som baseras på de poolade KOL-studierna. Företaget har konverterat EQ-5D-5L-vikterna från den poolade analysen till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i van Hout et al. (2012) [17]. Se tabell 4.

Tabell 4. Livskvalitetsavdrag per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Genomsnittligt livskvalitetsavdrag från baslinjen	95% KI	Källa
Ingen exacerbation	[-------]		MATINEE
[----------]	[-------]	[----------]	Poolade KOL-studier (MATINEE, METREX,
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	

[----------]	[-------]	[----------]	METREO, IMPACT, ECLIPSE)
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	
[----------]	[-------]	[----------]	

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från företagets antaganden om livskvalitetsförlust för de aktuella hälsotillstånden. TLV bedömer dock att livskvalitetsavdragen är förknippade med viss osäkerhet eftersom de inte enbart baseras på den kliniska studien utan även på data från de poolade KOL-studierna. Mot bakgrund av att det saknas ordentligt underlag för livskvalitetsvikter i den kliniska studien anser TLV att det är rimligt att använda livskvalitetsvikter från både den kliniska och de poolade KOL-studierna.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Nucala 100 mg är 9 804,01 kronor (AUP) per förfylld injektionsspruta eller penna. Rekommenderad dos för Nucala för den aktuella indikationen (KOL) är 100 mg var fjärde vecka. Detta motsvarar en läkemedelskostnad om 127 890 kronor per patient och år.

Företaget antar att alla patienter själva administrerar Nucala. Företaget baserar sitt antagande på TLV:s tidigare utredning avseende svår astma Teszpire (dnr 2993/2022) där Nucala var jämförelsealternativ och inga administreringskostnader inkluderades.

Tabell 5. Ansökt pris för Nucala, SEK (AUP)

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förpackningsstorlek
Nucala förfylld spruta	9 804,01 kr	100 mg	1
Nucala förfylld injektionspenna	9 804,01 kr	100 mg	1

Kostnaderna för standardbehandling inkluderar behandling med LAMA+ LABA+ ICS. Företaget har hämtat förskrivningsdata för att skatta i vilken utsträckning patienterna använder dessa läkemedel. Läkemedelskostnaderna är hämtade från tlv.se och läkemedlen med lägst pris har använts i företagets analys. Den genomsnittliga kostnaden för trippelbehandling för både behandlings- och jämförelsearmen med en inhalator (SITT) och med flera inhalatorer (MITT) är 19,59 respektive 19,83 kronor per dag.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget applicerar separata kostnader för en exacerbation samt kostnader för resursanvändning vid underhållsbehandling i den hälsoekonomiska analysen.

Vårdkostnader för behandling av exacerbationer hämtar företaget från Södra sjukvårdsregionens prislista 2026 och TLV:s prisdatabas. Andelen patienter som använder olika vårdresurser baseras på MATINEE-studien förutom för ambulanstransporter där data hämtas från ETHOS studien Johnston et al. (2024) [18].

I brist på data antar företaget att resursanvändningen vid frekvent svåra exacerbationer är samma som vid en enskild svår exacerbation. Företaget anser att detta är ett konservativt antagande eftersom frekvent svåra exacerbationer är förknippade med ökad sjukdomsprogression vilket kan leda till större vårdbehov och högre mortalitetsrisk.

Baserat på MATINEE-studien uppgår den genomsnittliga vårdtiden på sjukhus vid svåra exacerbationer till [----] dagar och inkluderar både intensivvård och vård på allmän avdelning.

Tabell 6. Sammanlagd kostnad per exacerbation händelse, SEK

Händelse	Nucala	Standardbehandling
Måttlig exacerbation	1 785,87 kr	1 785,87 kr
Första svåra exacerbation	79 707,25 kr	79 707,25 kr
Frekvent svåra exacerbationer	79 707,25 kr	79 707,25 kr

Tabell 7: Kostnader för hälsovårdsresurser per exacerbation, SEK

Vårdresurs	Kostnad	Andel per händelse	Källa
Endast vid svåra och frekvent svåra exacerbationer:			
Sjukhusinläggning – IVA	18 149 kr	100%	• MATINEE-data • Prislista Södra sjukvårdsregionen 2026 (SSPL 2026) • LAKDAGMAV / Läkarinsats per vårddag, akutvårdsavdelning • VARDDAGMAV / Omvårdnadsdag, akutvårdsavdelning:
Sjukhusinläggning- allmän avdelning	9 995 kr	100%	• MATINEE data • SSPL 2026 • VARDDAGIM / Akutsjukvård och internmedicin: 8 631 SEK • LAKDAGIM /Läkarinsats per vårddag, internmedicin / Verksamhetsområde akutsjukvård och internmedicin: 1 364 SEK
Ambulanstransport	2 000 kr	29%	• Johnston et al. (2024) • SSPL 2026 • Minimum kompensation för ambulanstransport
Vid måttliga, svåra och frekvent svåra exacerbationer:			
Akutbesök (ej inlagd)	6 343 kr	100%	• MATINEE data • Prislista Södra sjukvårdsregionen 2026 • BLÄK10 / Läkarbesök, akutmottagning / Vårdkontakter inom öppenvård/ Akutsjukvård och internmedicin
Oral kortikosteroidkur	92,42 kr	[----]	• MATINEE • TLV. Pris- och beslutsdatabasen. 2026 och Läkemedelsverket. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlings-rekommendation. 2023
Antibiotikakur	117,43 kr	[----]	• MATINEE • TLV. Pris- och beslutsdatabasen. 2026 och Läkemedelsverket. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlings-rekommendation. 2023
Ambulanstransport	2 000 kr	29%	• Johnston et al. (2024) • SSPL 2026 • Minimum kompensation för ambulanstransport
Akutsjukvård/ öppenvård	1 715 kr	100%	• MATINEE data • SSPL 2026 • BLÄKIM / Läkarbesök, internmedicin / Akutsjukvård och internmedicin
Läkarbesök	1 998 kr	100%	• SSPL 2026 • Läkarbesök (inkl. all medicinsk service) / Övrig offentlig vård

Underhållsbehandling
Företaget antar att alla patienter i den hälsoekonomiska analysen får underhållsbehandling oberoende av antalet exacerbationer. Kostnaderna för behandling baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2026. Företaget hämtar resursanvändning från studien Johnston et al. (2024) och viktas utifrån fördelningen av patienternas KOL-svårighetsgrad. Kostnaderna för resursanvändning ökar vid svårare KOL.

Företaget hämtar andelen patienter med måttlig KOL (43 procent), svår KOL (42 procent) respektive mycket svår KOL (14 procent) från den kliniska studien MATINEE.

Tabell 8. Kostnader avseende underhållsbehandling, SEK

Vårdresurs	Kostnad	Andel per cykel	Källa
Akuten besök (ej inlagd)	6 343 kr	[---]	• BLÄK10 / Läkarbesök, akutmottagning / Vårdkontakter inom öppenvård/ Akutsjukvård och internmedicin
Specialistläkare	2 650 kr	[----]	• BLÄK01/ Läkarbesök/ Lungmedicin/ Vårdkontakter inom öppenvård/ Skånes universitetssjukhus
Allmänläkare	1 998 kr	[----]	• Läkarbesök (inkl. all medicinsk service)/ 4.2 Övrig offentlig vård
Besök hos annan hälsovårdspersonal	1 552 kr	[---]	• BSVB01/ Besök annan HS-personal /Lungmedicin/ Vårdkontakter inom / Skånes universitetssjukhus öppenvård.
Telefonsamtal läkare	836 kr	[----]	• TLK001/ Kval telefon/brevkontakt, läkare/ Lungmedicin/ Vårdkontakter inom / Skånes universitetssjukhus öppenvård.
Telefonsamtal annan hälsovårdspersonal	952 kr	[---]	• TSK001/ Kval telefon/brevkontakt, annan HE-personal/ Lungmedicin/ Vårdkontakter inom / Skånes universitetssjukhus öppenvård.

7.3.3 Indirekta kostnader
Företaget har inte inkluderat några indirekta kostnader i sitt grundscenario.

TLV:s diskussion
Enligt produktresumén ska Nucala administreras av patienten själv eller av annan vårdare om hälso- och sjukvårdspersonal anser det lämpligt att patienten eller vårdaren har utbildats i injektionstekning. TLV:s kliniska expert uppger att patientutbildning är viktigt för att behandlingen ska fungera optimalt. TLV justerar därför företagets antagande till att inkludera en engångskostnad för administrering om 1 552 kronor [19]. Detta har en liten påverkan på resultatet.

TLV anser att det finns en viss osäkerhet gällande företagets skattning av resursutnyttjande för respektive hälsotillstånd, eftersom detta inte baseras på svenska patienter. TLV:s kliniska expert uppger att svenska patienter generellt har bättre följsamhet till behandling, patientutbildning och systematisk uppföljning, vilket kan leda till lägre förekomst av exacerbationer, akutbesök och sjukhusinläggning. TLV varierar parametern för antalet dagar på sjukhus i känslighetsanalyser. Eftersom kostnaden är densamma i behandlings- och jämförelsearmen har det en liten påverkan på resultatet. TLV utgår därför från företagets uppskattning men

konstaterar att antalet dagar på sjukhus kan vara lägre i Sverige och därmed även lägre kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att vårdkostnaderna relaterade till måttliga och svåra exacerbationer som används i den hälsoekonomiska analysen är rimliga.

TLV inkluderar, till skillnad från företaget, en engångskostnad avseende administrering eftersom patienten eller vårdaren ska ha utbildats i injektionsteknik.

Vidare bedömer TLV att det föreligger osäkerhet i företagets skattning av frekvens av resursutnyttjande och antal dagar på sjukhus. Eftersom justeringar av denna parameter har en liten påverkan på resultatet, utgår TLV dock från företagets antagande i detta ärende.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets kostnadsnyttoanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 418 000 kronor. Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.1.3.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 698 000 kronor. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 8.2 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser.

- Ett livstidsperspektiv tillämpas (30 år).
- Åldern vid baslinjen är 66 år.
- Den kliniska effekten under år ett baseras på relativa riskreduktioner (RR) i exacerbationsfrekvens baserat på den kliniska studien MATINEE där Nucala minskar frekvensen av måttliga exacerbationer med 21 procent (RR: 0,79) och svåra med 34 procent (RR: 0,66) jämfört med inget tillägg till standardbehandling.
- En stoppregel vid vecka 52 tillämpas där endast responders fortsätter behandling med Nucala.
- Behandling med Nucala från år två och framåt antas ge minskad frekvens av måttliga exacerbationer med [---] procent (RR: [----]) och svåra med [---] procent (RR: [---]) jämfört med inget tillägg till standardbehandling.
- Avhoppsfrekvensen för år 1 delas upp per cykel och baseras på MATINEE studien över 52 veckor.
- Avhoppsfrekvensen för år 2 och framåt antas vara [---] procent per år.
- Svår KOL antas ha en SMR om 2,5.
- En förhöjd mortalitetsrisk vid den akuta fasen för svåra exacerbationer inkluderas.
- En ålderspecifik mortalitetsrisk om 4,1 procent för varje levnadsår antas för patienter över 69 år vid akuta fasen för svåra exacerbationer inkluderas.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 9 redovisas företagets grundscenario som jämför behandling med Nucala i tillägg till standardbehandling med inget tillägg till standardbehandling över en livstidshorisont. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [----------] kronor och patienter som behandlas med Nucala vinner 1,18 QALYs jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 418 000 kronor.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Nucala	Standardbehand-ling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[----------]	[-----]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	1,18
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			418 211 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget redovisar ett flertal känslighetsanalyser och ett urval av dessa redovisas i Tabell 10. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka cirka 405 000 kronor och 535 000 kronor i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling. Enligt företagets analyser har antagandet om tidshorisont och antal exacerbationer vid baslinjen störst påverkan på resultatet.

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostna-der	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		[----------]	1,18	418 211 kr
Tidshorisont (livstid 30 år)	10 år	[----------]	[-----]	492 966 kr
Antal exacerbationer vid baslinjen (MATINEE)	Kliniska studi-erna: METREX/MET REO	[----------]	[-----]	535 167 kr
Stoppregel för respon-ders vecka 52: (färre svåra exacerbationer än året före behandling el-ler samma antal svåra men med inga fler mått-liga exacerbationer)	Minskat antal exacerbation från året före behandling (måttliga och svåra)	[----------]	[-----]	443 910 kr
Åldersjusterad livskvali-tet (Burström et al. (2006))	Ingen åldersju-sterad livskvali-tet	[----------]	[-----]	404 679 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Den kliniska effekten baseras på relativa riskreduktioner (RR) i exacerbationsfrekvens från den kliniska studien MATINEE efter 104 veckor där Nucala minskar frekvensen av måttliga exacerbationer med 21 procent (RR: 0,79) och svåra med 34 procent (RR: 0,66) jämfört med inget tillägg till standardbehandling.
- SMR för KOL antas vara 2,33 baserat på Whittaker et al. (2024).
- Den ålderspecifika mortalitetsrisken för patienter över 69 år vid akuta fasen för svåra exacerbationer exkluderas.
- För år 2 och framåt antas den årliga avhoppsfrekvensen vara nio procent (behandlings-armen MATINEE efter 104 veckor).
- En engångskostnad om 1 552 kronor för administrering av läkemedlet inkluderas.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 698 000 kronor. QALY vinsten uppgår till 0,61 och skillnaderna i kostnader vid behandling med Nucala till cirka [----------] kronor jämfört med inget tillägg till standardbehandling (se tabell 11).

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Nucala	Standardbehandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[----------]	[----]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	0,61
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			698 497 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget för att undersöka hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 12. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan att vara dominerad till 885 000 kronor. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är antagandet om startålder, klinisk effekt år två och framåt, storleken på risken för falldödlighet (CFR) samt frekvensen av exacerbationer vid baslinjen.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		[----------]	0,61	698 497 kr
Startålder (66 år)	70 år	[----------]	[----]	741 000 kr
	74 år (Luftvägsregistret)	[----------]	[----]	826 196 kr
Frekvens av exacerbationer vid baslinjen ([----------] måttliga: [----] svåra: [----])	Baslinje frekvenser från METREO/METREX Måttliga: [----] Svåra: [----]	[----------]	[----]	861 836 kr
Klinisk effekt år 2+ (utgår från relativa risker år 1 måttliga RR: 0,79 och svåra RR: 0,66)	År 2+ utgår från post hoc-analysen av responders: måttliga RR: [----] Svåra RR: [----]	[----------]	[----]	412 568 kr
Avbrottsfrekvens (9 % per år enligt MATINEE 104v)	[-----] (företagets antagande baserat på post hoc- analysen)	[----------]	[----]	704 078 kr
	12,5% (genomsnitt TLV:s kliniska expert)	[----------]	[----]	692 717 kr
SMR vid svår kol (2,33)	2,5 (Samyshkin 2014 företagets antagande)	[----------]	[----]	705 009 kr
Falldödlighet, CFR (inkluderas 15,6% Hoogendoorn et al. 2011)	Exkluderas	[----------]	[----]	Dominerad
	5%	[----------]	[----]	884 750 kr
Åldersrelaterad KOL mortalitet vid akuta fasen för svåra exacerbationer (exkluderas)	Inkluderas	[----------]	[----]	714 904 kr
Antal dagar på sjukhus ([----])	4,6 dagar Socialstyrelsen (1,6 dagar IVA och	[----------]	[----]	710 400 kr

	3 dagar på allmänavdelning)			
	2 dagar IVA 2 dagar allmänavdelning	[----------]	[----]	712 590 kr
Diskontering kostnader och effekter (3%)	Kostnader 0% effekter 0%	[----------]	[----]	639 412 kr
	Kostnader 3% effekter 0%	[----------]	[----]	553 982 kr
	Kostnader 5% effekter 5 %	[----------]	[----]	740 023 kr

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Nucala som tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling till 698 000 kronor. TLV bedömer osäkerheterna i resultaten som hög. De största osäkerheterna beror främst på patienternas ålder vid baslinjen, storleken på risken för falldödlighet samt resursutnyttjande.

Kostnaderna för behandling med Nucala för den utökade indikationen i förhållande till nyttan av behandling är i nivå med vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Nucala ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

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

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

9.2 Författningstext m.m.

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

10 Referenser

[1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/astma-och-kol/," 2020.

[2] Capio.se, "https://www.capio.se/sjukdomar-och-besvar/allergi-astma-och-kol/lungor-och-luftvagar/kol/. [Använd 22 05 2026]."

[3] Läkemedelsverket, "Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlingsrekommendation. https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-kol.pdf," 2023.

[4] GOLD, "Global strategy for prevention diagnosis and managment of COPD: GOLD Report https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV2.pdf," 2026. [Online]," 2026.

[5] Nucala European Public Assessment Report (EPAR).

[6] Nucala Produktresumé (SmPC).

[7] F. C. Sciurba *et al.*, "Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype," *New England Journal of Medicine,* vol. 392, no. 17, pp. 1710-1720, 2025.

[8] I. D. Pavord *et al.*, "Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease," *New England Journal of Medicine,* vol. 377, no. 17, pp. 1613-1629, 2017.

[9] D. A. Lipson *et al.*, "Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD," *New England Journal of Medicine,* vol. 378, no. 18, pp. 1671-1680, 2018.

[10] J. Vestbo *et al.*, "Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE)," *European Respiratory Journal,* vol. 31, no. 4, pp. 869-873, 2008.

[11] Y. Samyshkin, R. W. Kotchie, A.-C. Mörk, A. H. Briggs, and E. D. Bateman, "Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom," *The European Journal of Health Economics,* vol. 15, no. 1, pp. 69-82, 2014.

[12] M. Hoogendoorn, R. T. Hoogenveen, M. P. Rutten-van Mölken, J. Vestbo, and T. L. Feenstra, "Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach," *European respiratory journal,* vol. 37, no. 3, pp. 508-515, 2011.

[13] M. Ekberg-Aronsson, K. Pehrsson, J.-Å. Nilsson, P. M. Nilsson, and C.-G. Löfdahl, "Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis," *Respiratory research,* vol. 6, no. 1, p. 98, 2005.

[14] H. Whittaker, K. J. Rothnie, and J. K. Quint, "Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England," *Thorax,* vol. 79, no. 3, pp. 202-208, 2024.

[15] Luftvägsregistret, "Årsrapport 2024. https://registercentrum.blob.core.windows.net/lvr/r/LVR-rsrapport-2024-kfgZGZGpO.pdf," 2024.

[16] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population," *Health policy,* vol. 76, no. 3, pp. 359-370, 2006.

[17] B. Van Hout *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value in health,* vol. 15, no. 5, pp. 708-715, 2012.

[18] K. Johnston, C. Shephard, M. Friesen, C. Azzalini, and E. Penz, "Cost-effectiveness of triple therapy with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate compared with dual therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada," *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine,* vol. 8, no. 1, pp. 4-16, 2024.

[19] Södra Sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar. https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-i-

sodra-sjukvardsregionen-2026/?wpdmdl=51771&masterkey=ejdRfAsL31IXfxy-hRdBylUxnHXJ3lWQ2wv67z6GEnN6s_3Ak-Ek3QIMvTgXUHFMtoOrRbzCgt7lgKaAoC5fFXZA0K5KCoh6Pl8nxNhhe6g," 2026.

Bilagor

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

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

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

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

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

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.