

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Rinvoq (upadacitinib)

Utvärderad indikation

Behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Rinvoq
Aktiv substans	upadacitinib
ATC-kod	Lo4AA44
Beredningsform	Depottablett
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-01-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Ulcerös kolit
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Jyseleca
Antal patienter i Sverige	[-----] patienter (enligt företaget)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företagets kalkylerade omsättning vid fullskaleförsäljning är [-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Rinvoq	45 mg	28 tabl.	16 636,85	17 015,84

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Sonny Larsson (medicinsk utredare) och Elin Borg (senior jurist)

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

Kliniska experter: Pontus Karling docent och överläkare i medicinsk gastroenterologi vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bunden av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1870/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

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

Villkorstext

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

- Ulcerös kolit är en inflammatorisk immunologisk sjukdom som drabbar kolon och rektum i tarmen. Sjukdomen har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet.
- Rinvoq innehåller substansen upadacitinib som är en JAK-hämmare som motverkar inflammationen i kroppen vid ulcerös kolit.
- Rinvoq är sedan tidigare godkänt för behandling av vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit samt vuxna och ungdomar med måttlig till svår atopisk dermatit. Rinvoq ingår i läkemedelsförmånerna för dessa indikationer med begränsning. Läkemedlet subventioneras endast 1) när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig 2) för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.
- Företaget har ansökt om subvention för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit som har otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.
- Enligt behandlingsrekommendationer från läkemedelseverket rekommenderas JAK-hämmare främst vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikation för 5-ASA, tiopuriner och TNF-hämmare.
- TLV bedömer att Jyseleca (filgotinib) utgör relevant jämförelsealternativ till Rinvoq (upadacitinib). Även Jyseleca är en JAK-hämmare.
- Upadacitinib har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande klinisk remission, klinisk respons och slemhinne-läkning.
- Företaget har redovisat indirekta jämförelser i form av nätverksmetaanalyser där upadacitinib jämförs med andra avancerade behandlingar för måttlig till svår ulcerös kolit. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att behandlingseffekten av Rinvoq är jämförbar med behandlingseffekten av jämförelsealternativet Jyseleca vid måttlig till svår ulcerös kolit.
- Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse som jämför läkemedelskostnaden för Rinvoq med Jyseleca. Den årliga genomsnittskostnaden över en treårsperiod används i jämförelsen. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen har Rinvoq en genomsnittlig behandlingsskostnad som uppgår till [-----] kronor per patient och år. Motsvarande behandlingsskostnad, med hänsyn tagen till fastställt AUP, för Jyseleca är 107 288 kronor.
- Kostnadsjämförelsen visar att behandlingsskostnaden för Rinvoq är lägre jämfört med behandlingsskostnaden för Jyseleca.

- Nuvarande sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna omfattar all försäljning av Rinvoq inom läkemedelsförmånerna. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Utifrån behandlingsrekommendationer är Rinvoq en läkemedelsbehandling för patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget har inte ansökt om generell subvention och kommit in med underlag för hela patientpopulationen. TLV har därför inte utvärderat kostnaden för behandling med Rinvoq i förhållande till TNF-hämmare med indikation ulcerös kolit. TLV bedömer därför att subventionen av Rinvoq ska begränsas till patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras 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.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag	1
2.1	Ulcerös kolit	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	10
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	10
4	Resultat	11
4.2	Budgetpåverkan.....	12
4.3	Samlad bedömning av resultaten	12
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	12
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
6	Regler och praxis.....	14
6.1	Den etiska plattformen	14
6.2	Författningstext m.m.	14
7	Sammanvägning.....	14
8	Referenser.....	16
9	Bilagor	17
9.1	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	17

1 Bakgrund

Rinvoq godkändes i december 2019 genom den centrala proceduren med indikationen reumatoid artrit. Sedan mars 2020 ingår det i läkemedelsförmånerna med begränsning till när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig (dnr 2867/2019).

I december 2020 godkände EMA Rinvoq för behandling av vuxna med ankyloserande spondylit och vuxna med psoriasisartrit.

Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Rinvoq tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring (dnr 1807/2020). Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Rinvoq inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Rinvoq minskar. Nuvarande sidoöverenskommelse gäller till och med september 2023.

I augusti 2021 godkändes Rinvoq genom den centrala proceduren även för indikationen måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre) vilka är aktuella för systemisk behandling. Samtidigt godkändes även en ny styrka av läkemedlet som också omfattas av den gällande sidoöverenskommelsen. Sedan januari 2022 omfattar subventionen inom läkemedelsförmånerna denna indikation med begränsning till de patienter med atopisk dermatit för vilka konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig (dnr 2006/2021).

I juli 2022 godkände EMA Rinvoq för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel. I samband med den nya indikationen godkändes också en ny styrka på 45 mg som även omfattas av gällande sidoöverenskommelse. Den nya styrkan är endast godkänd för indikationen ulcerös kolit. Nuvarande subventionsansökan avser vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit som har otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel och för vilka behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

2 Medicinskt underlag

2.1 Ulcerös kolit

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

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett samlingsnamn för flera inflammatoriska immunologiska sjukdomar i tarmen. De vanligaste är Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). IBD har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet. Särskilt vid debut i ungdomen kan skolgång, etablering på arbetsmarknaden, intima relationer och familjebildning påverkas negativt.

Det som skiljer de olika IBD sjukdomarna är lokalisering av sjukdomen i tarmen. Vid CD kan inflammationen förekomma i hela magtarmkanalen. UC drabbar endast kolon och rektum. Man skiljer på proktit¹ som engagerar rektum, vänstersidig kolit som omfattar kolon fram till vänster flexur² och extensiv kolit som omfattar inflammation proximalt om vänster flexur. Inflammationen är kontinuerlig, men kan i läkningsfas förekomma fläckvis. Utbredningen och graden av inflammation kan variera hos en enskild patient. Typiska symtom är diarré

¹ Inflammation i mukosan i rektum

² Plats i tjocktarmen som böjer av mot naveln

med blod och slem, ibland med buksmärta vid tarmtömning. Vid ett svårt skov får patienten förutom frekventa, blodiga diarréer även tecken på systempåverkan med till exempel feber, takykardi och lågt blodtryck. Vid proktit kan man paradoxalt få förstoppning, dock ofta med inblandning av blod och slem.

Cirka 0,8 procent av befolkningen i Sverige har IBD. Årligen drabbas nu cirka 10 personer av CD och 20 personer av UC per 100 000 invånare i Sverige. År 2019 var antalet patienter 27 665 som diagnostiseras med UC och som har hämtat ut ett läkemedel mot sjukdomen [2]. De flesta som får UC insjuknar mellan 20 och 40 års ålder.

2.2 Läkemedlet

Rinvoq innehåller den aktiva substansen upadacitinib. Läkemedlet godkändes genom den centrala proceduren i december 2019. I juli 2022 godkändes Rinvoq för den nya indikationen ulcerös kolit och i den nya styrkan 45 mg.

2.2.1 Indikation

Rinvoq är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

2.2.2 Verkningsmekanism

Upadacitinib är en selektiv och reversibel januskinas (JAK)-hämmare. Januskinaser är intracellulära enzymer som förmedlar signaler från cytokiner och tillväxtfaktorsignaler som är involverade i ett brett utbud av cellulära processer inklusive inflammation, hematopoes och immunfunktion. JAK-hämning med upadacitinib modulerar signaleringen av de JAK-beroende cytokinerna som påverkar inflammationen som orsakar de kliniska symtomen på ulcerös kolit [3].

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Rinvoq startar med en induktionsbehandling om 45 mg en gång dagligen under åtta veckor. Patienter som inte har fått tillräckligt behandlingssvar under denna tid kan fortsätta behandlingen under ytterligare åtta veckor. Behandlingen bör avslutas om ingen terapeutisk nytta uppnåtts efter 16 veckor.

Induktionsbehandlingen fortsätter med underhållsbehandling om 15 eller 30 mg en gång dagligen baserat på patientens kliniska tillstånd. Den lägsta effektiva underhållsdosen ska övervägas.

- En dos på 30 mg en gång dagligen kan vara lämplig för vissa patienter, till exempel för patienter med hög sjukdomsburda eller patienter som behövt 16 veckors induktionsbehandling.
- En dos på 30 mg en gång dagligen kan vara lämplig för patienter med ett otillräckligt svar på 15 mg en gång dagligen.

För patienter 65 år och äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom 2021 [1].

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC) är kroniska sjukdomar som ofta kräver livslång läkemedelsbehandling. Behandlingen syftar till god hälsa

och livskvalitet för patienten samt till att minska risken för framtida komplikationer. Behandlingen bör vara individualiserad och målstyrd.

Det övergripande behandlingsmålet är att patienten blir fri från symtom och inflammation. Oftast behövs en inledande intensiv behandling (induktionsbehandling) för att patienten ska bli symtomfri. Den fortsatta underhållsbehandlingen siktar mot läkning av inflammation i tarmslemhinnan för att minimera risken för kroniska tarmskador och bibehålla patienten symtomfri.

Val av läkemedelsbehandling individanpassas utifrån diagnos, sjukdomslokalisering, svårighetsgrad, samsjuklighet, tidigare behandlingssvar, annan samtidig behandling samt patientens ålder och förutsättningar. För att uppnå behandlingsmålet kan olika läkemedelsgrupper behöva kombineras. Monitorering av sjukdomsaktivitet, utvärdering av behandlingseffekt och behandlingsoptimering är grunden för modern IBD-behandling.

Vid induktionsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare men även vedolizumab kan övervägas i vissa fall.

Vid underhållsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination), men även vedolizumab kan övervägas vid vissa fall. Ustekinumab, tofacitinib och vedolizumab ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare eller tiopuriner.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företagets subventionsansökan avser en patientgrupp där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget anger att Xeljanz (tofacitinib) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Enligt företaget är detta baserat på att Xeljanz har samma verkningsmekanism, är den dominerande JAK-hämmaren för behandling av ulcerös kolit, har tidigare utvärderats av TLV och är den mest sannolika behandlingen att ersättas av Rinvoq.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anger att Rinvoq kommer de närmsta åren att komma in som ett likvärdigt alternativ till Xeljanz (tofacitinib), Entyvio (vedolizumab), Stelara (ustekinumab) och kirurgi.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [1] rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination). Stelara, Xeljanz, och Entyvio ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare eller tiopuriner. JAK-hämmaren Jyseleca godkändes för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit i november 2021. Enligt regionala riktlinjer från Region Skåne rekommenderas JAK-hämmare (Xeljanz och Jyseleca) för patienter med UC med otillräcklig effekt av TNF-hämmare [4]. Jyseleca och Xeljanz har snarlik verkningsmekanism, samma beredningsform och är avsedda för samma patientpopulation som Rinvoq. Både Xeljanz och Jyseleca är subventionerade för patienter med måttlig till svår ulcerös kolit och när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Mot bakgrund av detta samt resultat från indirekta jämförelser bedömer TLV att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan Jyseleca och Xeljanz (se avsnitt 2.4.2 nedan). Vid utredningen av Xeljanz för indikationen ulcerös kolit bedömde TLV att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av ulcerös kolit, dnr 1654/2018. Det är därför rimligt att anta att Entyvio även har jämförbar effekt med Jyseleca.

Zeposia har tidigare utvärderats av TLV för behandling av patienter med ulcerös kolit och kan vara ytterligare ett behandlingsalternativ till Rinvoq. I utredningen av Zeposia, dnr

4038/2021, bedömde TLV att Xeljanz i första hand är det relevanta jämförelsealternativet till Zeposia. Zeposia subventioneras med begränsning till när Xeljanz inte är lämpligt.

TLV anser att de kliniskt relevanta behandlingsalternativen till Rinvoq är Stelara, Xeljanz, Entyvio, Jyseleca och Zeposia eftersom dessa läkemedel är godkända för ulcerös kolit och rekommenderas när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ ingår i läkemedelsförmånerna.

I samband med utredningen av Jyseleca för behandling av patienter med reumatoid artrit tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse om återbäring som innebär att de faktiska läkemedelskostnaderna för Jyseleca minskar. Med hänsyn tagen till denna sidoöverenskommelse bedömdes Jyseleca vara kostnadseffektivt och inkluderades i läkemedelsförmånerna. Jyseleca bedömdes däremot inte vara kostnadseffektiv till ansökt AUP vid indikationen reumatoid artrit.

Xeljanz beviljades initialt subvention för behandling av patienter med reumatoid artrit. Därefter ingick företaget som marknadsför Xeljanz en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring som innebär att de faktiska läkemedelskostnaderna för Xeljanz minskar. TLV har även utvärderat Xeljanz avseende ulcerös kolit, dnr 1654/2018. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömdes Xeljanz vara kostnadseffektivt och inkluderades i läkemedelsförmånerna. Xeljanz bedömdes däremot inte vara kostnadseffektiv till ansökt AUP vid indikationen ulcerös kolit.

TLV har tidigare bedömt Entyvio, till fastställt AUP, som kostnadseffektivt för behandling av patienter med ulcerös kolit, dnr 2204/2014.

TLV:s bedömning: Jyseleca är det kliniskt relevanta behandlingsalternativ som har lägst behandlingskostnader till AUP och har lägre behandlingskostnader till AUP än Entyvio. TLV bedömer det rimligt att anta att Entyvio har jämförbar effekt med Jyseleca. Det kan därmed antas att Jyseleca är kostnadseffektiv till fastställt AUP. Sammantaget bedömer TLV därför att Jyseleca utgör det relevanta jämförelsealternativet till Rinvoq.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Ulcerös kolit (UC) är en kronisk sjukdom som löper i skov med mellanliggande intervall av lugnare sjukdomsaktivitet. Symtomen på UC varierar beroende på hur svår attacken är och hur stor del av tjocktarmen som är inflammerad. Det vanligaste symtomet är diarré, med varierende grad av blod och slem i avföringen.

Sjukdomsbilden vid UC varierar. Vissa får enstaka skov under sin livstid medan andra har upprepade sjukdomsperioder. Ett akut svårt skov av UC kan i sällsynta fall vara allvarligt och vara ett potentiellt livshotande tillstånd [5].

TLV har i tidigare beslut, Entyvio dnr 2204/2014 och Zeposia dnr 4038/2021, bedömt att en patientgrupp med måttlig till svår UC innebär ett tillstånd med måttlig svårighetsgrad, vilket motsvarar medelhög nivå. TLV finner inte skäl att i denna utredning frångå tidigare bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för ulcerös kolit patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

De pivotala studierna för upadacitinib som behandling vid ulcerös kolit utgörs av två studier för induktionsbehandling, U-ACCOMPLISH och U-ACHIEVE delstudie 2, och deras förlängning med underhållsbehandling för patienter som uppnått klinisk remission, U-ACHIEVE delstudie 3 [6, 7].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
U-ACCOMPLISH (Danese et al., 2022) [6]	Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper och upp till 16 veckors studietid med induktionsbehandling 45 mg upadacitinib	Placebo	515 vuxna UC patienter med effektförlust eller intolerans vid behandling med 5-ASA, kortikosteroider eller biologiska läkemedel, 341 randomiserades till upadacitinib och 174 till placebo.	Signifikant fler patienter uppnådde klinisk remission med upadacitinib jämfört med placebo. Aktiv behandling gav också bättre resultat avseende endoskopisk förbättring, slemhinne-läkning, histologisk remission och en förbättrad livskvalitet.
U-ACHIEVE delstudie 2 (Danese et al., 2022) [6]	Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper och upp till 16 veckors studietid med induktionsbehandling 45 mg upadacitinib	Placebo	473 vuxna UC patienter med effektförlust eller intolerans vid behandling med 5-ASA, kortikosteroider eller biologiska läkemedel, 319 randomiserades till upadacitinib och 154 till placebo.	Signifikant fler patienter uppnådde klinisk remission med upadacitinib jämfört med placebo. Aktiv behandling gav också bättre resultat avseende endoskopisk förbättring, slemhinne-läkning, histologisk remission och en förbättrad livskvalitet.
U-ACHIEVE delstudie 3 (Danese et al., 2022) [6]	Randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper med underhållsbehandling 15 eller 30 mg upadacitinib under 52 veckor	Placebo	451 vuxna UC patienter som uppnått klinisk remission i U-ACCOMPLISH eller U-ACHIEVE delstudie 2 randomiserades till underhållsbehandling med 15 mg (n=148) eller 30 mg upadacitinib (n=154) respektive placebo (n=149).	Signifikant fler patienter bibehöll klinisk remission med upadacitinib, oavsett dos, jämfört med placebo. Aktiv behandling gav även bättre resultat avseende endoskopisk förbättring, slemhinne-läkning, histologisk remission, lägre användning av kortikosteroider och en förbättrad livskvalitet.

Metod

Induktionsbehandling

U-ACCOMPLISH och U-ACHIEVE delstudie 2 använder samma studiedesign och inkluderade vuxna patienter 17–65 år diagnostiserade med ulcerös kolit och en sjukdomsaktivitet enligt *Adapted Mayo Score* på 5–9 (av maximalt 12), endoskopiskt bedömd som måttlig till svår, samt haft otillräcklig effekt, förlorad effekt eller intolerabla biverkningar av tidigare behandling. Patienterna randomiserades 2:1 till upadacitinib 45 mg eller placebo.

Primärt effektmått utgjordes av klinisk remission bedömd som en sjukdomsaktivitet enligt *Adapted Mayo Score* ≤ 2 och endoskopisk bedömning som inaktiv eller mild efter åtta veckors behandling. Deltagare som inte uppnått klinisk remission erbjöds förlängd behandling i ytterligare åtta veckor. Sekundära effektmått inkluderade exempelvis endoskopisk förbättring, slemhinne­läkning och histologisk remission.

Underhållningsbehandling

Patienter som uppnått klinisk remission i någon av studierna för induktionsbehandling inkluderades i U-ACHIEVE delstudie 3. I denna studie randomiserades patienterna till antingen 15 mg upadacitinib, 30 mg upadacitinib eller placebo beroende på tidigare behandlingssvar.

Primärt effektmått utgjordes av bibehållen klinisk remission efter 52 veckors behandling. Utöver sekundära effektmått gemensamma med induktionsstudierna mättes även användning av kortikosteroider och livskvalitet.

Patientpopulationerna i de olika studierna och respektive behandlingsgrupper var jämförbara och bestod huvudsakligen av män. I induktionsstudierna var medianåldern mellan 40–44,5 år och sjukdomen hade debuterat för 7–9 år sedan. I studien över underhållsbehandling var medianåldern något lägre, 40–41 år, och sjukdomstiden i genomsnitt 8–9 år.

Resultat

Induktionsbehandling

Klinisk remission uppnåddes efter åtta veckor av 26 och 33 procent i gruppen som fick 45 mg upadacitinib jämfört med fem och fyra procent för de som erhöll placebo i U-ACHIEVE delstudie 2 respektive U-ACCOMPLISH (i båda fallen $p < 0,001$).

Vid utvärdering av subgruppen som tidigare erhållit biologisk behandling sågs en något lägre effekt där 18 och 30 procent erhöll klinisk remission i gruppen som fick upadacitinib jämfört med 0,4 och 2,4 procent i placebogruppen.

Underhållsbehandling

I U-ACHIEVE delstudie 3 bibehöll 42 procent av patienterna som fått 15 mg upadacitinib och 52 procent av de som fått 30 mg upadacitinib klinisk remission jämfört med tolv procent för placebogruppen.

I alla studier gav aktiv behandling även bättre resultat i sekundära effektmått som exempelvis avseende endoskopisk förbättring, slemhinne­läkning, histologisk remission, lägre användning av kortikosteroider och en förbättrad livskvalitet.

Biverkningar

Biverkningarna rapporterade i de kliniska studierna är desamma som sedan tidigare är kända från användningen av upadacitinib vid andra indikationer.

EMA:s bedömning: EMA har bedömt att Rinvoq i jämförelse mot placebo har effekt vid behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling avseende det primära effektmåttet klinisk remission och sekundära effektmått som endoskopisk förbättring, slemhinne­läkning och histologisk remission.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Rinvoq i förhållande till Jyseleca. Företaget har därför genomfört och inkommit med en nätverksmetaanalys där upadacitinib jämförs med andra JAK-hämmare (filgotinib, tofacitinib), ozanimod och olika antikroppar för behandling av ulcerös kolit (inklusive TNF-hämmare).

För att identifiera relevanta studier till nätverksmetaanalysen har företaget gjort en systematisk litteraturgenomgång. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study (PICOS) ramverket användes i sökstrategin. Studier med bionativa patienter (som inte haft en biologisk behandling) och bioerfarna patienter hanterades i separata nätverk.

För både induktionsfas och underhållsfas undersöktes utfallsmått som:

- Klinisk remission
- Klinisk respons mätt i form av *Adapted Mayo Score*
- Endoskopisk förbättring

Inklusionskriterier avseende studiepopulationerna var patienter ≥ 16 år med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit baserad på Mayo poäng mellan 6 och 12. Patienterna hade otillräckligt behandlingsvar, förlorat behandlingsvar eller tolererade ej standardbehandling eller annan biologisk behandling.

Resultat

Det är framför allt jämförelsen i den bioerfarna populationen mellan upadacitinib och filgotinib, samt tofacitinib som är av intresse för subventionsansökan. Resultat avseende denna populationen redovisas i nedan stycke och i figur 1.

För induktionsfasen visades en statistiskt signifikant skillnad till fördel för upadacitinib (45 mg) jämfört med den rekommenderade dosen av filgotinib (200 mg) avseende på klinisk remission och endoskopisk förbättring. Det var ingen statistisk signifikans avseende klinisk respons. I jämförelsen mellan upadacitinib (45 mg) och tofacitinib (10 mg) visades en statistiskt signifikant skillnad till fördel för upadacitinib i klinisk respons. Det var ingen statistisk signifikant skillnad avseende endoskopisk förbättring eller klinisk remission.

För behandling i underhållsfasen visades en statistiskt signifikant skillnad till fördel för upadacitinib (30 mg) jämfört med tofacitinib (5 mg) avseende klinisk remission och endoskopisk förbättring. Underhållsbehandling med den lägre dosen av upadacitinib (15 mg) visade en statistiskt signifikant skillnad till fördel för upadacitinib jämfört med tofacitinib (5 mg) avseende klinisk remission. I jämförelsen med den högre doseringen av tofacitinib (10 mg) sågs ingen statistiskt signifikant skillnad (båda styrkorna av upadacitinib). Jämfört med filgotinib (200 mg) sågs en statistiskt signifikant skillnad till fördel för den högre styrkan av upadacitinib (30 mg) i endoskopisk förbättring. För klinisk remission och klinisk respons sågs inga statistiskt signifikanta skillnader, båda doserna av upadacitinib jämfört med filgotinib (200 mg).

Bio-exposed					
Clinical Response					
Phase	Treatment	OR (vs PBO)	Absolute rate	NNT	SUCRA
Induction (6-10 weeks post-baseline)	UPA45	13.6*	79%	1.8*	99%
	FIL200	5.4*	59%	2.7*	80%
	TOF10	3.8*	51%	3.4*	66%
	UST6	3.6*	49%	3.6*	62%
	OZA0.92	2.6*	42%	4.9*	47%
	FIL100	2.6*	42%	4.9*	46%
	VED300	1.6	30%	9.8	24%
	ADA160/80	1.4	28%	9.6	21%
	PBO	1.0	21%	--	4%
	GOL200/100	NA	NA	NA	NA
	INF10	NA	NA	NA	NA
	INF5	NA	NA	NA	NA

Clinical Remission					
Phase	Treatment	OR (vs PBO)	Absolute rate	NNT	SUCRA
Induction (6-10 weeks post-baseline)	UPA45	9.8*	18%	6.3*	97%
	UST6	5.9*	12%	10.6*	77%
	TOF10	5.2*	10%	12.2*	72%
	OZA0.92	3.5*	7%	20.1*	50%
	FIL200	3.3*	7%	22.1*	47%
	VED300	3.2*	7%	22.9*	45%
	ADA160/80	2.7	6%	27.2	38%
	FIL100	1.9	4%	45.3	21%
	PBO	1.0	2%	--	2%
	GOL200/100	NA	NA	NA	NA
	INF10	NA	NA	NA	NA
	INF5	NA	NA	NA	NA

Endoscopic improvement					
Phase	Treatment	OR (vs PBO)	Absolute rate	NNT	SUCRA
Induction (6-10 weeks post-baseline)	UPA45	15.1*	61%	2.0*	99%
	TOF10	4.8*	33%	4.3*	80%
	UST6	3.7*	28%	5.6*	72%
	FIL200	2.6*	21%	8.6*	61%
	FIL100	1.8	16%	13.0	43%
	OZA0.92	1.5	14%	12.3	37%
	VED300	1.2	11%	21.8	25%
	ADA160/80	1.1	10%	14.3	20%
	PBO	1.0	9%	--	12%
	GOL200/100	NA	NA	NA	NA
	INF10	NA	NA	NA	NA
	INF5	NA	NA	NA	NA

Figur 1. Resultat från nätverksmetaanalysen avseende bioerfarna patienter. *Statistisk signifikans (95% konfidensintervall). UPA=upadacitinib, TOF=tofacitinib, UST=ustekinumab, FIL=filgotinib, OZA=ozanimod, VED=vedoluzimab, ADA=adalimumab, PBO=placebo, GOL=golimumab, INF=infliximab, NA=ej tillgängligt, NNT=number needed to treat, OR=oddskvot, SUCRA=yta under den kumulativa rankingkurvan.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att nätverksmetaanalysen och den systematiska litteraturgenomgången som ingår är genomförda i enlighet med internationell standard. Dock finns det kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten. Nätverksmetaanalyser bygger på antagandet att de ingående studierna är homogena vad gäller bland annat patientkaraktäristika. Företaget hanterar denna osäkerhetsfaktor genom att undersöka olika modeller för

den statistiska analysen och effekten av justering för skillnader i studiernas placebosvar. Grundläggande patientkaraktäristika var generellt jämförbar mellan studierna men vissa skillnader fanns bland annat i ålders- och könsfördelning, sjukdomens varaktighet och svårighetsgrad.

NICE har i tidigare utvärderingar identifierat tre faktorer i de ingående studierna som bidrar till osäkerheter i indirekta jämförelser avseende ulcerös kolit [8, 9]. Dessa är förutom skillnader i patientpopulationer även definition av utfallsmått och studiedesign i underhållsfasen. I vissa studier har patienter som svarat på behandling i induktionsfasen blivit randomiserade på nytt inför underhållsfasen. Detta får till följd att placebogrupperna kan se olika ut i den indirekta jämförelsen.

De studier med upadacitinib som ingår i nätverket för bioerfarna populationen är de tidigare redovisade U-ACCOMPLISH och U-ACHIEVE, vars populationer inkluderar vuxna patienter med måttlig och svår ulcerös kolit som haft otillräcklig effekt, förlorad effekt eller intolerabla biverkningar av tidigare behandling. Resultaten utifrån företagets nätverksanalys visar att upadacitinib inte är sämre än filgotinib och tofacitinib i någon utav jämförelserna.

TLV bedömer därför baserat på den befintliga analysen att behandlingseffekten är jämförbar mellan upadacitinib och filgotinib, samt mellan upadacitinib och tofacitinib.

Företaget hänvisar även till två publicerade indirekta jämförelser [10,11]. En begränsning med den första jämförelsen av Lasa och medförfattare är att analyserna endast gjordes för den övergripande patientpopulationen, inte uppdelad i bionativa och bioerfarna patienter. Resultat från induktionsbehandlingen visar att effekten av upadacitinib var statistiskt signifikant bättre avseende klinisk remission jämfört med andra interventioner inklusive filgotinib och tofacitinib. Studien rapporterade inte resultat avseende klinisk respons. Inga skillnader i biverkningar observerades. TLV:s kliniska expert anger att denna nätverksanalys visar på att upadacitinib står sig väl i jämförelse med övriga preparat avseende effekt.

Den andra indirekta jämförelsen som företaget hänvisar till är en NMA publicerad 2021 som bedömde induktionsbehandling avseende effektmåttan klinisk remission, endoskopisk förbättring och klinisk respons. Analysen visade att effekten av upadacitinib var statistiskt signifikant bättre avseende klinisk remission, klinisk respons och endoskopisk förbättring jämfört med filgotinib och tofacitinib.

TLV:s bedömning: TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i företagets indirekta jämförelse är tillräckligt väl matchade med avseende på både studiedesign och patientpopulation. Företaget hänvisar även till två externa indirekta jämförelser vars resultat inte skiljer sig från företagets egna indirekta jämförelse. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att Rinvoq och Jyseleca är effektmässigt jämförbara.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys som jämför kostnader för behandling med Rinvoq och Xeljanz. Företaget har på TLV:s begäran även kommit in med en jämförelse mot Jyseleca.

Populationen som analyseras är bioerfarna patienter som omfattas av Rinvoqs godkända indikation inom ulcerös kolit. Analysen inkluderar läkemedelskostnader vid induktions- och underhållsbehandling. Övriga kostnader såsom administrationskostnader har antagits vara identiska för Rinvoq, Xeljanz och Jyseleca och har inte tagits med i analysen.

Företaget antar en treårig tidshorisont i sina analyser. Kostnader diskonteras med tre procent.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaderna som tillämpas baseras på den rekommenderade dosen i produktresumén för respektive läkemedel. Samtliga behandlingsalternativ i analysen omfattas av sidoöverenskommelser med regionerna, däremot har företaget använt sig av jämförelsealternativens AUP i kostnadsjämförelsen eftersom de faktiska kostnaderna (kostnad efter återbäring, KEÅ) är belagda med sekretess. För Rinvoq har företaget använt priset efter återbäring (KEÅ) i sitt grundscenario. För Rinvoq 15 mg använder företaget förpackningen med 98 doser i beräkningarna, vilket innebär att förpackningen med lägst enhetskostnad används.

Tabell 2 Läkemedelskostnader för Rinvoq, Jyseleca och Xeljanz.

Produkt	Förpackning, antal tabletter	Förpackningskostnad (AUP)	Förpackningskostnad (KEÅ)	Enhetskostnad (AUP)	Enhetskostnad (KEÅ)
Rinvoq 15 mg	28	8 038,97		287,11	
Rinvoq 15 mg	98	27 980,99	[-----]	285,52	[-----]
Rinvoq 30 mg	28	17 015,84	[-----]	607,71	[-----]
Rinvoq 45 mg	28	17 015,84	[-----]	607,71	[-----]
Xeljanz 5 mg	180	27 346,92		151,93	
Xeljanz 10 mg	112	33 746,03		301,30	
Jyseleca 100 mg	30	9 080,23		302,67	
Jyseleca 200 mg	30	9 080,23		302,67	

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse för patienter med ulcerös kolit är relevant. Detta eftersom TLV bedömer att effekten är jämförbar och jämförda läkemedel administreras på samma sätt.

TLV bedömer att en rimlig genomsnittlig behandlingstid med Rinvoq är tre år och använder därför detta som tidshorisont i analysen.

3.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget gör ett antagande att [---] procent av patienterna med Rinvoq och [---] procent av patienterna med Xeljanz behandlas med den högre doseringen i underhållsfasen. För att motivera detta hänvisar företaget till den nätverksmetaanalys som presenterats i den kliniska delen. Ett antagande görs att [-----].

Enligt företaget stöds antagandet för Xeljanz av forskningsdata från läkemedelsregistret.

För Jyseleca är den rekommenderade dosen i både induktions- och underhållsfas 200 mg dagligen och det finns ingen möjlighet till doshöjning. Läkemedelskostnaden för Jyseleca uppgår

till 110 552 kr (fastställt AUP). För Xeljanz varierar läkemedelskostnaden mellan 110 983 kr och 220 102 kr (fastställt AUP) beroende på andel patienter som behandlas med en högre underhållsdos. Oavsett andel patienter som antas behandlas med den högre doseringen i underhållsfasen för Xeljanz är Jyseleca förknippat med lägre läkemedelskostnader.

TLV:s diskussion

Rinvoq kommer i flera styrkor och förpackningar. Vilken styrka som används beror på patientens behov, vilket företaget har antagit att [---] procent av patienterna behandlas med den högre doseringen i underhållsfasen. Företagets antagande grundar sig i antagandet [-----
-----].

TLV:s kliniska expert anger att doshöjningar främst görs på patienter som initialt haft effekt men som tappat effekt och att om patienten inte svarar alls så avslutar man oftast behandling med läkemedlet. I företagets kliniska studier avslutas behandling efter induktionsbehandling om effekten uteblir.

TLV anser att det är svårt att uppskatta vilken dosfördelning som kommer användas i klinisk praxis. Olika antaganden om fördelningar i vilken utsträckning respektive styrka används varierar därför i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att fördelningen av doserna 15 mg och 30 mg som uppskattats till [---] respektive [---] procent är rimlig. Antagandet är dock förknippat med osäkerheter och varierar i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att en rimlig genomsnittlig behandlingstid med Rinvoq är tre år och använder därför detta som tidshorisont i analysen.

4 Resultat

4.1.1 Företagets och TLV:s kostnadsjämförelse mellan Rinvoq och Jyseleca avseende patienter med måttlig till svår ulcerös kolit

TLV bedömer att företagets antagande om att enbart inkludera läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen är rimligt. Därför gör TLV inga justeringar och redovisar enbart läkemedelskostnader. Resultaten inklusive och exklusive sidoöverenskommelsen för Rinvoq redovisas i tabell 3 respektive tabell 4 nedan.

Tabell 3 Läkemedelskostnader för Rinvoq och Jyseleca exklusive sidoöverenskommelsen för Rinvoq

	Rinvoq	Jyseleca	Skillnad
Genomsnittlig läkemedelskostnad per år*	149 418 kr	107 288 kr	42 130 kr

*Diskonterad kostnad som är beräknad på en treårig tidshorisont

Tabell 4 Läkemedelskostnader för Rinvoq och Jyseleca inklusive sidoöverenskommelsen för Rinvoq

	Rinvoq	Jyseleca	Skillnad
Genomsnittlig läkemedelskostnad per år*	[-----] kr	107 288 kr	[-----] kr

*Diskonterad kostnad som är beräknad på en treårig tidshorisont

Resultaten visar att läkemedelskostnaderna för Rinvoq är högre än läkemedelskostnaderna för Jyseleca när TLV inte tar hänsyn till sidoöverenskommelsen för Rinvoq. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Rinvoq underskrider läkemedelskostnaderna för Rinvoq läkemedelskostnaderna för Jyseleca.

4.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

I tabell 5 nedan redovisas de känslighetsanalyser TLV har gjort om antagandet om andel patienter med en högre dos i underhållsfasen för Rinvoq samt vilken påverkan variationerna har på resultatet.

Tabell 5 Läkemedelskostnader för Rinvoq där antagandet om andel patienter som behandlas med en högre dosering i underhållsfasen varierar. Resultaten är inklusive sidoöverenskommelsen för Rinvoq.

Andel med högre dosering	Genomsnittlig läkemedelskostnad per år*	Skillnad jämfört med Jyseleca
[---]% (grundscenario)	[-----] kr	[-----] kr
0%	[-----] kr	[-----] kr
100%	[-----] kr	[-----] kr

*Diskonterad kostnad som är beräknad på en treårig tidshorisont

TLV:s bedömning: Trots betydande variationer av antagandet om andel högdospatienter i känslighetsanalysen förblir resultatet samma som i TLV:s grundscenario. Osäkerheten i resultatet bedöms därför som låg.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget anger att det totalt finns [-----] patienter med ulcerös kolit i Sverige som är aktuella för avancerad behandling. Enligt företagets uppskattning kommer en fullskalig försäljning uppgå till cirka [-----] kronor.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Jyseleca är det mest kostnadseffektiva, kliniskt relevanta jämförelsealternativet för Rinvoq inom den aktuella indikationen.

TLV utgår ifrån att effekten av Rinvoq vid behandling av måttlig till svår ulcerös kolit är jämförbar med Jyseleca. Enligt TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Rinvoq är kostnaden för behandling med Rinvoq lägre jämfört med kostnaden för Jyseleca och bedöms därmed som rimlig i förhållande till nyttan.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 6 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Land	Förpackning	Valuta	Pris	Typ av pris	Subvention*
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- -]	[-----]	[-----]	[-----]

*[-----]

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

TLV bedömer att de kliniskt relevanta behandlingsalternativen till Rinvoq är Stelara, Xeljanz, Entyvio, Jyseleca och Zeposia eftersom dessa läkemedel är godkända för ulcerös kolit och rekommenderas när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ ingår i läkemedelsförmånerna.

Xeljanz och Jyseleca har sidoöverenskommelser om återbäring som innebär att kostnaderna för användning av läkemedlet minskar. Återbäringsnivåerna i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess och det finns därmed inga offentliga uppgifter om den faktiska kostnaden för dessa läkemedel utöver kostnaden till AUP.

Entyvio och Zeposia beviljades subvention till ansökt AUP. Av dessa läkemedel har Zeposia lägst fastställt AUP. Zeposia subventioneras inte för hela patientgruppen som ansökan avser utan med begränsning till när behandling med Xeljanz inte är lämplig. Även om Jyseleca har en sidoöverenskommelse är behandlingskosten för Jyseleca till AUP lägre än för samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ.

Vid utredningen av Xeljanz för indikation ulcerös kolit bedömde TLV att Xeljanz och Entyvio har jämförbar effekt vid behandling av ulcerös kolit, dnr 1654/2018. Jyseleca och Xeljanz har liknande verkningsmekanism och samma beredningsform. Mot bakgrund av resultat från företagets indirekta jämförelser bedömer TLV att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan, Jyseleca och Xeljanz. Det är därför rimligt att anta att Entyvio har jämförbar effekt med Jyseleca.

Mot bakgrund av ovan kan det enligt TLV:s bedömning antas att Jyseleca är kostnadseffektiv till fastställt AUP. Sammantaget bedömer TLV därför att Jyseleca utgör det relevanta jämförelsealternativet till Rinvoq såvitt avser ulcerös kolit.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har bedömt att Rinvoq i jämförelse mot placebo har effekt vid behandling av ulcerös kolit, både på kort sikt och vid långtidsbehandling avseende det primära effektmåttet klinisk remission och sekundära effektmått som endoskopisk förbättring, slemhinneäkning och histologisk remission.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Rinvoq i förhållande till Jyseleca. Indirekta jämförelser har som huvudregel ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i företags indirekta jämförelse är tillräckligt väl matchade med avseende på både studiedesign och patientpopulation. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att Rinvoq och Jyseleca är effektmässigt jämförbara.

TLV har genomfört analyser av kostnaden för behandling med Rinvoq, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Rinvoq, jämfört med kostnaden för behandling med Jyseleca till fastställt AUP. Kostnadsjämförelsen visar att behandlingens kostnad för Rinvoq är lägre jämfört med behandlingens kostnad för Jyseleca.

Företaget har ansökt om begränsad subvention och har endast kommit in med hälsoekonomiskt underlag för patienter med ulcerös kolit där TNF-hämmare inte är ett relevant behandlingsalternativ. TLV bedömer därför att subventionen av Rinvoq 45 mg ska begränsas till patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras 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.

8 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) - behandlingsrekommendation," (2021, 20221006). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/4b013c/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-inflammatorisk-tarmsjukdom-ibd.pdf>
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) - Kartläggning av läkemedelsanvändning för personer med inflammatorisk tarmsjukdom i Sverige," (2021, 20221006). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/4b015b/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/kompletterande-bakgrundsdocumentation-lakemedelsbehandling-vid-inflammatorisk-tarmsjukdom.pdf>
- [3] EMA, produktresumé Rinvoq.
- [4] Region Skåne, "Regionala riktlinjer för val av JAK-hämmare inom reumatologi, gastroenterologi och dermatologi," (2022, 20221006). [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/riktlinjer/lakemedelsriktlinjer/jak-hammare-riktlinjer.pdf>
- [5] V. Götalandsregionen, "Ulcerös kolit, akut svårt skov. Handläggning vid SÄS," (2021, 20220531). [Online]. Available: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/SAS9642-738863596-191/SURROGATE/Ulcer%c3%b6s%20kolit%2c%20akut%20sv%c3%a5rt%20skov.%20Handl%c3%a4ggning%20vid%20S%c3%84S.pdf>
- [6] S. Danese, S. Vermeire, W. Zhou, A. L. Pangan, J. Siffledeen, S. Greenbloom, et al., "Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials," *Lancet*, vol. 399, pp. 2113-2128, 2022.
- [7] EMA, "Rinvoq, CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation," 2022.
- [8] National Institute for Health and Care Excellence, "Tofacitinib for previously treated active ulcerative colitis [ID1218] Committee papers," 2018
- [9] National Institute for Health and Care Excellence, "Single Technology Appraisal - Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID1511] Committee Papers," 2020.
- [10] J. S. Lasa, P. A. Olivera, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet., "Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, pp. 161-170.
- [11] N. E. Burr, D. J. Gracie, C. J. Black, A. C. Ford., "Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis," *Gut*, 2021.

9 Bilagor

9.1 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

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 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.