

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ilumetri (tildraki- zumab)

Utvärderad indikation

Ilumetri är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ilumetri
Aktiv substans	Tildrakizumab
ATC-kod	Lo4AC17
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Företag	Almirall S.A
Typ av ansökan	Ny ansökan
Sista beslutsdag	2023-02-08
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Måttlig till svår plackpsoriasis
Relevant jämförelsealternativ	Tremfya (guselkumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka [----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar att [----] patienter behandlas med Ilumetri år [----], vilket innebär en fullskalig försäljning om cirka [----] miljoner kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	947 miljoner kronor ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ilumetri, förfylld spruta	100 mg	1 st	25 675,82	26 235,59
Ilumetri, förfylld spruta	200 mg	1 st	25 675,82	26 235,59

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom) och Åsa Levin (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.

Diarienummer: 2586/2022

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

¹ Avser total försäljning på apotek (exklusive moms) för Stelara, Cosentyx, Kyntheum, Taltz, Tremfya, Skyrizi och Bimzelx under perioden september 2021 – oktober 2022.

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

Villkorstext

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

- Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som ger fjällande, kliande, smärtsamma utslag på huden som sällan läker spontant. Plackpsoriasis är den vanligaste formen av psoriasis.
- Ilumetri innehåller tildrakizumab, en human monoklonal antikropp som hämmar IL-23. Genom att hämma IL-23 motverkar Ilumetri inflammationen i kroppen vid psoriasis.
- TLV bedömer att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen är de i Sverige tillgängliga IL-hämmarna: Kyntheum (brodalumab), Taltz (ixekizumab), Cosentyx (sekukinumab), Tremfya (guselkumab), Stelara (ustekinumab), Skyrizi (risankizumab) och Bimzelx (bimekizumab) eftersom dessa läkemedel är godkända för behandling av psoriasis och rekommenderas när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ ingår i läkemedelsförmånerna.
- TLV har tidigare bedömt att effekten och kostnaden för Tremfya och Bimzelx är jämförbar, dnr 2178/2021. TLV kvarstår vid denna bedömning. Dessa två läkemedel har lägst kostnad inom gruppen IL-hämmare. TLV bedömer därmed att Tremfya och Bimzelx är relevanta jämförelsealternativ till Ilumetri vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Företaget har i nu aktuellt ärendet kommit in med en kostnadsjämförelse där Ilumetri jämförs med Tremfya.
- Utifrån resultaten från de registreringsgrundande kliniska studierna som utvärderats av EMA konstaterar TLV att behandlingseffekten av tildrakizumab är bättre än den av placebo och etanercept vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna, avseende effektmåttet PASI (Area and Severity Index) respons och PGA (Physician global assessment) -0/1 gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag.
- Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse (Bucheranalys) [1] som visar att behandlingseffekten av tildrakizumab är jämförbar med effekten av guselkumab (Tremfya). Företaget hänvisar även till en nätverksmetaanalys (NMA) från Cochrane [2] där tildrakizumab rankade i mitten gällande effekt (PASI90: rank 10 of 20; PASI75: rank 10 of 21).
- TLV bedömer att denna NMA från Cochrane är relevant för att utreda relativ effekt mellan Ilumetri och Tremfya eftersom det är den senaste och mest täckande analysen inom området IL-hämmare för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis.
- Analysen visar att tildrakizumab (Ilumetri) och guselkumab (Tremfya) har jämförbara resultat i effektmåttet PASI 75, vilket innebär 75 procents förbättring av symtomen jämfört med utgångsläget före behandling. TLV konstaterar att analysen även visar att för PASI 90 har guselkumab något bättre effekt än tildrakizumab. Vidare visar analysen att tildrakizumab ligger bland de högst rankade läkemedlen gällande tolerabilitet. Gällande hälsorelaterad livskvalitet var tildrakizumab även bland de högt rankade.

- TLV konstaterar utifrån behandlingsriktlinjerna från Socialstyrelsen 2019 att vid behandling av måttlig till svår psoriasis är det viktigt att ta hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Vidare konstaterar TLV att effektmåten PASI 75 och PASI 90 som används för att utvärdera behandlingseffekt i de kliniska studierna inte används som slutgiltigt behandlingsmål. Behandlingsriktlinjerna uppger att för att behandlingen av måttlig till svår psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör man som slutgiltigt behandlingsmål sträva efter att uppnå värden som motsvarar lindrig psoriasis dvs. PASI <3 och DLQI < 5 ((Dermatology Life Quality Index).
- Utifrån detta bedömer TLV att det är rimligt att vid utvärdering av psoriasisbehandlingen väga in så väl klinisk effekt som biverkningsprofil och effekt på hälsorelaterad livskvalitet, snarare än att enbart jämföra antingen PASI 75 eller PASI 90. Baserat på detta gör TLV bedömningen att behandlingseffekten av tildrakizumab är jämförbar med guselkumab vid måttlig till svår psoriasis.
- Vidare konstaterar TLV att trots att det finns flera IL-hämmare inom förmånerna är många patienter inte nöjda med sin behandling. TLV ser därför ett värde av sortimentsbredd inom gruppen IL-23-hämmare.
- TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Ilumetri och Tremfya är relevant. TLV bedömer att kostnad för behandling med Ilumetri ska jämföras över tre år, detta i enlighet med TLV:s tidigare antaganden om genomsnittlig behandlingstid för IL-hämmare och TNF-hämmare med indikationen plackpsoriasis (dnr 2920/2017,619/2019 och 2178/2021) och indikationen psoriasisartrit (dnr 1534/2016).
- Företaget har ansökt om en kostnad per dos för Ilumetri 100 mg respektive 200 mg om 26 236 kronor (AUP). I TLV:s grundscenario har Ilumetri en genomsnittlig behandlingstid som uppgår till cirka 116 000 kr per patient och år. Motsvarande behandlingstid för Tremfya är cirka 134 000 kronor. TLV konstaterar att behandlingstiden för Ilumetri är lägre än behandlingstiden för Tremfya över en period om tre år.
- Utifrån behandlingsrekommendationer är Ilumetri en läkemedelsbehandling för patienter som inte är aktuella för behandling med TNF-hämmare. TLV har inte utvärderat kostnaden för behandling med Ilumetri i förhållande till TNF-hämmare med indikation plackpsoriasis. TLV bedömer därför att subventionen av Ilumetri ska begränsas till patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.
- 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 för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. 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	Plackpsoriasis.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
4	Resultat	13
4.1	TLV:s grundscenario	13
4.2	Budgetpåverkan.....	14
5	Subvention och prisnivåer i andra länder	15
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	15
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	15
6	Regler och praxis.....	15
6.1	Den etiska plattformen	16
6.2	Författningstext m.m.	16
7	Sammanvägning.....	17
8	Referenser.....	19
	Bilagor.....	20
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	20

1 Bakgrund

TLV har tidigare utrett ansökan om subvention för Ilumetri 2018 (3302/2018). Regionerna tackade nej till trepartsöverläggning. TLV bedömde att företaget inte hade visat att behandlingseffekten med Ilumetri var jämförbar med behandling med Tremfya och övriga IL-hämmare. Därför kunde företagets kostnadsjämförelse inte beaktas. TLV:s förslag till beslut var avslag; företaget valde att dra tillbaka sin ansökan.

Den aktuella ansökan är i stort sett samma som den tidigare ansökan. Skillnader är att företaget i denna ansökan inkluderar en förfylld spruta på 200 mg med samma pris som 100 mg och att företaget inkommit med en nätverksmetaanalys från Cochrane 2022.

Företaget ansöker om en begränsad subvention för behandling av patienter som tidigare har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

2 Medicinskt underlag

2.1 Plackpsoriasis

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [3] samt från SBU:s rapport Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis [4].

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

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

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

Idag betraktas psoriasis inte enbart som en hudsjukdom, utan som en systemsjukdom, där immunsystemet spelar en central roll [3]. Världshälsoorganisationen (WHO) har definierat psoriasis till en allvarlig kronisk sjukdom 2014 [5].

Över 200 000 personer i Sverige har psoriasis (Socialstyrelsens nationella hälsodataregister) [6] varav cirka 24 procent med en måttlig till svår svårighetsgrad. Cirka 5 000 av dem är barn och unga (under 18 år).

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

Psoriasis kan klassificeras som lindrig, medelsvår eller svår. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) är ett sammansatt mått som används för att mäta svårighetsgraden av psoriasis, där graden av fjällning, rodnad, hudens tjocklek samt utslagens utbredning inom olika kroppsdelar vägs in. Detta kompletteras ofta av patientens egen upplevelse av sjukdomens svårighetsgrad mätt med DLQI (Dermatology Life Quality Index, skala noll till 30). På grund av att PASI inte mäter utbredning av utslagen används ofta också BSA (Body Surface Area) som anger antalet procent av hudytan som påverkas [7]. PGA (Physician global assessment) är ytterligare ett mått som baseras på en bedömning av rodnad, fjällning och induration på en skala noll till fyra, där noll innebär ingen sjukdom och fyra svår psoriasis [7].

Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis från mars 2019 [3] följer det Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV) definition från år 2022 [8] och har lagt tröskeln mellan en lindrig och en medelsvår sjukdom lägre än tidigare:

- lindrig psoriasis: PASI <3, DLQI < 5 (tidigare PASI <5, DLQI <5)
- medelsvår psoriasis: PASI 3–9, DLQI 5–9 (tidigare PASI 5–10, DLQI 5–10)
- svår psoriasis: PASI ≥ 10, DLQI ≥ 10.

2.2 Läkemedlet

Ilumetri innehåller den aktiva substansen tildrakizumab (en interleukinhämmare). Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska kommissionen den 17 september 2018.

2.2.1 Indikation

Ilumetri är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

Hos patienter med plackpsoriasis är nivåerna av cytokinet interleukin-23 (IL-23) förhöjda i huden. IL-23 påverkar differentiering, expansion och överlevnad av immunceller av typen Th17 (T-hjälparceller), som är den celltyp som främst bidrar till inflammatorisk sjukdom och plackpsoriasis. Tildrakizumab är en humaniserad monoklonal IgG1/k antikropp som binder till p19 på IL-23 och hämmar dess interaktion med IL-23-receptorn.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 100 mg genom en subkutan injektion vid vecka noll och fyra följt av en underhållsdos var tolfte vecka. Hos patienter med särskilda förutsättningar (till exempel stor sjukdomsburda eller en kroppsvikt ≥ 90 kilo) kan 200 mg ge en större effekt.

Om patienten inte uppvisat något behandlings svar efter 28 veckor bör behandlingsavbrott övervägas. Vissa patienter, som till en början uppvisar ett partiellt svar på behandlingen, kan senare förbättras vid fortsatt behandling i mer än 28 veckor.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [3].

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

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

Enligt behandlingsrekommendationerna bör det syntetiska läkemedlet metotrexat (konventionell systemisk behandling) eller den subkutana TNF-hämmaren² adalimumab erbjudas som förstahandsbehandling till patienter med psoriasis som är aktuella för systemisk behandling. Den subkutana TNF-hämmaren certolizumab kan vara ett alternativ för personer som vill bli gravida, är gravida eller ammar eftersom läkemedlet, till skillnad från övriga TNF-hämmare, med största sannolikhet inte passerar moderkakan och inte går över i bröstmjölken.

IL-hämmare³ bör erbjudas till psoriasispatienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om subkutana TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuell. Även TNF-hämmaren infliximab utgör ett behandlingsalternativ till patienter med svår psoriasis som inte svarat på behandling med subkutana TNF-hämmare.

I behandlingsriktlinjerna finns även rekommendationer om användning av det syntetiska systemiska läkemedlet apremilast (hämmare av fosfodiesteras 4, PDE4). Apremilast har en måttlig effekt på svår psoriasis och en väsentligt högre behandlingskostnad än subkutana TNF-hämmare. Behandling med apremilast är associerad med allvarliga biverkningar som depression och suicidala tankar. Apremilast rekommenderas endast för patienter med svår psoriasis som inte svarat på övriga rekommenderade systemiska behandlingar (syntetiska och biologiska).

Behandlingsriktlinjerna lyfter att de kroppsliga och psykologiska aspekterna av psoriasis försämrar ofta livskvaliteten betydligt. Många patienter är inte nöjda med sin behandling trots regelbunden kontakt med en hudläkare. Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV) har därför satt ett behandlingsmål som utgår från sjukdomens svårighetsgrad och påverkan på livskvaliteten enligt bedömningsinstrumenten PASI och DLQI [8].

För definition av behandlingsmål vid behandling av plackpsoriasis uppger Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV) att vid insättande av systembehandling ska effekten utvärderas efter 3 månader då man bör se en påtaglig förbättring. Ibland kan det dock ta ända upp till 6 månader innan full effekt uppnås. SSDV rekommenderar att anpassa behandlingsmålen till absoluta PASI värden då PASI 75 kan vara otillräckligt för patienter med mycket utbredd psoriasis. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör man som slutgiltigt behandlingsmål sträva efter att uppnå PASI <3 och DLQI < 5. Vid PASI 3-7 och DLQI < 5 kan man i samråd med patienten fortsätta med samma behandling. Vid PASI 3-7 och DLQI > 5 eller vid PASI > 7 bör man komplettera/ändra behandlingen. Extra hänsyn bör tas till psoriasis lokaliserad till ansikte, genitalia, hårbotten, naglar, händer och fötter, som ofta har en uttalad negativ inverkan på patientens livskvalitet.

² Läkemedel som blockerar Tumor Necrosis Factor (TNF) och används för att behandla inflammatoriska led-, hud- och tarmsjukdomar, inklusive psoriasis.

³ Läkemedel som hämmar interleukiner som bland annat används för att behandla inflammatoriska led-, hud- och tarmsjukdomar, inklusive psoriasis.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företagets subventionsansökan avser en patientgrupp där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget uppger i sin ansökan att jämförelsealternativet till Ilumetri bör vara den IL-23-hämmare med lägst kostnad i Sverige. Företaget anger att Tremfya (guselkumab) är den IL-23-hämmare som används mest och är minst kostsam av IL-23-hämmare inom förmånerna. Tremfya har ansetts vara det mest relevanta jämförelsemedlet av TLV i de senaste besluten för IL-hämmarna från 2021. Därför anses guselkumab vara den mest relevanta jämförelsen i svensk klinisk praxis.

TLV:s diskussion

Enligt nationella riktlinjer om vård vid psoriasis (Socialstyrelsen, 2019) [3] rekommenderas IL-hämmare (alla tillgängliga) för patienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell systemisk behandling inte är aktuell.

TLV bedömer att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen är de i Sverige tillgängliga IL-hämmarna: Kyntheum (brodalumab), Taltz (ixekizumab), Cosentyx (sekukinumab), Tremfya (guselkumab), Stelara (ustekinumab), Skyrizi (risankizumab) och Bimzelx (bimekizumab) eftersom dessa läkemedel är godkända för psoriasis och rekommenderas när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ ingår i läkemedelsförmånerna.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s tidigare beslut för Bimzelx (dnr. 2178/2021) är effekten och kostnaden för Tremfya och Bimzelx jämförbara. Läkemedlen har lägst kostnad inom gruppen IL-hämmare. TLV bedömer därmed att Tremfya och Bimzelx är relevanta jämförelsealternativ till Ilumetri vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Företaget har i det aktuella ärendet kommit in med en kostnadsjämförelse där Ilumetri jämförs med Tremfya.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
reSURFACE 1 [9]	Randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-studie uppdelad i tre delar.	Placebo	Patienter ≥ 18 år med medelsvår eller svår plackpsoriasis (BSA ≥ 10 procent, PGA ≥ 3 , PASI ≥ 12) och kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling. Tildrakizumab 200 mg (arm A, n=308), 100 mg (arm B, n=309) eller placebo (arm C, n=155).	En signifikant större andel patienter i grupperna som behandlades med tildrakizumab (100 och 200 mg), jämfört med placebogruppen, nådde PASI 75 samt ett PGA-värde på noll eller ett (primärt effektmått) vid vecka tolv.
reSURFACE 2 [9]	Randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-studie uppdelad i tre delar.	Placebo och etanercept	Patienter ≥ 18 år med medelsvår eller svår plackpsoriasis (BSA ≥ 10 procent, PGA ≥ 3 , PASI ≥ 12) och kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling. Tildrakizumab 200 mg (arm A, n=307), 100 mg	En signifikant större andel patienter i grupperna som behandlades med tildrakizumab (100 och 200 mg), jämfört med placebogruppen, nådde PASI 75 samt ett PGA-värde på noll eller ett (primärt effektmått) vid vecka tolv.

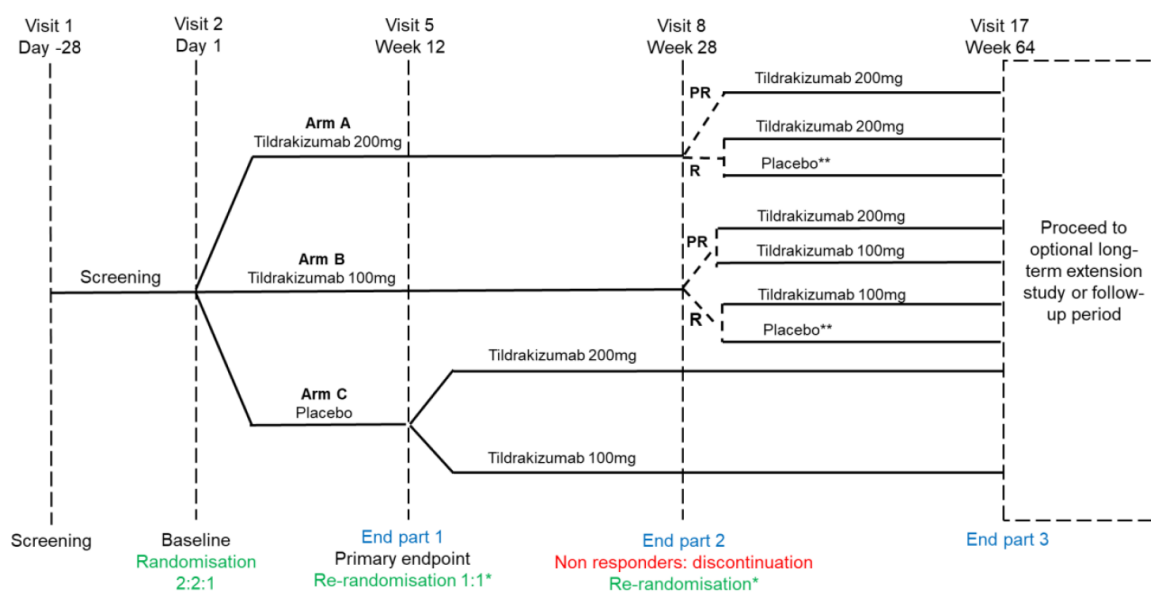
			(arm B, n=314) eller placebo (arm C, n=156). Arm D 50 mg etanercept (n=313)	En signifikant större andel patienter i grupperna som behandlades med tildrakizumab 100 och 200 mg, jämfört med gruppen som behandlades med etanercept, nådde PASI 75, vid vecka tolv.
--	--	--	---	--

Metod

Tildrakizumab har studerats i reSURFACE 1 och reSURFACE 2 [5], vilka är randomiserade dubbelblindade, placebokontrollerade fas III-studier som utvärderade läkemedlets effekt på patienter med medelsvår eller svår plackpsoriasis. Patienter i åldern 18 år eller äldre och som var kandidater för fototerapi eller systemisk behandling inkluderades i studierna. Patienter exkluderades vid aktiv eller latent obehandlad tuberkulos, infektioner som krävt behandling med antibiotika i anslutning till studien, levande vaccin upp till fyra veckor innan studien, HIV-positivitet, infektion med hepatit B eller C, tidigare malign cancer, akut hjärt-kärlsjukdom, okontrollerad diabetes, tidigare behandling med IL-23 och IL-17-hämmare.

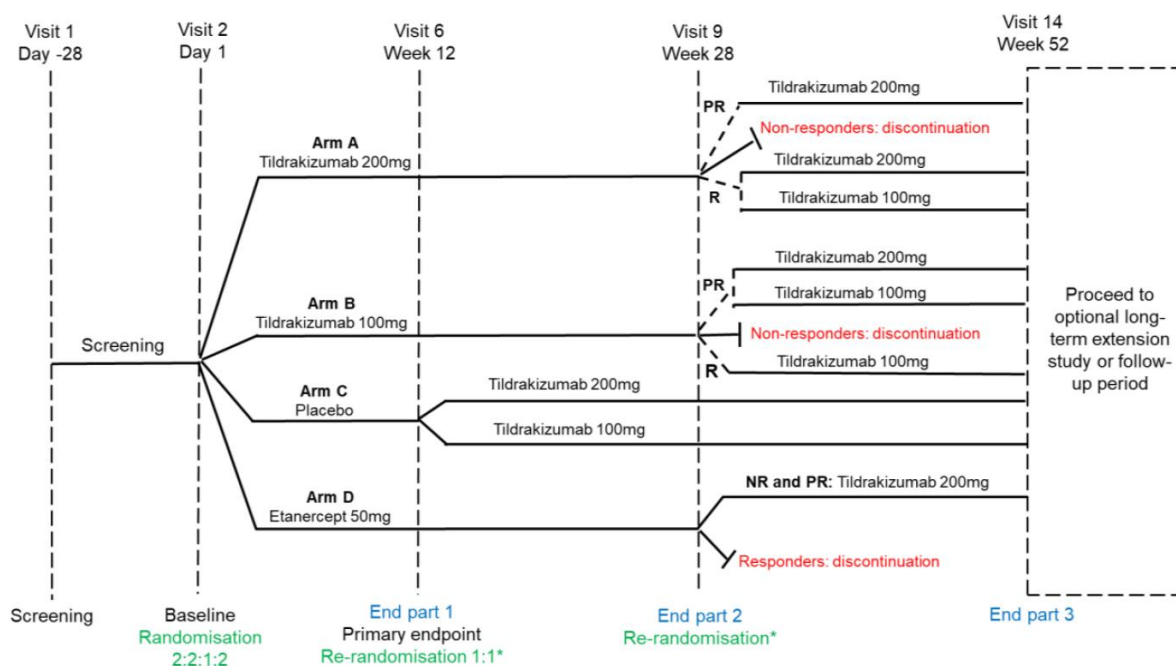
I båda studierna utvärderades förändringarna från baslinjen vid vecka tolv för de två kopri-mära effektmåtten; PASI 75 och ett PGA på "noll" (läkt) eller "ett" (minimalt), med minst två poängs förbättring från baslinjen. Andra utvärderade resultat inkluderade andelen patienter som uppnådde PASI 90, PASI 100 och andelen patienter med DLQI noll eller ett. Upprätthållande av PASI 75 utvärderades även i upp till 52/64 veckor.

I reSURFACE 1 [9] jämfördes tildrakizumab med placebo. Deltagarna fick behandling med 200 mg tildrakizumab (arm A) eller 100 mg tildrakizumab (arm B) vecka noll, fyra och var tolfte vecka därefter till vecka 28 (Figur 1). Deltagarna i placebo-armen (arm C) fick behandling med placebo vecka noll och fyra och därefter 100 eller 200 mg tildrakizumab vecka tolv, sexton och var tolfte vecka därefter. Studiedeltagare i arm A och B med PASI < 50 (non-responders, NR) uteslöts ur studien vid vecka 28, medan de med PASI ≥ 75 (responders, R) eller ≥ 50 till < 75 (partial responders, PR) re-randomiserades tildrakizumab 100 mg, 200 mg eller placebo till och med vecka 64. Patienter som re-randomiserades till placebo och fick en reaktiverad psoriasis mellan vecka 28 och 64 fick återgå till behandling med tildrakizumab 100 mg eller 200 mg.



Figur 1. Studiedesign för reSURFACE 1. NR = non-responders (PASI < 50), PR = partial responders (PASI ≥ 50 till < 75), R = responders (PASI ≥ 75).

I reSURFACE 2 [9] jämfördes tildrakizumab med placebo eller TNF- α -hämmaren etanercept (Figur 2). Upplägget för arm A, B och C var likadant som i reSURFACE 1. Arm D fick 50 mg etanercept två gånger per vecka fram till vecka tolv och därefter en gång per vecka fram till vecka 28. Studiedeltagare i arm A och B med PASI < 50 (NR) uteslöts ur studien vid vecka 28, medan de med PASI ≥ 75 (R) eller ≥ 50 till < 75 (PR) re-randomiserades till tildrakizumab 100 mg eller 200 mg till och med vecka 52. Deltagare i etanercept-gruppen med PASI ≥ 75 (R) uteslöts ur studien, resterande fick tildrakizumab 200 mg till och med vecka 52.



Figur 2. Studiedesign för reSURFACE 2. NR = non-responders (PASI < 50), PR = partial responders (PASI ≥ 50 till < 75), R = responders (PASI ≥ 75).

Resultat

Övergripande demografiska egenskaper och egenskaper vid baslinjen för reSURFACE1 och reSURFACE2 [9] var likartade mellan de enskilda studierna. Patienterna var 18 till 82 år gamla, med en medelålder på 45,9 år. Medianvärdet för PASI vid baslinjen varierade mellan 17,7 och 18,4 för olika behandlingsgrupper. PGA-resultatet vid baslinjen var ”tre” (tydligt) eller ”fyra” (svårt) hos 33,4 procent av patienterna. Utav alla patienter hade 35,8 procent fått fototerapi tidigare, 41,1 procent hade fått vanlig systemisk behandling tidigare och 16,7 procent hade fått biologisk behandling för plackpsoriasis tidigare. Sammanlagt hade 15,4 procent av patienterna i studien en historik av psoriasisartrit. Medelvärdet för DLQI (Dermatology Life Quality Index) varierade mellan 13,0 och 14,8 vid baslinjen.

Primära och sekundära effektmått i reSURFACE1 [9] vid vecka tolv (del ett)

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (62 procent) och 100 mg (64 procent) nådde PASI 75, jämfört med i placebogrupperna (6 procent, $p < 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett PGA-värde på noll eller ett statistiskt signifikant större i grupperna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (59 procent) och 100 mg (58 procent) jämfört med i placebogrupperna (7 procent, $p < 0,001$).

PASI 90 och 100 nåddes av statistiskt signifikant fler i respektive behandlingsgrupp jämfört med i placebogrupperna ($p < 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett DLQI-värde på

noll eller ett statistiskt signifikant större i respektive behandlingsgrupp jämfört med i placebo-gruppen ($p < 0,001$).

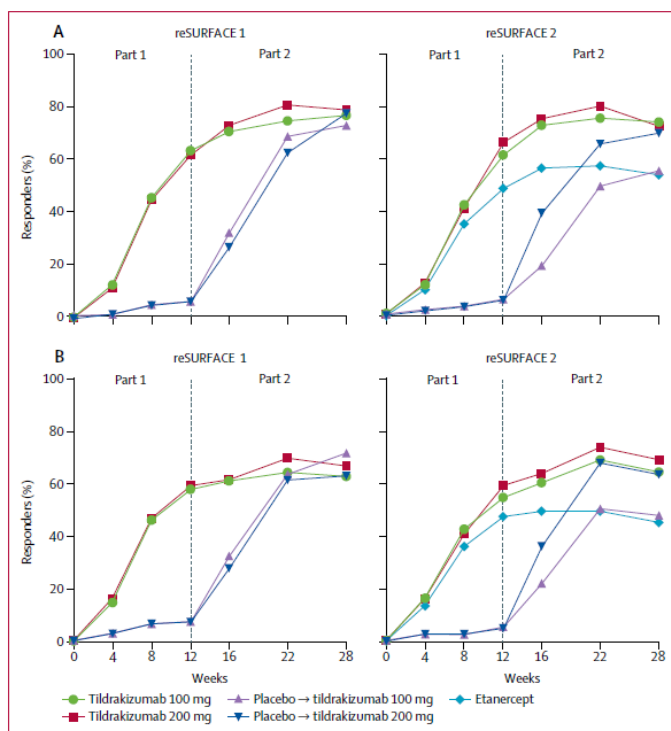
Primära och sekundära effektmått i reSURFACE2 [9] vid vecka tolv (del ett)

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (66 procent) och 100 mg (61 procent) nådde PASI 75 jämfört med i placebo-gruppen (sex procent, $p < 0,001$) och gruppen som behandlades med etanercept (48 procent $p \leq 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett PGA-värde på noll eller ett statistiskt signifikant större i grupperna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (59 procent) och 100 mg (55 procent) jämfört med i placebo-gruppen (5 procent, $p < 0,001$). Andelen som nådde ett PGA-värde på noll eller ett i gruppen som behandlades med tildrakizumab 200 mg (59 procent) var statistiskt signifikant större än i gruppen som behandlades med etanercept (48 procent, $p = 0,003$). Däremot var andelen som nådde ett PGA-värde på noll eller ett inte statistiskt signifikant i gruppen som behandlades med tildrakizumab 100 mg (55 procent, $p = 0,663$) jämfört med etanerceptgruppen.

PASI 90 och 100 nåddes av statistiskt signifikant fler i behandlingsgrupperna som fick tildrakizumab jämfört med i placebo-gruppen ($p < 0,001$) och gruppen som behandlades med etanercept ($p \leq 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett DLQI-värde på noll eller ett statistiskt signifikant större i respektive behandlingsgrupp jämfört med i placebo-gruppen ($p < 0,001$). Andelen som nådde ett DLQI-värde på noll eller ett i gruppen som behandlades med tildrakizumab 200 mg var statistiskt signifikant större än gruppen som behandlades med etanercept ($p = 0,003$). För gruppen som behandlades med tildrakizumab 100 mg var skillnaden inte statistiskt signifikant jämfört med gruppen behandlad med etanercept ($p = 0,220$).

Primära effektmått från vecka tolv till vecka 28

Andelen patienter som nådde PASI 75 och ett PGA-värde noll eller ett fortsatte öka från vecka tolv i båda studierna för de personer som behandlades med tildrakizumab från start (Figur 3). Maximal effekt av behandlingen nåddes vid vecka 22. Personer som fick placebo i del ett och därefter 100 mg eller 200 mg tildrakizumab vid vecka tolv förbättrades fram till till vecka 28.



Figur 3. Andel patienter som uppnådde PASI 75 (A) och PGA noll eller ett (B) i reSURFACE 1 och reSURFACE 2.

Primära och sekundära effektmått i reSURFACE 2 vid vecka 28 (del två)

I reSURFACE 2 [9] nådde en statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (73 procent) och 100 mg (74 procent) PASI 75 jämfört med gruppen som behandlades med etanercept (54 procent $p \leq 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett PGA-värde på noll eller ett statistiskt signifikant större i grupperna som behandlades med tildrakizumab 200 mg (69 procent) och 100 mg (65 procent) jämfört med gruppen som behandlades med etanercept (45 procent, $p \leq 0,001$).

PASI 90 och 100 nåddes av statistiskt signifikant fler i respektive behandlingsgrupp jämfört med gruppen som behandlades med etanercept ($p \leq 0,001$). Likaså var andelen personer som nådde ett DLQI-värde på noll eller ett statistiskt signifikant större i respektive behandlingsgrupp jämfört med i gruppen som behandlades med etanercept ($p \leq 0,001$).

Primära och sekundära effektmått - vecka 28 till vecka 52/64 (del tre)

För personer som fortsatte behandling med tildrakizumab i del tre så fortsatte andelen med PASI 75 vara hög mellan vecka 28 och 52/64 hos de patienter som svarat på behandlingen vid vecka 28 (responders).

I reSURFACE 1 [9] uppfyllde 88 procent (98 av 112 responders) av de som behandlades med 100 mg tildrakizumab och 94 procent (107 av 114 responders) av de som behandlades med 200 mg tildrakizumab PASI 75 vid vecka 64. I reSURFACE 2 [9] uppfyllde 191 av 204 responders (94 procent) respektive 102 av 105 responders (97 procent) PASI 75 vid vecka 52. Motsvarande resultat för PGA i reSURFACE 1 var 62 procent (69 av 112 responders) av de som behandlades med 100 mg tildrakizumab och 76 procent (87 av 114 responders) av de som behandlades med 200 mg tildrakizumab. I reSURFACE 2 uppfyllde 162 av 2014 responders (79 procent) respektive 89 av 105 responders (85 procent) ett PGA-värde på noll eller ett vid vecka 52.

Långtidseffekt

Efter två år visar poolad data från båda studierna att av de personer som fortsatte behandling med tildrakizumab 100 mg eller tildrakizumab 200 mg efter 52/64 veckor att 89 respektive 92 procent fortfarande uppnådde PASI 75. Efter tre år var motsvarande siffror 91 respektive 92 procent.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna för Ilumetri är övre luftvägsinfektioner (inklusive nasofaryngit), huvudvärk, gastroenterit, illamående, diarré, smärta vid injektionsstället och ryggsmärta. Ilumetri ska inte användas hos patienter med en allvarlig pågående infektion som exempelvis tuberkulos.

TLV:s diskussion

Den rekommenderade dosen av tildrakizumab (100 mg) har visats vara statistisk signifikant bättre än placebo för alla primära och sekundära effektmått samt bättre än etanercept avseende PASI 75, 90 och 100, men inte avseende PGA eller DLQI, vid vecka tolv. Vid vecka 28 var den rekommenderade dosen av tildrakizumab statistisk signifikant bättre än etanercept för alla primära och sekundära effektmått.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att tildrakizumab har en statistiskt signifikant bättre effekt på det primära effektmåttet PASI 75 vid vecka tolv än placebo och etanercept. TLV bedömer att resultaten vid vecka tolv eventuellt kan underskatta effekten av tildrakizumab eftersom maximal effekt av tildrakizumab verkar nås först vid vecka 22.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan tildrakizumab (Ilumetri) och det relevanta jämförelsealternativet, guselkumab (Tremfya).

Indirekt jämförelse (Bucher-analys) med guselkumab (Tremfya) från 2018

Företaget inkom initialt med indirekt jämförelse (Bucher-analys) från 2018 [1, 2] som jämförde effekt och säkerhet mellan 100 mg tildrakizumab och 100 mg guselkumab. Denna indirekta jämförelse använde placebo som en gemensam kontroll och inkluderade tre steg nedan för att uppskatta en riskkvot för tildrakizumab och guselkumab:

1. Parvis metaanalys av placebo och tildrakizumab för att uppskatta en riskkvot
2. Parvis metaanalys av placebo och guselkumab för att uppskatta en riskkvot
3. Kombinera riskkvoterna som erhålls i (1) och (2) för att uppskatta en riskkvot för tildrakizumab och guselkumab

Fem studier uppfyllde kriterierna för att inkluderas i analysen. Patientpopulation var vuxna med måttlig till svår plackpsoriasis (BSA involvement $\geq 10\%$, PGA score ≥ 3 , and PASI score ≥ 12). De effektmått som analyserades i den indirekta Bucher analysen var PASI 75 och PASI 90 för skillnader i behandlingseffekt samt andelen patienter med allvarliga biverkningar (SAE) och antal studieavbrott för skillnader i säkerhet vid vecka tolv till 16 samt vecka 24 till 28.

Resultaten från den indirekt jämförelsen visade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan läkemedlen vid PASI 75, PASI 90, SAE eller antalet studieavbrott.

Nätverksmetaanalys (NMA) från 2019

I det tidigare ärendet för Ilumetri (3302/2018) inkom företaget även med en nätverksmetaanalys (NMA) från 2019 [10] där effektskillnader i PASI 50, PASI 75, PASI 90 och PASI 100 analyserats vid vecka tolv till sexton samt vid vecka 24-28 för tildrakizumab, adalimumab, etanercept, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, brodalumab och guselkumab. Fyrtiofem studier uppfyllde kriterierna för att inkluderas i analysen. Patientpopulation var vuxna med måttlig till svår plackpsoriasis.

[-----

-----].

Nätverksmetaanalys (NMA) från Cochrane 2022

Företaget uppger att NMA från 2019 ovan är inaktuell eftersom flera studier har publicerats sedan dess och ytterligare behandlingsalternativ har blivit tillgängliga. Företaget hänvisar till en systematisk översikt från Cochrane 2022 som innehåller en NMA för IL-hämmare vid behandling av måttlig till svår psoriasis [2]. Cochrane är en oberoende organisation som utför metodologiskt robusta indirekta jämförelser.

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Cochrane översikten.

Syftet med den systematiska översikten från Cochrane var att jämföra effektivitet och säkerhet hos icke-biologiska systemiska läkemedel, små molekyler och biologiska läkemedel för personer med måttlig till svår psoriasis med hjälp av en NMA, och att ge en rangordning av dessa behandlingar enligt deras effektivitet och säkerhet. Denna översikt är en uppdatering av en pågående systematisk översikt där Cochrane har uppdaterat deras sökningar i följande databaser varje månad till oktober 2021: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE och Embase.

Inklusionskriterierna i översikten var randomiserade kontrollerade studier (RCT) där systemiska behandlingar hos vuxna över 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis, jämfört med placebo eller annat aktivt medel. De primära effektmåtten var: andelen patienter som upp-

nådde läkning eller nästan läkning av huden, det vill säga åtminstone PASI 90; andelen patienter med allvarliga biverkningar (SAE) vid induktionsfasen (8 till 24 veckor efter randomisering).

Denna uppdatering av översikten inkluderar totalt 167 studier och 58 912 randomiserade deltagare, 67,2 procent män, främst rekryterade från sjukhus. Medelåldern var 44,5 år, genomsnittlig PASI-poäng vid baslinjen var 20,4 (intervall: 9,5 till 39). De flesta studierna var placebokontrollerade (57 procent). Cochrane utvärderade totalt 20 behandlingar. De flesta (140) studier var multicenter (två till 231 centra). En tredjedel av studierna (57/167) hade hög risk för bias; 23 oklar risk och de flesta (87) låg risk. De flesta studier (127/167) finansieras av läkemedelsföretag och 24 studier rapporterade ingen finansieringskälla.

Cochrane uppger att NMA var begränsad till induktionsterapi (resultat mätt från 8 till 24 veckor efter randomisering) och är därför inte tillräckligt för att utvärdera långsiktiga utfall i denna kroniska sjukdom. Dessutom uppger Cochrane att det var lågt antal studier för några av interventionerna. Den unga åldern (medelvärde 44,5 år) och den höga nivån av sjukdomens svårighetsgrad (PASI 20,4 vid baslinjen) i NMA kanske inte är representativ för patienter i daglig klinisk praxis.

Analysen visar att tildrakizumab (Ilumetri) och guselkumab (Tremfya) har jämförbara resultat i effektmåttet PASI 75, vilket innebär 75 procent förbättring av symtomen jämfört med utgångsläget före behandling. Analysen visar även att för PASI 90 har guselkumab något bättre effekt än tildrakizumab. Vidare visar analysen att tildrakizumab ligger bland de högt rankade läkemedlen gällande tolerabilitet (biverkningar: rankad 1 av 20, allvarliga biverkningar: rankad 7 av 20). Gällande hälsorelaterad livskvalitet var tildrakizumab även bland de högt rankade (rankad: 5 av 20).

TLV:s diskussion

TLV bedömer att NMA från Cochrane är relevant för att utreda relativ effekt mellan Ilumetri och Tremfya eftersom det är den senaste och mest täckande analysen inom IL-hämmare området för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Cochrane är en oberoende organisation som utför metodologiskt robusta indirekta jämförelser.

TLV konstaterar utifrån behandlingsriktlinjerna från Socialstyrelsen 2019 [3] att vid behandling av måttlig till svår psoriasis är det viktigt att ta hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Behandlingsriktlinjerna uppger att för att behandlingen av måttlig till svår psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör man som slutgiltigt behandlingsmål sträva efter att uppnå värden som motsvarar lindrig psoriasis dvs. PASI < 3 och DLQI < 5 ((Dermatology Life Quality Index). Extra hänsyn bör tas till psoriasis lokaliserad till ansikte, genitalia, hårbotten, naglar, händer och fötter, som ofta har en uttalad negativ inverkan på patientens livskvalitet.

TLV konstaterar att effektmåtten PASI 75 och PASI 90 som används för att utvärdera behandlingseffekt i de kliniska studierna inte används som slutgiltigt behandlingsmål vid måttlig till svår psoriasis i svensk klinisk praxis. TLV anser därför att det är rimligt att göra en sammanvägd bedömning av tildrakizumabs kliniska effekt, biverkningsprofil och hälsorelaterad livskvalitet vid jämförelse med guselkumab för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis.

Vidare konstaterar TLV att trots att det finns flera IL-hämmare inom förmånerna är många patienter inte nöjda med sin behandling. TLV ser därför ett värde med ytterligare en IL-23-hämmare för att få en sortimentsbredd till behandlingen.

TLV:s bedömning: Utifrån behandlingsriktlinjerna ovan konstaterar TLV att det är rimligt att vid utvärdering av behandlingar väga in så väl klinisk effekt som biverkningsprofil och effekt på hälsorelaterad livskvalitet, snarare än att enbart jämföra antingen PASI 75 eller PASI 90. Baserat på detta gör TLV bedömningen att behandlingseffekten av tildrakizumab är jämförbar med guselkumab vid måttlig till svår psoriasis.

3 Hälsoekonomi

Företaget hävdar jämförbar effekt mellan Ilumetri och jämförelsealternativet Tremfya och har därför inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnaderna för behandling mellan Ilumetri och Tremfya. Kostnadsjämförelsen inkluderar antalet doser som genomsnittspatienten tar över en treårsperiod enligt doseringsanvisningarna samt ansökt pris (AUP).

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att effekten mellan Ilumetri och Tremfya är jämförbar och att den hälsoekonomiska analysen i form av en kostnadsjämförelse därför är relevant.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Ilumetri

Ilumetri injektionsvätska i förfylld spruta finns i två styrkor, 100 mg respektive 200 mg. Företaget ansöker om samma pris för båda förpackningar, 26 235,59 kronor (AUP). Enligt produktresumén är den rekommenderade dosen 100 mg administrerat som subkutan injektion vid vecka 0 och 4, följt av en underhållsdos var 12:e vecka därefter. Hos patienter med särskilda förutsättningar (till exempel vid stor sjukdomsburda eller en kroppsvikt över 90 kg) kan 200 mg ge större effekt, enligt produktresumén. Detta innebär att nya patienter ges totalt [-] doser det första året (vecka 1–52) och i genomsnitt [-] doser de efterföljande åren (vecka 53–156). Totalt ges en patient som behandlas med Ilumetri 13,7 doser över tre år. Läkemedelskostnaden per patient och år för Ilumetri uppgår till cirka 116 00 kronor (diskonterat genomsnitt).

Tremfya

Tremfya injektionsvätska förekommer som antingen förfylld injektionspenna eller förfylld spruta. En penna/spruta innehåller 100 mg läkemedel och en förpackning kostar 20 654,53 kronor. För Tremfya är den rekommenderade dosen 100 mg administrerat som subkutan injektion vid vecka 0 och 4 följt av en underhållsdos var 8:e vecka. Detta innebär att nya patienter ges totalt [-] doser det första året (vecka 1–52) och i genomsnitt [-] doser de efterföljande åren (vecka 53–156). Totalt ges en patient som behandlas med Tremfya 20 doser över tre år. Läkemedelskostnaden per patient och år för Tremfya uppgår till cirka 134 700 kronor AUP (diskonterat genomsnitt).

Tabell 2. Förpackningar och läkemedelskostnader

Läkemedel	Förpackningsstorlek och styrka	Kostnad per förpackning (AUP)	Doser	Genomsnittlig behandlingskostnad per år (disk. 3%)
Ilumetri	1 st förfylld spruta á 100 mg eller 200 mg	26 235,59 kr	År 1: [-] doser År 2–3: [-] doser	116 239 kr
Tremfya	1 st injektionspennor eller sprutor á 100 mg	20 654,53 kr	År 1: [-] doser År 2–3: [-] doser	133 825 kr

4 Resultat

Företagets grundscenario resulterar i en total läkemedelskostnad på cirka 339 000 kronor för Ilumetri och 390 000 kronor för Tremfya över tre år, eller en genomsnittlig årskostnad på cirka 113 000 kronor för Ilumetri och 130 000 för Tremfya. I TLV:s grundscenario uppgår läkemedelskostnaden över tre år till cirka 349 000 kronor för Ilumetri och 401 000 kronor för Tremfya, eller en genomsnittlig årskostnad på cirka 116 000 kronor för Ilumetri och 134 000 kronor för Tremfya. I TLV:s grundscenario diskonteras kostnaderna med 3 procent efter första året, i enlighet med TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2), till skillnad från företaget som diskonterar från första dag. Resultaten i TLV:s grundscenario redovisas under avsnitt 4.1.1 och visar att kostnaden för behandling med Ilumetri understiger kostnaden för behandling med Tremfya. TLV:s känslighetsanalyser redovisas under avsnitt 4.1.2.

4.1 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Ilumetri med Tremfya över en treårsperiod och resultatet redovisas i Tabell 3. Kostnaderna under både kortare och längre behandlingsperioder undersöks i känslighetsanalyser (se Tabell 4). Antaganden om en genomsnittlig dosering under denna period görs baserat på den rekommenderade dosen i respektive produktresumé.

4.1.1 Resultat i TLV:s grundscenario

Resultatet i TLV:s grundscenario visar att läkemedelskostnaderna för Ilumetri understiger läkemedelskostnaderna för Tremfya. I Tabell 3 nedan visas läkemedelskostnaderna för respektive läkemedel under det första behandlingsåret, kostnaden för underhållsbehandling följande år, samt totala kostnaden över hela behandlingsperioden. Den genomsnittliga årskostnaden för behandling per patient för Ilumetri understiger den för Tremfya med cirka 17 600 kronor.

Tabell 3. TLV:s grundscenario - en kostnadsjämförelse mellan Ilumetri och Tremfya

Behandlingsår	Antal doser		Årlig behandlingskostnad (disk. 3%)		Skillnad
	Ilumetri	Tremfya	Ilumetri	Tremfya	
[--]	[--]	[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[--]	[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[--]	[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
1-3	13,7	20,0	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Genomsnitt per år (odiskonterat)			119 518 kr	137 697 kr	-18 179 kr
Genomsnitt per år (diskonterat 3%)			116 239 kr	133 825 kr	-17 586 kr

4.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV redovisar känslighetsanalyser för att illustrera hur behandlingens längd påverkar resultatet i kostnadsjämförelsen. Behandlingslängden varierar mellan ett och fem år och visar att skillnaden i läkemedelskostnaden ökar med stigande behandlingens längd, till fördel för Ilumetri (se Tabell 4).

Tabell 4. TLV:s känslighetsanalyser

Behandlingslängd	Genomsnittlig behandlingskostnad per år		Skillnad
	Ilumetri	Tremfya	
[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
[--]	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

4.1.3 Osäkerhet i resultaten

De antaganden som görs i analysen gäller antal doser som patienter tar under hela behandlingsperioden. Det beräknade antalet doser baseras på dosrekommendationer i respektive produktresumé och antas gälla en genomsnittlig patient.

Behandlingslängden påverkar resultatet i relativt låg utsträckning. Startdosen är densamma för både Ilumetri och Tremfya medan underhållsdosen är mindre frekvent för Ilumetri, vilket innebär, med nuvarande prisnivå per dos, att kostnadsbesparingen initialt är högre men skillnaden minskar över tid. Företaget har inkommit med en studie som visar på att behandling med biologiska läkemedel kan pågå upp till fyra och ett halvt år [11], men TLV:s känslighetsanalyser visar att även vid en behandlingstid på [---] år understiger läkemedelskostnaden för Ilumetri läkemedelskostnaden för Tremfya.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten kring resultatet är mycket lågt.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget anger att prevalensen för psoriasis i Sverige uppgår till cirka [--] procent [3] och skattar antalet patienter som kan komma att få behandling med Ilumetri med hjälp av en marknadsanalys av tillgängliga biologiska läkemedel för måttlig till svår psoriasis. Företaget uppskattar att [---] patienter behandlas med Ilumetri år [----], vilket innebär en fullskalig försäljning om cirka [-----] miljoner kronor (AUP). Företagets inkomna uppgifter över antalet patienter på behandling redovisas i Tabell 5.

Tabell 5. Företagets inkomna uppgifter om antalet patienter

	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Antal patienter som uppskattas behandlas med Ilumetri	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Clinical Excellence (NICE) publicerade en rekommendation för Ilumetri under 2019 där det framgick att läkemedlet var ett kostnadseffektivt alternativ jämfört med andra biologiska läkemedel. Det framgår dock från denna utvärdering att företaget som marknadsför Ilumetri har en sidoöverenskommelse som innebär att det säljs med en konfidentiell rabatt inom NHS (The National Health Service) i England. En ny utvärdering av Ilumetri från NICE väntas under 2022 men i dagsläget finns inget publicerat.

Även Scottish Medicines Consortium (SMC) har under 2019 publicerat en rekommendation för användning av Ilumetri.

I publikationerna från både NICE och SMC framgår att rekommendationen för användning av Ilumetri är förenat med begränsningar.

5.2 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 inkomna uppgifter över samtliga länder där Ilumetri är subventionerat

Tabellen har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

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

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som ger fjällande, kliande, smärtsamma utslag på huden som sällan läker spontant. Plackpsoriasis är den vanligaste formen av psoriasis.

Ilumetri innehåller tildrakizumab, en human monoklonal antikropp som hämmar IL-23. Genom att hämma IL-23 motverkar Ilumetri inflammationen i kroppen vid psoriasis.

TLV bedömer att de kliniskt relevanta jämförelsealternativen är de i Sverige tillgängliga IL-hämmarna: Kyntheum (brodalumab), Taltz (ixekizumab), Cosentyx (sekukinumab), Tremfya (guselkumab), Stelara (ustekinumab), Skyrizi (risankizumab) och Bimzelx (bimekizumab) eftersom dessa läkemedel är godkända för behandling av psoriasis och rekommenderas när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Samtliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ ingår i läkemedelsförmånerna.

TLV har tidigare bedömt att effekten och kostnaden för Tremfya och Bimzelx är jämförbar, dnr 2178/2021. TLV kvarstår vid denna bedömning. Dessa två läkemedel har lägst kostnad inom gruppen IL-hämmare. TLV bedömer därmed att Tremfya och Bimzelx är relevanta jämförelsealternativ till Ilumetri vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Företaget har i nu aktuellt ärendet kommit in med en kostnadsjämförelse där Ilumetri jämförs med Tremfya.

Utifrån resultaten från de registreringsgrundande kliniska studierna som utvärderats av EMA konstaterar TLV att behandlingseffekten av tildrakizumab är bättre än den av placebo och etanercept vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna, avseende effektmåttet PASI (Area and Severity Index) respons och PGA (Physician global assessment) -0/1 gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag.

Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse (Bucheranalys) [1] som visar att behandlingseffekten av tildrakizumab är jämförbar med effekten av guselkumab (Tremfya). Företaget hänvisar även till en nätverksmetaanalys (NMA) från Cochrane [2] där tildrakizumab rankade i mitten gällande effekt (PASI90: rank 10 of 20; PASI75: rank 10 of 21).

TLV bedömer att denna NMA från Cochrane är relevant för att utreda relativ effekt mellan Ilumetri och Tremfya eftersom det är den senaste och mest täckande analysen inom området IL-hämmare för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Analysen visar att tildrakizumab (Ilumetri) och guselkumab (Tremfya) har jämförbara resultat i effektmåttet PASI 75, vilket innebär 75 procents förbättring av symtomen jämfört med utgångsläget före behandling. TLV konstaterar att analysen även visar att för PASI 90 har guselkumab något bättre effekt än tildrakizumab. Vidare visar analysen att tildrakizumab ligger bland de högst rankade läkemedlen gällande tolerabilitet. Gällande hälsorelaterad livskvalitet var tildrakizumab även bland de högst rankade.

TLV konstaterar utifrån behandlingsriktlinjerna från Socialstyrelsen 2019 att vid behandling av måttlig till svår psoriasis är det viktigt att ta hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Vidare konstaterar TLV att effektmåtteten PASI 75 och PASI 90 som används för att utvärdera behandlingseffekt i de kliniska studierna inte används som slutgiltigt behandlingsmål. Behandlingsriktlinjerna uppger att för att behandlingen av måttlig till svår psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör man som slutgiltigt behandlingsmål sträva efter att uppnå värden som motsvarar lindrig psoriasis dvs. PASI < 3 och DLQI < 5 ((Dermatology Life Quality Index).

Utifrån detta bedömer TLV att det är rimligt att vid utvärdering av psoriasisbehandlingen väga in så väl klinisk effekt som biverkningsprofil och effekt på hälsorelaterad livskvalitet,

snarare än att enbart jämföra antingen PASI 75 eller PASI 90. Baserat på detta gör TLV bedömningen att behandlingseffekten av tildrakizumab är jämförbar med guselkumab vid måttlig till svår psoriasis.

Vidare konstaterar TLV att trots att det finns flera IL-hämmare inom förmånerna är många patienter inte nöjda med sin behandling. TLV ser därför ett värde av sortimentsbredd inom gruppen IL-23-hämmare.

Företaget hävdar jämförbar effekt mellan Ilumetri och jämförelsealternativet Tremfya och har därför inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnaderna för behandling mellan Ilumetri och Tremfya. I kostnadsjämförelsen beräknas läkemedelskostnader baserat på doseringsrekommendationer enligt respektive läkemedels produktresumé samt ansökt pris (AUP).

Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 26 235,59 kronor (AUP), vilket motsvarar en dos. Baserat på dosrekommendationer i produktresumén tar en patient som behandlas med Ilumetri under tre år i genomsnitt 13,7 doser. Patienter som behandlas med Tremfya tar i genomsnitt 20 doser under motsvarande behandlingsperiod till en kostnad på 20 654,53 kronor (AUP) per dos.

Företagets grundscenario resulterar i en total läkemedelskostnad på cirka 339 000 kronor för Ilumetri och 390 000 kronor för Tremfya över tre år, eller en genomsnittlig årskostnad på cirka 113 000 kronor för Ilumetri och 130 000 för Tremfya. I TLV:s grundscenario uppgår läkemedelskostnaden över tre år till cirka 349 000 kronor för Ilumetri och 401 000 kronor för Tremfya, eller en genomsnittlig årskostnad på cirka 116 000 kronor för Ilumetri och 134 000 kronor för Tremfya. I TLV:s grundscenario diskonteras kostnaderna med 3 procent efter första året, i enlighet med TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2), till skillnad från företaget som diskonterar från första dag.

TLV konstaterar att läkemedelskostnaden för Ilumetri är lägre än läkemedelskostnaden för Tremfya över en period om tre år.

Utifrån behandlingsrekommendationer är Ilumetri en läkemedelsbehandling för patienter som inte är aktuella för behandling med TNF-hämmare. TLV har inte utvärderat kostnaden för behandling med Ilumetri i förhållande till TNF-hämmare med indikation plackpsoriasis. TLV bedömer därför att subventionen av Ilumetri ska begränsas till patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

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 för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

- [1] K. G. Du Jardin, P. Hurtado Lopez, M. Lange, R. McCool, S. Maeso Naval, and S. Quickert, "A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparison: Tildrakizumab versus Guselkumab," (in eng), *J Health Econ Outcomes Res*, vol. 7, no. 2, pp. 123-129, 2020, doi: 10.36469/jheor.2020.13671.
- [2] E. Sbidian *et al.*, "Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, no. 12, p. Cdo11535, Dec 22 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis, stöd för styrning och ledning," 2019.
- [4] SBU, "Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 278," 2018.
- [5] World Health Organisation, "Global report on Psoriasis," 2016.
- [6] Socialstyrelsen, "Nationella hälsodataregister," 2019.
- [7] "Läkartidningen 47/2017," 2017.
- [8] "Svenska sällskapet för dermatologi och venereologi, "SSDV:s behandlingsrekommendation-er för systemisk behandling av psoriasis (2018-08-29)," 2019.
- [9] K. Reich *et al.*, "Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials," (in eng), *Lancet*, vol. 390, no. 10091, pp. 276-288, Jul 15 2017, doi: 10.1016/s0140-6736(17)31279-5.
- [10] Almirall, "Tildrakizumab Indirect Comparison," 2019.
- [11] S. M. Arnold T, Herr R, *et al.*, "Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis.," *J Dtsch Dermatol Ges.*, vol. 14, pp. 1089-99, 2016.

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.