

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Dupixent (dupilumab)

Utvärderad indikation

Dupixent är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhaled kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Dupixent
Aktiv substans	dupilumab
ATC-kod	D11AH05
Beredningsform	Förfylld spruta
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Ny indikation
Sista beslutsdag	2019-12-31
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Astma
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Nucala, Xolair och standardbehandling
Antal patienter i Sverige	[-----] inom indikationen för Dupixent (företagets uppskattning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	62,8 msek (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dupixent	200 mg	2 st	10 998,00	11 264,21
Dupixent	300 mg	2 st	10 998,00	11 264,21

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt 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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Inger Dahlén överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1733/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ Avser total försäljning på apotek under senaste tolv månaderna till och med oktober 2019 för Nucala, Fasentra och Cinquaero från Concise. Xolair har en indikation som inte enbart omfattar astma och det blir således missvisande att inkludera denna data i sammanställningen.

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 med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med högdos inhalationskortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel och:

-som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO *eller*

-antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.

Villkorstext

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

- Svår otillräckligt kontrollerad astma innebär att patienten har behandling med höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) och trots detta har kvarvarande symtom. Dupixent är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhaled kortikosteroid i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.
- TLV bedömer att aktuell patientpopulation för Dupixent är patienter som står på standardbehandling enligt steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa. Standardbehandling motsvarar höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar). Vissa patienter behandlas dessutom med orala kortikosteroider (OCS).
- TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som hög.
- Den aktiva substansen i Dupixent (dupilumab) är en monoklonal antikropp som hämmar IL-4/IL-13-signaler, vilken anses vara involverad i de inflammatoriska processerna vid astma. Detta bidrar till att minska inflammationen och leder till färre astmaanfall och förbättrade symtom.
- TLV bedömer att Nucala och Xolair är kliniskt relevanta behandlingsalternativ. Standardbehandling enligt steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma bedöms också vara ett kliniskt relevant behandlingsalternativ.
- I kliniska studier visades en statistiskt signifikant minskning av allvarliga exacerbationer, minskning av OCS-användning och förbättringar i FEV₁ jämfört med enbart standardbehandling.
- Med företagets ansökta AUP uppgår läkemedelskostnaden för Dupixent till 11 264 kronor för 28 dagars behandling och detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 147 000 kronor per år.
- Inom ramen för förmånslagets möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Dupixent till landstingen. Underlag till sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppskattar TLV följande:

- För *standardbehandling(SOC)+Dupixent* jämfört med *SOC+Nucala* uppskattar TLV att kostnaden för användning av Dupixent understiger kostnaden för användning av Nucala med ett antagande om att behandlingarna är effektmässigt jämförbara.
- För *SOC+Dupixent* jämfört med *SOC+Xolair* uppskattar TLV att Dupixent är förenat med lägre kostnader och högre behandlingsnytta.
- För *SOC+Dupixent* jämfört med *SOC* uppskattar TLV en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 390 000 kronor för patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO. För patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO uppskattar TLV kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 570 000 kronor, dock visar analyser på detta resultat att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan komma att bli betydligt högre.
- TLV bedömer att kostnaden för Dupixent är rimlig i jämförelse med Nucala och Xolair
- TLV bedömer att kostnaden för Dupixent är rimlig i jämförelse med SOC för patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO. TLV bedömer att det inte är visat att kostnaden är rimlig för användning av Dupixent i jämförelsen mot SOC vid förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO.
- Föreslagen begränsningstext medför att Dupixent tillgängliggörs för de svårast sjuka patienterna och de patienter där bäst effekt är visad.
- TLV bedömer sammantaget att kostnaden för Dupixent är rimlig endast om beslut förenas med föreslagen begränsning och villkor.
- Sammantaget bedömer TLV med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, att Dupixent uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen med begränsning och villkor.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Astma	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	17
3.1	Effektmått	18
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
4	Resultat	28
4.1	Företagets grundscenario.....	28
4.2	TLV:s grundscenario	31
4.3	Budgetpåverkan.....	38
4.4	Samlad bedömning av resultaten	39
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	39
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	39
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	39
6	Regler och praxis.....	43
6.1	Den etiska plattformen	43
6.2	Författningstext m.m.	43
7	Synpunkter från externa parter.....	43
7.1	Synpunkter från landstingen	43
8	Sammanvägning.....	43
Bilagor		46
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.		46

1 Bakgrund

Dupixent har två godkända indikationer, atopisk dermatit (sept 2017) och astma (maj 2019).

I maj 2018 beslutade nämnden att Dupixent ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Dupixent subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

Företaget ansöker nu om subvention för indikationen svår astma för två olika styrkor av Dupixent, 200 mg och 300 mg. Företaget ansöker om en begränsad subvention som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ-2 inflammation som är otillräckligt kontrollerad trots optimerad dos inhalationskortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling och:

- Som kännetecknas av samtida förhöjda nivåer av blodeosinofiler (≥ 150 celler/ μL) och FeNO (≥ 25 ppb) och minst en exacerbation som krävt systemisk behandling med kortikosteroider under de föregående 12 månaderna *eller*
- antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat

2 Medicinskt underlag

2.1 Astma

Svår astma som är okontrollerad trots optimerad standardbehandling påverkar livet för mer än 20 000 personer i Sverige. Dessa patienter lider av symtom som andningssvårigheter, störd sömn och försämrad livskvalitet, vilket kan förvärras dramatiskt och leda till behov av akut-sjukvård och sjukhusinläggning. Okontrollerad astma kan också leda till reducerad lungfunktion, nedsatt arbetsförmåga och död. En stor andel av dessa patienter behöver orala kortikosteroider (OCS) dagligen för att uppnå sjukdomskontroll och riskerar därmed allvarliga biverkningar av behandlingen.

Den bakomliggande orsaken till svår astma hos majoriteten av patienterna har identifierats som typ 2 inflammation, där interleukin-4, -5 och -13 är involverade. Typ 2 inflammation karaktäriseras av förhöjda nivåer av eosinofiler² (EOS) i blod (EOS ≥ 150 / μL) eller sputum³ (EOS $\geq 2\%$), förhöjda halter av mängd utandad kväveoxid⁴ (FeNO ≥ 20 ppb), och/eller allergisk astma.

2.2 Läkemedlet

Dupixent innehåller den aktiva substansen dupilumab som är ett biologiskt läkemedel. Dupilumab är en human, monoklonal antikropp som hämmar IL-4/IL-13-signalering, vilket anses involverad i de inflammatoriska processerna vid astma.

Den nya indikationen astma godkändes i maj 2019 i en central procedur.

2.2.1 Indikation

Tidigare indikation: Atopisk dermatit

Dupixent är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre) vilka är aktuella för systemisk behandling.

² Eosinofila granulocyter, eller bara eosinofiler ansamlas i inflammerad och infekterad vävnad. Eosinofiler, är en typ av vita blodkroppar vilka är viktiga för kroppens bekämpande av bakterier, parasiter och allergener.

³ Slem som hostas upp.

⁴ FeNO = Ett mått på mängd utandad kväveoxid som används vid diagnosticering och monitorering av astma.

Nya indikationen: Astma

Dupixent är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhaled kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Dupixent, dupilumab, är en monoklonal antikropp (en typ av protein) som har utformats för att blockera receptorerna för IL-4 och IL-13. Genom att blockera receptorerna förhindrar dupilumab att IL4 och IL-13 verkar, vilket lindrar symtomen på sjukdomen.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av dupilumab för vuxna och ungdomar (12 år och äldre) är:

-För patienter med svår astma och som får orala kortikosteroider eller för patienter med svår astma och komorbid måttlig till svår atopisk dermatit, en initial dos på 600 mg (två 300 mg injektioner), följt av 300 mg varannan vecka administrerad som subkutan injektion.

- För alla andra patienter, en initial dos på 400 mg (två 200 mg injektioner), följt av 200 mg varannan vecka administrerad som subkutan injektion.

Patienter som får samtidiga orala kortikosteroider kan minska sin steroiddos när klinisk förbättring med dupilumab har inträffat. Minskningen av steroiddosen bör ske gradvis.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid astma 2015⁵ baseras på de bakgrundsdokument som publiceras tillsammans med behandlingsrekommendationen, samt på de vetenskapliga underlag om läkemedelsbehandling av astma som tagits fram av Socialstyrelsen i samband med arbetet med de nya nationella riktlinjerna för astma och KOL. Figur 1 nedan visar behandlingstrappan för underhållsbehandling av astma. Behandling enligt steg 1–3 i behandlingstrappan kan ske inom primärvården. Behandling enligt steg 4 kan ske i primärvård med specialkompetens eller på specialistmottagning vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik. Med specialkompetens avses den astmavård som ges av läkare inom intern- och allmänmedicin med särskilt goda kunskaper i astmavård. Inom primärvården innebär detta oftast ett samarbete med sjuksköterskeledd astma/KOL mottagning. Behandling enligt steg 5 sker alltid vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik.

Steg 1

Alla patienter med astma oavsett svårighetsgrad ska förses med snabbverkande beta-2-stimulerare (SABA) att använda vid behov.

Steg 2

Har patienten astmasymtom >2 gånger/vecka sätts inhalationskortikosteroider (ICS) in. I regel krävs endast låg dos, men initialt kan ibland en medelhög dos krävas. Man bör efter hand eftersträva lägsta möjliga underhållsdos som håller patienten symptomfri. Dosen av ICS kan tillfälligt ökas utan tillägg av långverkande beta-2-stimulerare (LABA), till exempel vid ökad allergenexponering eller luftvägsinfektion.

Steg 3

Vid otillräcklig effekt av låg/medelhög dos av ICS ges tilläggläkemedel, i första hand långverkande beta-2-stimulerare (LABA). Alternativt kan leukotrienantagonist (LTRA) ges som tillägg. I vissa fall kan tillägg med både LABA och LTRA behövas.

⁵ Läkemedelsbehandling vid astma – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket, 2015.

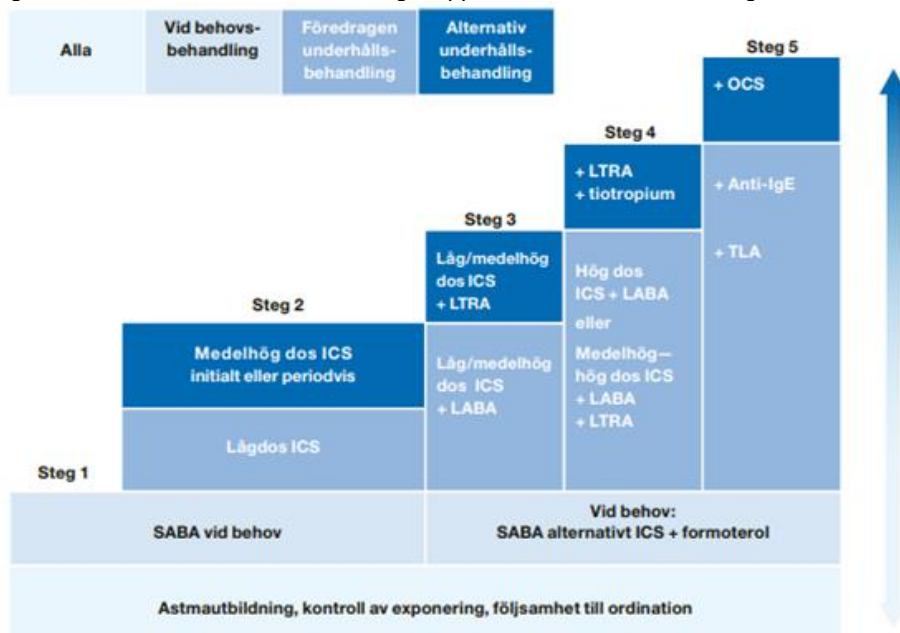
Steg 4

Om låg/medelhög dos av ICS i kombination med tilläggsläkemedel är otillräckligt för astmakontroll provas ökning till hög dos av ICS med bibehållna tilläggsläkemedel. Tillägg av tiotropium kan övervägas.

Steg 5

Om otillräcklig astmakontroll av ovanstående ska remiss skickas till specialistklinik för eventuell kompletterande utredning och ställningstagande till behandling. Vid otillräcklig effekt av givna läkemedel bör det övervägas om diagnosen är korrekt, huruvida patienten har rätt inhalationsteknik och om patienten följer given ordination.

Figur 1. Läkemedelsverkets behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma



TLA=temperaturreglerat laminärt luftflöde, LTRA=Leukotrienantagonist, LABA=Långverkande beta-2 stimulerare, SABA=kortverkande beta-2 stimulerare

Enligt globala kliniska riktlinjer såsom GINA som uppdaterades 2019 (Global initiative for asthma)⁶ rekommenderas högdos ICS i kombination med LABA för patienter med svår ihållande astma för att minska risken för exacerbationer samt förbättra lungfunktionen först i steg 5 i behandlingstrappan. För dessa patienter rekommenderas också olika tilläggsbehandlingar beroende på vilken astma fenotyp som föreligger. Tiotropium rekommenderas till patienter med exacerbationer, omalizumab (Xolair) till patienter med allvarlig allergisk astma, IL-5 hämmare (Nucala, Fasenra, Cinquaero) eller IL4/IL13 hämmare (Dupixent) till patienter med allvarlig eosinofil astma. Underhållsbehandling med en låg dos av OCS har visats hjälpa vissa patienter, men försiktighet ska iaktas med åtanke på besvärande biverkningar vid långtidsbehandling. I kliniska studier inkluderades patienter med en underhållsdos OCS motsvarande minst 5 mg prednisolon per dag⁷.

För patienter med förhöjda nivåer av FeNO, som är en markör för typ 2 inflammation kan Dupixent vara ett alternativ till tilläggsbehandling. FeNO mäter kväveoxidhalten i utandningsluft och är ett komplement till övriga diagnostiska metoder vid astma. För patienter som trots full inhalationsbehandling är okontrollerad rekommenderas att FeNO används som ett mätinstrument för att följa aktiviteten av astma⁸. TLV:s kliniska expert uppskattar att på de allra

⁶ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2019, <https://ginasthma.org>

⁷ Rabe, K.F., et al., Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*, 2018. 378(26): p. 2475-2485., Bel, E.H., et al., Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014. 371(13): p. 1189-97., Nair, P., et al., Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*, 2017. 376(25): p. 2448-2458.

⁸ Bjermer L., Mätning av kväveoxid (NO) i utandningsluften som mått på luftvägsinflammation, *Allergi i praxis*, 2014.

flesta enheter som använder biologiska astmaläkemedel används FeNO som en parameter för att följa behandlingsrespons.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Nucala (mepolizumab) är den mest relevanta IL-5 hämmaren som idag är subventionerad för patienter som får underhållsbehandling med OCS, eller när OCS är kontraindicerat. Xolair (omalizumab) är subventionerad sedan 2006 för patienter med svår allergisk astma. Företaget anger att för den föreslagna patientgruppen med svår okontrollerad astma med typ 2 inflammation som inte står på underhållsbehandling med OCS eller inte har svår allergisk astma, finns det idag inga effektiva behandlingsalternativ. Dessa patienter kräver frekvent användning av OCS som akutbehandling för att lindra astmasymtomen och behöver ofta söka akutvård och/eller läggas in på sjukhus på grund av allvarliga exacerbationer. Dessutom har de en lägre livskvalitet, ångestsymtom inför ytterligare exacerbationer och en reducerad arbetsförmåga jämfört med patienter med en kontrollerad astma.

Det finns tre godkända IL-5 hämmare, Nucala (mepolizumab), Fasentra (benralizumab) och Cinquaero (reslizumab) som är avsedda att användas som tilläggsterapi till patienter med svår eosinofil astma som inte kan kontrolleras trots höga doser inhalerade kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling. Nucala och Fasentra ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention och finns i beredningsformer för självadministrering. Cinquaero är en infusionsvätska som doseras på vikt och ska ges på sjukhus. Behandlingen med Cinquaero ges till en mycket liten del av patientpopulationen. Nucala och Fasentra ges båda som subkutana injektioner och efter utbildning i subkutan injektionsteknik och om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner inte observeras kan dessa läkemedel självadministreras.

För patientpopulationen som står på underhållsbehandling med OCS är det framför allt viktigt att försöka trappa ner och sänka dosen av OCS läkemedel. Detta på grund av allvarliga biverkningar som kan uppstå vid långvarig behandling. Enligt TLV:s kliniska expert fungerar inte halten eosinofiler i blodet som markör speciellt bra för patienter som står på OCS, istället görs en bedömning i klinisk praxis om det gått att sänka OCS dosen med bibehållen astmakontroll vid utvärdering av biologiska läkemedel. Detta effektmått finns med i randomiserade kliniska studier för Dupixent (VENTURE), Nucala (SIRIUS) och Fasentra (ZONDA).

Antalet astmatiker i Sverige uppskattas till 10 procent oberoende av svårighetsgrad⁹. Företagets antaganden om patientpopulationer utgår från OLIN (Obstructive lung diseases in Northern Sweden) studien¹⁰. Utifrån denna studie hade 6,1 procent av astma patienter en allvarlig astma enligt definitionen från GINA, behandling med högdos ICS i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling. Företaget anser att denna siffra är låg med hänvisning till andra europeiska studier¹¹. I en annan svensk studie PACEHR hade 3,4 procent en allvarlig astma med liknande definition¹². I OLIN studien användes ACT (astma kontroll test) för att definiera astmakontroll hos patienter. Av patienter med allvarlig astma hade cirka 40 procent en okontrollerad astma, hälften av dessa hade minst en exacerbation från föregående år. Företaget antar med hänvisning till QUEST studien att cirka 50 procent av astmapatienter oavsett svårighetsgrad har en bakomliggande typ-2 inflammation. I de pivotala studierna för Dupixent (QUEST och DRI) hade cirka 70 procent förhöjda nivåer av eosinofiler (≥ 150 celler/ μl) och 50 procent förhöjda nivåer av FeNO (≥ 25 ppb). Företaget uppskattar överlappet mellan grupperna till ungefär 40 procent. Företaget prognosticerar att det finns mellan [-----] patienter

⁹ Läkemedelsverket, Läkemedelsbehandling vid astma – bakgrundsdokumentation, 2015.

¹⁰ Backman H., Jansson S-A., Stridsman C., Eriksson B, Hedman L., Eklund B-M., et al., Severe asthma – a population study perspective, Clin Exp Allergy, 2019, 49, pp. 819-828.

¹¹ Mincheva, R., et al., High prevalence of severe asthma in a large random population study. J Allergy Clin Immunol, 2018. 141(6): p. 2256-2264.e2., Lotvall, J., et al., West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. Respir Res, 2009. 10: p. 94.

¹² Larsson K., Ställberg B., Lisspers K., Telg G., Johansson G., Thuresson M., et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR), Respiratory Res., 2018, 19:12.

som är aktuella för behandling med Dupixent i Sverige, den lägre siffran baseras på antaganden från OLIN studien. Av dessa har cirka [-----] patienter samtida förhöjda nivåer av FeNO och eosinofiler. Med hänvisning till QUEST studien anger företaget att cirka 60 procent av dessa patienter har en allergisk astma. Företaget anger att en andel av patienter med allergisk astma har så höga nivåer av IgE så att de inte kan bli aktuella för behandling med Xolair, enligt produktresumén. En majoritet av de patienter aktuella för behandling med Dupixent står inte på OCS.

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter kommer att behandlas med Dupixent. [-----].

Tabell 1. Sammanfattning över uppskattning av patientpopulationer i Sverige (med utgångspunkt från OLIN studien)

Population	Prevalens	Antal patienter i Sverige	Referens
Svenskar ≥12 år		8 700 000	
Astma	100%	870 000	LV
Allvarlig astma	6,1%	53 070	OLIN
Allvarlig okontrollerad astma	2,4%	21 228	OLIN
≥1 exacerbation föregående år	1,2%	10 614	
Typ-2 inflammation	[-----]	[-----]	QUEST
EOS och FeNO	[-----]	[-----]	QUEST
FeNO men ej EOS (inklusive allergisk astma)	[-----]	[-----]	QUEST

TLV:s diskussion

I Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar anges bl.a. följande. Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Dupixent ska enligt indikation ges som tillägg till standardbehandling. Nucala är den IL-5 hämmare som har lägst behandlingkostnad. TLV bedömer att för patienter som står på OCS och som är aktuella för tilläggsbehandling med biologiska läkemedel i likhet med företaget att Nucala är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. För patienter med en tydlig eosinofil astma och som inte behandlas med OCS bedömer TLV att Nucala är det relevanta jämförelsealternativet. För patienter med en allergisk astma som inte står på OCS behandling och som också har en tydlig eosinofil fenotyp bedöms Xolair vara relevant jämförelsealternativ.

För patienter som inte står på OCS men med förhöjda nivåer av FeNO utan att se förhöjda nivåer av blodeosinofiler eller för patienter med en allergisk astma som inte kan behandlas med biologiska läkemedel bedömer TLV att standardbehandling är relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Nucala är relevant jämförelsealternativ för patienter med förhöjda nivåer av blodeosinofiler. TLV bedömer att för patienter som står på OCS och som är aktuella för tilläggsbehandling med biologiska läkemedel att Nucala är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att Xolair är relevant jämförelsealternativ för patienter med allergisk astma med förhöjda nivåer av blodeosinofiler.

TLV bedömer att standardbehandling är relevant jämförelsealternativ för patienter med förhöjda nivåer av FeNO utan att se förhöjda nivåer av blodeosinofiler eller med en allergisk astma som inte kan behandlas med biologiska läkemedel.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden kan bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen av svårighetsgrad görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

Astma är en sjukdom som försämrar luftflödet och därmed påverkar förutsättningarna för att upprätthålla tillräcklig syresättning av blodet. Dupixent är enligt produktresumén godkänt som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Patientgruppen för vilken Dupixent är godkänd har således kvarvarande symtom och exacerbationer trots full inhalationsbehandling. Detta påverkar framförallt patientens livskvalitet, men kan även innebära en ökad risk att dö i förtid. Risken att dö i astma är dock mycket låg och har minskat betydligt sedan introduktionen av inhalationskortikosteroider och luftrörsvidgande läkemedel.

TLV:s föreslagna begränsning syftar till att ringa in patienter med störst behov av Dupixent och för dessa patienter tyder kliniska data också på bäst effekt. Det är denna patientgrupp som TLV:s bedömning av svårighetsgrad är baserad på.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de patienter som är aktuella för behandling med Dupixent befinner sig i behandlingssteg 5 i behandlingstrappan för underhållsbehandling av astma och har en otillräckligt kontrollerad astma med återkommande exacerbationer. TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som hög. Detta baseras på sjukdomstillståndets negativa påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet och att sjukdomen är långvarig, medan risken att dö är låg.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för astma som ligger till grund för det regulatoriska godkännandet omfattar tre randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade, parallella multicenterstudier på 24 till 52 veckor (DRI12544, QUEST och VENTURE).

Totalt utvärderades 2 888 vuxna och ungdomar med måttlig till svår astma. Av dessa hade 2 678 en historik med en eller flera allvarliga exacerbationer under året före inklusionen i studierna, detta trots regelbunden användning av medelhög- till hög dos inhalerade kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel för underhållsbehandling (DRI12544 och QUEST). Totalt deltog 210 patienter med oralt kortikosteroidberoende astma som fick hög dos inhalerade kortikosteroider plus upp till två ytterligare läkemedel för underhållsbehandling (VENTURE).

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier. n=antal patienter.

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Utfallsmått (ett urval av de viktigaste)
DRI12544 (24 veckor)	Randomiserad/dubbelblindad	Vuxna (≥18 år) med måttlig till allvarlig okontrollerad astma	dupilumab 200 mg ¹ , n=154 dupilumab 300 mg ² , n=157 dupilumab 400 mg ³ , n=150 dupilumab 600 mg ⁴ , n=157 placebo, n=158	FEV1 Exacerbationer Astmakontroll (ACQ-5) AQLQ
QUEST (52 veckor)	Randomiserad/dubbelblindad	Barn och vuxna (≥12 år) med måttlig till allvarlig okontrollerad astma	dupilumab 400 mg ³ , n=631 dupilumab 600 mg ⁴ , n=633 placebo, n=317 + 321	Exacerbationer FEV1 Astmakontroll (ACQ-5) AQLQ
VENTURE (24 veckor)	Randomiserad/dubbelblindad	Barn och vuxna (≥12 år) med allvarlig okontrollerad astma	dupilumab 600 mg ⁴ , n=103 placebo, n=107	Minskning av OCS-dos Exacerbationer FEV1

		på underhållsbehandling med OCS	Astmakontroll (ACQ-5) AQLQ
--	--	---------------------------------	-------------------------------

1. 200 mg var fjärde vecka, 2. 300 mg var fjärde vecka, 3. 200 mg varannan vecka, 4. 300 mg varannan vecka

Metod

Patienterna deltog utan krav på nedre värde för blodeosinofiler vid baslinjen eller nivå av annan typ 2- inflammatorisk biomarkör (t.ex. FeNO eller IgE¹³). Behandlingsriktlinjer för astma definierar typ 2- inflammation som eosinofiler ≥ 150 celler/ μ l och/eller FeNO ≥ 20 ppb och/eller eosinofiler i spututm $\geq 2\%$ och/eller en allergisk astma¹⁴.

I DRI12544 och QUEST inkluderades de fördefinierade subgruppsanalyserna blodeosinofiler ≥ 150 och ≥ 300 celler/ μ l, FeNO ≥ 25 och ≥ 50 ppb.

DRI12544

DRI12544 var en 24-veckors dosstudie som inkluderade 776 patienter (18 år och äldre). Dupilumab jämfört med placebo utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår astma som fick en medelhög till hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) och en långverkande beta-2 agonist (LABA). Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen till vecka 12 av FEV₁¹⁵ för en fördefinierad subgrupp av patienter som uppmätte baslinjenivåer av blodeosinofiler till minst 300 celler/ μ l. Frekvens av allvarliga astmaexacerbationer under den 24-veckors placebokontrollerade behandlingsperioden utvärderades också. Resultaten utvärderades i den totala populationen (begränsades inte av ett nedre gränsvärde för eosinofiler eller andra biomarkörer för typ 2- inflammation) och subgrupper baserades på antal eosinofiler i blodet.

QUEST

QUEST var en 52 veckors bekräftande studie som inkluderade 1 902 patienter (12 år och äldre). Dupilumab jämfört med placebo utvärderades hos 107 ungdomar och 1 795 vuxna patienter med astma med ihållande luftvägsobstruktion som fick en medelhög- eller hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) och ytterligare ett eller två läkemedel för underhållsbehandling. Patienter randomiserades för att få antingen 200 mg (631 patienter) eller 300 mg (633 patienter) dupilumab varannan vecka (eller motsvarande placebo för antingen 200 mg (317 patienter) eller 300 mg (321 patienter) varannan vecka) efter en initial dos på 400 mg, 600 mg eller placebo. De primära effektmåtten var den årliga frekvensen av allvarliga astmaexacerbationer under den 52 veckors placebokontrollerade perioden, och förändringen från baslinjen av pre-bronkoodilator FEV₁ vid vecka 12 i totalpopulationen (begränsades inte av ett nedre gränsvärde för eosinofiler eller andra biomarkörer för typ 2- inflammation) och subgrupper baserade på blodeosinofiler och FeNO vid baslinjen.

VENTURE

VENTURE var en 24-veckors oral kortikosteroid (OCS) reduceringsstudie, hos 210 patienter med astma, vilka inte begränsades av ett gränsvärde för biomarkörer för typ 2- inflammation och som behövde dagliga orala kortikosteroider, förutom regelbunden användning av inhaleerade kortikosteroider med hög dos samt ytterligare ett läkemedel för underhållsbehandling. Efter en initial optimering av OCS-dosen under screeningsperioden fick patienterna 300 mg dupilumab (103 patienter) eller placebo (107 patienter) en gång varannan vecka i 24 veckor efter en initial dos på 600 mg eller placebo. Patienterna fortsatte med sina existerande astmaläkemedel under studien, men deras OCS-dos reducerades var 4:e vecka under OCS-reduktionsfasen (vecka 4-20), så länge som astmakontroll upprätthölls. Det primära effektmåttet var den procentuella minskningen av oral kortikosteroiddos som utvärderades i den totala populationen baserat på en jämförelse av oral kortikosteroiddos vid veckorna 20-24 som upprätthöll astmakontroll med tidigare optimerad (vid baslinjen) oral kortikosteroiddos. Demografin och karaktäristiska för baslinjen hos dessa 3 studier ges i tabell 3.

¹³ IgE = Immunoglobulin E produceras av vissa typer av B-celler och kan binda till receptorer på mastceller och basofila granulocyter och därvid framkalla kraftiga inflammatoriska och allergiska reaktioner.

¹⁴ GINA, Difficult to treat & severe asthma in adolescents and adult patients, Diagnosis and management. 2018.

¹⁵ FEV₁ = uppmätt luftvolym som patienten andas ut under första sekunden (Forced Expiratory Volume).

Tabell 3. Sammanfattning över baslinjekaraktäristiska för pivotala studier¹. n=antal patienter.

Studie	Ålder	Blodeosinofiler (celler/ μ l)	FEV1 (L)	IgE (IU/ml)	Antal exacerbationer under föregående år	Högdos ICS användning	FeNO (ppb)
DRI12544, n=776	48,6 (13,0)	348 (428)	1,84 (0,54)	435 (754)	2,2 (2,1)	49,5 %	39,1 (35,1)
QUEST, n=1902	47,9 (15,3)	360 (366)	1,78 (0,60)	432 (747)	2,1 (2,2)	51,5 %	35,0 (32,9)
VENTURE, n=210	51,3 (12,6)	347 (307)	0,28 (0,31)	Uppgift saknas	2,1 (2,2)	88,6 %	37,6 (31,4)

1. Standardavvikelser inom parentes

Resultat

Den regulatoriska myndigheten har gjort en sammanslagen analys av DRI12544 och QUEST studierna. Enligt denna utredningsrapport¹⁶ så minskar antalet allvarliga exacerbationer och förbättringar ses avseende lungfunktion vid behandling med dupilumab jämfört med placebo.

Exacerbationer

I den totala populationen i DRI12544 och QUEST hos patienter som fick antingen dupilumab 200 mg eller 300 mg varannan vecka observerades statistiskt signifikanta reduktioner av frekvensen av allvarliga astmaexacerbationer jämfört med placebo. Det fanns större reduktioner av exacerbationer hos personer med högre basnivåer av typ 2 inflammatoriska biomarkörer såsom blodeosinofiler eller FeNO. I den sammanslagna analysen av DRI12544 och QUEST reducerades frekvensen av allvarliga exacerbationer som ledde till inläggning på sjukhus och/eller akutbesök med 25,5 procent och 46,9 procent vid dupilumab 200 mg respektive 300 mg givet varannan vecka.

Lungfunktion

Kliniskt signifikanta öknings av FEV1 observerades vid vecka 12 för DRI12544 och QUEST. En större förbättring av FEV1 observerades hos patienter med högre nivåer av biomarkörer för typ 2-inflammation, såsom blodeosinofiler eller FeNO. Signifikanta förbättringar av FEV1 observerades så tidigt som vecka 2 efter den första dosen av dupilumab för både dosstyrkorna 200 mg och 300 mg och bibehölls genom vecka 24 i DRI12544 och vecka 52 i QUEST.

Astmakontroll

Det förutbestämda sekundära effektmåttet i ACQ-5 och AQLQ (S) och svarsfrekvensen analyserades vid 24 veckor (DRI12544 och VENTURE) och vid 52 veckor (QUEST). Svarsfrekvensen definierades som en förbättring i poäng på 0,5 eller mer (skalområde 0-6 för ACQ-5 och 1-7 för AQLQ (S)). Förbättringar i ACQ-5 och AQLQ (S) observerades så tidigt som vecka 2 och bibehölls under 24 veckor i DRI12544-studien och under 52 veckor i QUEST-studien. Liknande resultat observerades i VENTURE.

Minskning av orala kortikosteroider

VENTURE utvärderade effekten av dupilumab vid minskad användning av underhållsbehandling med OCS med en dosering som motsvarade 5 – 35 mg prednisolon. Alla patienter behandlades med orala kortikosteroider under minst 6 månader före studiestart. Det basala medelvärdet av OCS-användning var 11,75 mg/dag i placebogrupper och 10,75 mg/dag i gruppen som fick dupilumab. I denna 24-veckors studie reducerades antal astmaexacerbationer¹⁷ med 59 procent hos personer som fick dupilumab jämfört med de som fick placebo och förbättringen av pre-bronkodilator FEV1 från baslinjen till vecka 24 var större hos personer som fick dupilumab jämfört med de som fick placebo. För patienter med en baslinjenivå av blodeosinofiler ≥ 300 celler/ μ l var medelminskningen av OCS 80 procent i gruppen som fick dupilumab och 43 procent i placebogrupper, för patienter med baslinjenivå av FeNO ≥ 25 ppb var medelminskningen 77 procent för dupilumab och 43 procent för placebo. Effektmått avseende

¹⁶ EMA:s utredningsrapport, EMA/188111/2019. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation, 2019.

¹⁷ Allvarlig astmaexacerbation definierad som en tillfällig ökning av den orala kortikosteroiddosen i minst 3 dagar.

på lungfunktion, på minskning av OCS och på minskning av exacerbationer var lika oberoende av baslinjenivåerna av biomarkörer av typ 2-inflammation (blodeosinofiler och FeNO).

Sammantaget sågs en bättre effekt vid behandling med dupilumab jämfört med placebo för patienter med förhöjda nivåer av eosinofiler eller FeNO. I QUEST studien sågs ingen statistisk signifikant skillnad i minskning av antalet allvarliga exacerbationer för patienter med baslinjenivåer av blodeosinofiler < 150 celler/ μ l. I gruppen patienter med baslinjenivåer av blodeosinofiler >300 celler/ μ l sågs en statistisk signifikant skillnad. Enligt den regulatoriska myndigheten driver detta resultatet för hela ITT populationen i QUEST. I VENTURE studien sågs en statistiskt signifikant skillnad i minskning av antalet allvarliga exacerbationer för patienter med baslinjenivåer av blodeosinofiler < 300 celler/ μ l.

Subgruppsanalyser visade att för patienter behandlade med dupilumab med samtidigt förhöjda baslinjenivåer av eosinofiler (≥ 150 celler/ μ l) och FeNO (≥ 25 ppb) sågs den största behandlingseffekten i reducering av antal allvarliga exacerbationer och förbättringar i FEV₁. I VENTURE sågs även en större minskning av antal allvarliga exacerbationer jämfört med QUEST och DRI12544 studierna.

Biverkningar

De biverkningar som beskrivs i produktresumén listas nedan i tabell 4.

Tabell 4. Sammanfattning över biverkningar som observerades i kliniska studier på astma, indelat efter organsystem och frekvens¹⁸

MedDRA Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Erytem vid injektionsstället Ödem vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Pruritus vid injektionsstället

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultaten från de tre pivotala studierna QUEST, DRI12544 och VENTURE visar att patienterna som fick dupilumab som tillägg till standardbehandling hade en statistiskt signifikant minskning av exacerbationer och förbättringar i FEV₁ jämfört mot enbart standardbehandling. För patienter som står på underhållsbehandling med OCS sågs en större minskning i antal allvarliga exacerbationer (VENTURE) än för patienter som inte står på OCS (QUEST och DRI12544).

Dupilumab förefaller ge bättre behandlingseffekt till de patienter som vid baslinjen hade förhöjda eosinofila nivåer (≥ 300 celler/ μ l) eller förhöjda nivåer av FeNO (≥ 25 ppb). Bäst behandlingseffekt jämfört mot enbart standardbehandling sågs hos patienter med samtida förhöjda nivåer av eosinofiler (≥ 150 celler/ μ l) och förhöjda nivåer av FeNO (≥ 25 ppb).

Den OCS-reducerande studien, VENTURE, visar att tilläggsbehandling med dupilumab statistiskt och kliniskt meningsfullt minskade dosen av OCS jämfört med enbart standardbehandling.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Dupixent och kliniskt relevanta jämförelsealternativ har företaget kommit in med en analys av indirekta jämförelser som studerar indirekta relativa skillnader i effekt mellan biologiska läkemedel vid svår astma.

I analysen har skillnader i effekt studerats mellan Dupixent (dupilumab), Nucala (mepolizumab), Fasentra (benralizumab) och Xolair (omalizumab).

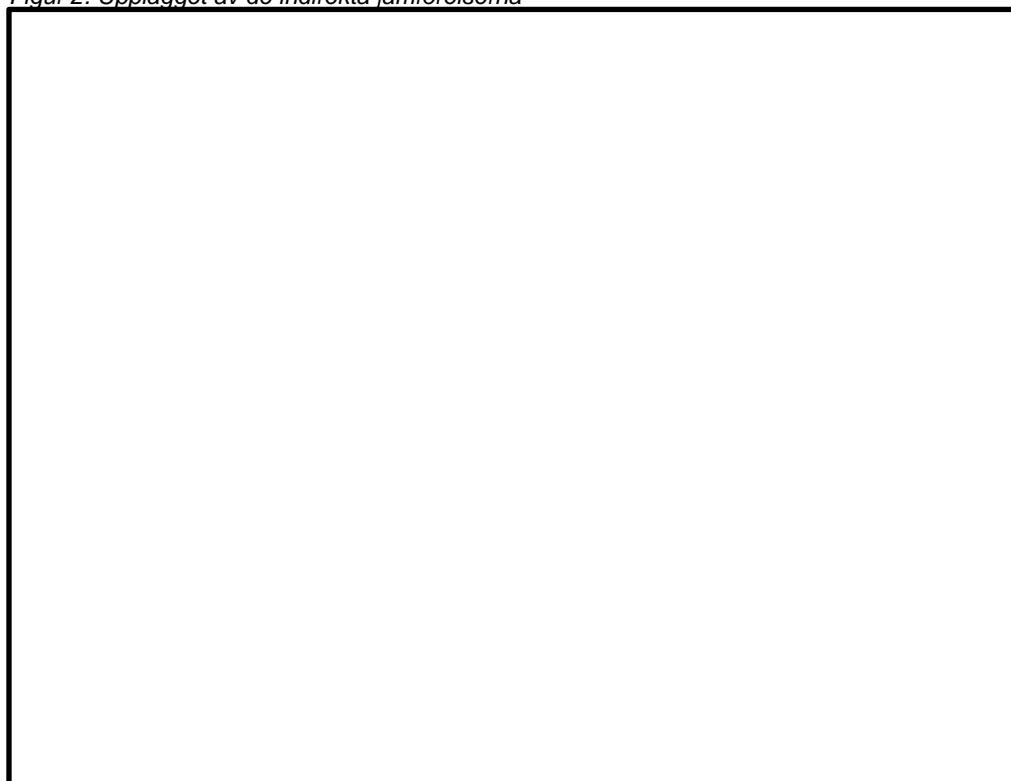
¹⁸ Produktresumé för Dupixent.

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till den indirekta analysen. Företagets beskrivning av litteraturgenomgången följer PRISMA-rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser¹⁹. De ingående studierna i den indirekta jämförelsen observerades ha för stora kliniska och metodologiska skillnader i patientpopulationer, utfallsmått och studieupplägg för att kunna göra en jämförelse med alla komparatorinterventioner samtidigt. Jämförelserna har på grund av detta gjorts i enlighet med Bucher metoden²⁰ med en gemensam placeboarm (se nedan figur 2).

Studiedata med nedan beskrivna effektmått användes i de indirekta jämförelserna:

- Allvarliga astmaexacerbationer: Medelvärde av antal allvarliga exacerbationer per patient och år. En allvarlig exacerbation definierades som en försämringsperiod av astma som leder till systemisk behandling med kortikosteroider under tre dagar eller leder till sjukhusinläggning eller akutbesök med systemisk behandling av kortikosteroider
- Minskning av användning av orala kortikosteroider som underhållsbehandling

Figur 2. Upplägget av de indirekta jämförelserna



De ingående studierna i den indirekta jämförelsen beskrivs nedan kortfattat.

¹⁹ L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke, D. Ghersi, A. Liberati, M. Petticrew, et al., "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation," *BMJ*, vol. 349, pp. g7647, Jan 2015.

²⁰ H. C. Bucher, G. H. Guyatt, L. E. Griffith, and S. D. Walter, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, pp. 683-91, Jun 1997.

För Nucala (mepolizumab) beskrivs nedan studierna MUSCA, MENSA, DREAM och SIRIUS

MUSCA²¹ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 24 veckor. De patienter som inkluderades i studien var 12 år och äldre och hade under det senaste året drabbats av minst 2 exacerbationer trots höga doser ICS och annan underhållsbehandling(ar). Primärt effektmått i studien var förändringen av hälsorelaterad livskvalitet enligt St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Resultat

Patienter som behandlades med mepolizumab som tillägg till annan underhållsbehandling fick en signifikant förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. Säkerhetsprofilen för mepolizumab liknade den för placebo.

MENSA²² är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 32 veckor. Patienter som inkluderades hade svår okontrollerad eosinofil astma som definierades som minst 150 eosinofiler/ μ l vid studiestart alternativt minst 300 celler/ μ l uppmätt någon gång under det senaste året. Patienterna hade haft minst 2 exacerbationer föregående år. 24 procent hade kontinuerlig behandling med OCS.

Resultat

Patienter som behandlades med mepolizumab som tillägg till annan underhållsbehandling minskade den relativa exacerbationsfrekvensen med ca 50 procent jämfört med placebo.

DREAM²³ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 52 veckor. Patienter som inkluderades hade svår okontrollerad astma. Patienterna hade haft minst 2 exacerbationer föregående år. Av de totalt 621 patienter som ingick i studien behandlades 33 procent kontinuerligt med OCS. Syftet med studien var att utvärdera dosrespons, effekt och säkerhet av mepolizumab jämfört med placebo.

Resultat

Ingen dosrespons sågs utan alla tre studerade doser (75, 250 och 750 mg) mepolizumab minskade den relativa exacerbationsfrekvensen med ca 50 procent jämfört med placebo.

Analys

visade att mepolizumab hade bättre effekt för patienter med minst 150 eosinofiler/ μ l vid studiestart alternativt minst 300 celler/ μ l det senaste året.

SIRIUS²⁴ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 24 veckor. Patienter som inkluderades hade svår eosinofil astma som stått på OCS behandling de senaste 6 månaderna. Det fanns inget krav på antal tidigare exacerbationer. Syftet med studien var att utvärdera OCS-reducerande effekt av mepolizumab hos patienter beroende av OCS-behandling.

Resultat

Patientgruppen som fick mepolizumab hade signifikant större minskning av OCS-dosen än placebogruppen samtidigt som astmakontrollen bibehölls. Grupperna var dock inte helt likvärdiga då placebogruppen hade högre mediandos OCS vid baslinjen.

²¹Chupp G.L., et al., Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA). *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(5): p. 390-400.

²²Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Bruselle G.G., Fitzgerald J.M., Chetta A., et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.*, 2014, 371:13.

²³Pavord, I.D., et al., Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9842): p. 651-9.

²⁴Bel, E.H., et al., Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014. 371(13): p. 1189-97.

För Fasenera (benralizumab) beskrivs nedan studierna CALIMA, SIROCCO och ZONDA.

CALIMA²⁵ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 56 veckor. Patienter som inkluderades hade svår okontrollerad astma som under det senaste året hade haft minst två exacerbationer som krävde behandling med OCS och nedsatt lungfunktion vid baslinjen med FEV₁ trots behandling med medelhög eller högdos ICS och LABA.

SIROCCO²⁶ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 48 veckor. Patienterna som inkluderades i SIROCCO behandlades med högdos ICS och LABA. Förutom ICS och LABA behandlades 51 procent av patienterna i SIROCCO och 41 procent i CALIMA med minst ytterligare ett läkemedel som mestadels bestod av leukotrienantagonister (montelukast) och teofylliner. Cirka 13 procent av patienterna i de två exacerbationsstudierna stod på regelbunden OCS-behandling.

Resultat

I CALIMA och SIROCCO hade patienter som fick benralizumab signifikanta minskningar av den årliga exacerbationsfrekvensen jämfört med placebo hos patienter med eosinofiler ≥ 300 celler/ μ l.

ZONDA²⁷ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 28 veckor. I ZONDA utvärderades effekten av benralizumab vad gäller minskad användning av perorala kortikosteroider som underhållsbehandling. Patienterna hade blodeosinofilantal på ≥ 150 celler/ μ l och minst en exacerbation under det senaste året.

Resultat

Mediansänkningen av daglig OCS-dos som utgjorde primärt effektmått var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

För Xolair (omalizumab) beskrivs nedan studierna INNOVATE och EXTRA

INNOVATE²⁸ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 28 veckor. Patienter som inkluderades behandlades med högdos ICS och LABA. En andel av patienter, ungefär 20 procent, stod på underhållsbehandling med orala kortikosteroider. Syftet med studien var att utvärdera effekten av tilläggsbehandling med omalizumab jämfört med placebo.

EXTRA²⁹ är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som pågick i 48 veckor. I denna studie inkluderades patienter som behandlades med högdos ICS och LABA. Syftet med studien var att studera effekten av omalizumab jämfört med placebo i grupper av patienter med förhöjda nivåer av biomarkörer för typ-2 inflammation.

Resultat

I INNOVATE och EXTRA hade patienter som fick omalizumab signifikanta minskningar av det primära effektmåttet exacerbationsfrekvens jämfört med placebo. I EXTRA studien var skillnaden i exacerbationsfrekvens som störst i de tre patientgrupperna med förhöjda nivåer av FeNO, blodeosinofiler och markören serum periostin.

²⁵ FitzGerald, J.M., et al., Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA). *Lancet*, 2016.

²⁶ Bleecker, E.R., et al., Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO). *Lancet*, 2016. 388(10056): p. 2115-2127.

²⁷ Nair, P., et al., Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*, 2017. 376(25): p. 2448-2458.

²⁸ Humbert, M., et al., Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, 2005. 60(3): p. 309-16.

²⁹ Hanaiah, N.A., et al., Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 187(8): p. 804-11.

Tabell 5. Sammanfattning över patientpopulationer i de ingående studierna för patienter som inte står på OCS

Patienturval	Dupilumab	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Omalizumab
Antal patienter	QUEST 1902, DRI 776	DREAM 621, MENSA 576	SIROCCO 1204, CALIMA 1091	Studie I 489, Studie II 464, Studie III 315	INNOVATE 419, EXTRA 850, Ohta 315
Biomarkörnivå för inklusion	Ingen	≥150 B-Eos/μl vid screening eller ≥300 B-Eos/μl föregående år	≥300 B-Eos/μl	≥400 B-Eos/μl vid screening	IgE 30-700 IE/ml
Exacerbationshistorik	≥1 senaste året	≥2 senaste året	≥2 senaste året	≥1 senaste året	≥1 senaste året
Underhållsbehandling	Medelhög till högdos ICS + annat läkemedel	Högdos ICS + annat läkemedel	Medelhög till högdos ICS + annat läkemedel	Medelhög till högdos ICS + annat läkemedel	Högdos ICS + annat läkemedel
Inkludering av patienter på underhållsbeh. av OCS	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
Dosering	200 / 300 mg varannan vecka	100 mg var fjärde vecka	30 mg var åttonde vecka (första doserna var fjärde vecka)	3 mg/kg var fjärde vecka	Beroende på nivå av IgE och kroppsvikt

B-Eos = Blodeosinofiler

Tabell 6. Sammanfattning över patientpopulationer i de ingående OCS reducerande studierna

Patienturval	Dupilumab	Mepolizumab	Benralizumab
Antal patienter	VENTURE	SIRIUS	ZONDA
Biomarkörnivå för inklusion	Ingen	≥150 B-Eos/μl	≥150 B-Eos/μl
Exacerbationshistorik	Ingen	Ingen	≥1 senaste året
Underhållsbehandling	Högdos ICS + annat läkemedel	Högdos ICS + annat läkemedel	Högdos ICS + annat läkemedel

B-Eos = Blodeosinofiler

I tabellerna 5 och 6 presenteras en sammanfattning av populationer i de olika studierna. Inklusionskriterierna för de olika studierna skiljer sig åt bland annat med avseende på baslinjenivåer av biomarkörer, exacerbationshistorik, bakomliggande underhållsbehandling av läkemedel. Dupilumab-studierna hade dock de bredaste inklusionskriterierna, som enligt företaget, täckte in patientpopulationer och utfallsmått som observerades i de flesta jämförande studier. På grund av detta så utfördes parvisa jämförelser enligt Buchermetoden, genom vilka subgrupper till dupilumab-studierna genererades. Tabellerna 7 och 8 nedan beskriver kriterierna som användes.

Tabell 7. Sammanfattning över stratifiering av de pivotala studierna QUEST och DRI12544 för de indirekta jämförelserna mot de ingående studierna för IL-5 hämmare och omalizumab

Subgrupper av dupilumab populationen	Studie	Antal patienter (% av ITT)	ICS/LABA baslinjenivå (ICS dos per dag)	EOS baslinjenivå (celler/ μ l)	IgE/allergener baslinjenivå	Antal tidigare exacerbationer (föregående år)	Ålder
ITT	QUEST	1902 (100%)	Medelhög/hög	Ej begränsad	Ej tillämplig	≥ 1	$\geq 12^a$
	DRI	465 (100%)					
IL5-hämmare							
Mepolizumab	QUEST	[----- -----]	Hög	EOS ≥ 150	Ej tillämplig	≥ 2	≥ 12
	DRI	[----- -----]					
Benralizumab	QUEST	[----- -----]	Medelhög/hög	EOS ≥ 300	Ej tillämplig	≥ 2	≥ 12
	DRI	[----- -----]					
Reslizumab	QUEST	[----- -----]	Medelhög/hög	EOS ≥ 400	Ej tillämplig	≥ 1	≥ 18
	DRI	[----- -----]					
IgE-hämmare							
Omalizumab	QUEST	[----- -----]	Medelhög/hög	Ej begränsad	IgE ^b ≥ 30 IE/ml och minst ett positivt hudtest på perenn allergen	≥ 1	≥ 12
	DRI	[----- -----]					

^a DRI12544 inkluderade patienter ≥ 18 år. ^b Trots försök att anpassa patienter från dupilumab-studierna till omalizumab-studierna, återstod vissa skillnader på grund av olika definitioner i utfallsmått och studiedesign. Allergiska hudtester utfördes inte i dupilumab-försöken, men ett positivt hudtest krävdes för inkludering i omalizumab-studierna. Patienter inkluderades i omalizumab subgruppen om de hade en total IgE-nivå >75 IE/ml eller ≥ 30 IE/ml och minst ett antigenspecifikt IgE för perenn allergen med en nivå $\geq 0,35$ IE / ml.

Tabell 8. Sammanfattning över stratifiering av den pivotala studien VENTURE för de indirekta jämförelserna mot de ingående studierna för mepolizumab (SIRIUS) och benralizumab (ZONDA)

Subgrupper av dupilumab populationen	Studie	N (% av ITT)	ICS/LABA baslinjenivå (dos per dag)	EOS baslinjenivå (celler/ μ l)	Antal tidigare exacerbationer (föregående år)	Ålder
ITT	VENTURE	210 (100%)	Hög	Ej begränsad	Ej begränsad	≥ 12
Mepolizumab	VENTURE	[-----]	Hög	≥ 150	Ej begränsad	≥ 12
Benralizumab	VENTURE	[-----]	Hög	$\geq 300^a$	≥ 1	≥ 18

^a 85 procent av patienter i ZONDA studien hade en EOS ≥ 300 celler/ μ l. ITT = intention to treat

Resultat

De indirekta jämförelserna delades upp baserat på utfallsmått i de ingående studierna. Separata jämförelser gjordes med patienter som stod på underhållsdos OCS och där minskning av OCS-dos var utfallsmått till skillnad från övriga ingående studier. I alla studier har bland annat frekvensen av allvarliga exacerbationer och förbättringar i FEV₁ studerats. Resultaten av jämförelserna med effektmåttet frekvens av allvarliga exacerbationer går in i den hälsoekonomiska analysen. En av osäkerheterna med jämförelserna är att det är få patienter i de ingående patientgrupperna. I synnerhet gäller detta jämförelsen av de OCS reducerande studierna. Företaget har i sin jämförelse poolat doserna, 200 mg och 300 mg för att öka antalet patienter. Företaget anger att det saknas OCS-reducerande studier för Cinquaero och Xolair. En summering av resultat av de indirekta jämförelserna presenteras i tabell 8 och 9.

Tabell 9. Summering av resultat från de indirekta jämförelserna

Jämförelse	Utfallsmått, relativ effekt [95% konfidensintervall]			
	Allvarliga exacerbationer per år (RR)	CFB i FEV1 (liter)		CFB i ACQ-6 vid 52 veckor (MD)
		12 veckor (MD)	24 veckor (MD)	
Mepolizumab				
Dupilumab 200 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 200/300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Benralizumab				
Dupilumab 200 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 200/300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Reslizumab				
Dupilumab 200 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 200/300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Omalizumab				
Dupilumab 200 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dupilumab 200/300 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Teckenförklaring ACQ = Asthma Control Questionnaire, CFB = change from baseline, FEV1 = forced expiratory volume in one second, MD = mean difference, RR = rate ratio, ** = statistiskt signifikans (visas i grönt)

Tabell 10. Summering av resultat från de indirekta jämförelserna med patienter på underhållsbehandling OCS

Jämförelse	Utfallsmått, relativ effekt [95% konfidensintervall]						
	Minskning i OCS dos (OR)			CFB i FEV1 (liter)		CFB i ACQ-6 vid 52 veckor	Allvarliga exacerbationer per år (RR)
	<5mg/dag	≥50%	100%	12 veckor	24 veckor		
Mepolizumab	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Benralizumab	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Teckenförklaring ACQ = Asthma Control Questionnaire, CFB = change from baseline, FEV1 = forced expiratory volume in one second, MD = mean difference, OCS = oral corticosteroid, OR = odds ratio, RR = rate ratio, # ej numeriskt till fördel för dupilumab (visas i rött)

TLV:s diskussion

TLV anser att det är svårt att bedöma rimligheten i den indirekta jämförelsen och att det finns ingående skillnader mellan studierna som bidrar till osäkerhet. TLV bedömer att företagets antaganden om behandlingsskillnad mot ingående biologiska jämförelsealternativ är mycket osäker.

Jämförelsen mot Nucala (mepolizumab)

Data från den indirekta jämförelsen för patienter som står på underhållsbehandling med OCS kunde inte etablera någon statistisk signifikant skillnad, även om det finns en [-----] i effektmått [-----].

Den indirekta jämförelsen visar en statistiskt signifikant skillnad till fördel Dupixent för patienter som inte står på OCS i ett av effektmått, [-----]. Även då [-----]. För den [-----].

TLV bedömer sammantaget jämförbar effekt i jämförelsen mot Nucala.

Jämförelsen mot Xolair (omalizumab)

Data från den indirekta jämförelsen visar [-----].

TLV bedömer sammantaget en effektskillnad till fördel för Dupixent jämfört med Xolair. En bidragande osäkerhet i jämförelsen med Xolair är definitionen av utfallsmåttet allvarliga exacerbationer som skiljer sig åt i de ingående studierna för Xolair jämfört med Dupixent. Företagets hälsoekonomiska modell [-----]. TLV antar således en effektskillnad över ett år och därefter att behandlingarna är effektmässigt jämförbara.

I de ingående studierna för Xolair (INNOVATE och EXTRA) definieras en allvarlig exacerbation som försämringar av astmasymptom som kräver systemisk behandling med kortikosteroider under mer än tre dagar, för patienter på underhållsdosering av OCS krävdes en dosökning av mer än 20 mg per dag (endast i EXTRA studien). För Dupixent definierades en allvarlig exacerbation som en försämringsperiod av astma som leder till systemisk behandling med kortikosteroider under minst tre dagar eller leder till sjukhusinläggning eller akutbesök med systemisk behandling av kortikosteroider.

TLV:s bedömning: Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med stor osäkerhet.

I jämförelsen mot Nucala bedömer TLV utifrån den indirekta jämförelsen att Dupixent har jämförbar effekt. En bidragande osäkerhet är att det är få patienter i de ingående patientgrupperna. I synnerhet gäller detta jämförelsen av de OCS reducerande studierna.

TLV bedömer att Dupixent har en bättre effekt vid jämförelsen mot Xolair. Resultatet är förknippat med stora osäkerheter och TLV antar därför en effektskillnad under ett år, därefter antas jämförbar effekt.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med nedan hälsoekonomiska jämförelser för att studera hur kostnaderna för användning av Dupixent förhåller sig till behandlingens nytta:

1. *Standardbehandling (SOC)+Dupixent* jämfört med *SOC+Nucala*. Företaget har kommit in med separata jämförelser för patienter som står respektive inte står på underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS):
 - a. *SOC+Dupixent (-OCS)* jämfört med *SOC+Nucala (-OCS)* för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS.
 - b. *SOC+Dupixent (+OCS)* jämfört med *SOC+Nucala (+OCS)* vid underhållsbehandling med OCS.
2. *SOC+Dupixent (-OCS)* jämfört med *SOC+Xolair (-OCS)* vid allergisk astma.
3. *SOC+Dupixent (-OCS)* jämfört med *SOC (-OCS)*. Företaget har kommit in med en modell som ska återspegla den godkända indikationen (förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO) och en där patienterna har samtida förhöjda nivåer av EOS och FENO:
 - a. *SOC+Dupixent (-OCS)* jämfört med *SOC (-OCS)* för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS med förhöjda nivåer av EOS (blodeosinofiler) och/eller FeNO (kväveoxid i utandning).
 - b. *SOC+Dupixent (-OCS)* jämfört med *SOC (-OCS)* för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO.

I företagets hälsoekonomiska analys är det som tillägg till ovan även möjligt att inkludera Fassenra som jämförelsealternativ. Företaget har kommit in med jämförelser mot Nucala och Fassenra där patienter står på underhållsbehandling. I samtliga analyser kan dock patienter behandlas med OCS vid behov.

Samtliga patienter i jämförelserna administreras standardbehandling (SOC). SOC definieras i behandlingsstart som optimerad bakgrundsbehandling med inhalerade kortikosteroider (ICS) i kombination med ytterligare läkemedel för underhållsbehandling. För vissa patienter kan behandling med OCS vara aktuellt, antingen vid behov (exempelvis exacerbationer) eller som underhållsbehandling. Astma är en kronisk sjukdom och företaget har därför antagit ett livstidsperspektiv i sin hälsoekonomiska analys. Genomsnittlig startålder i beräkningarna är cirka 50 år. Detta baseras på uppgifter från de kliniska studierna QUEST³⁰ respektive VENTURE³¹.

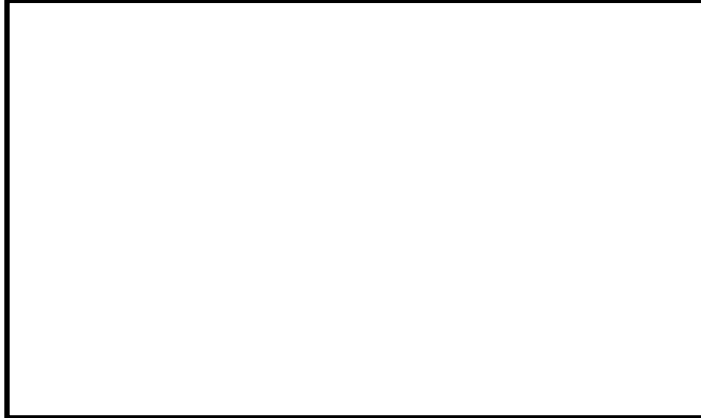
Företagets hälsoekonomiska modell består av fyra hälsotillstånd: [-----]. Den hälsoekonomiska modellen syftar till att återspegla sjukdomens förlopp och hur läkemedelsbehandling kan påverka sjukdomen. En cykel i den hälsoekonomiska analysen motsvarar fyra veckor och under denna period kan patienten antingen stanna i samma hälsostadie eller förflyttas till ett annat. Sannolikhet för hur sjukdomen utvecklas, exempelvis sannolikhet att en patient drabbas av allvarlig exacerbation, beror på behandling och den patientgrupp analysen avser.

³⁰ Castro, M., et al., Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med, 2018. 378(26): p. 2486-2496.

³¹ Rabe, K.F., et al., Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med, 2018. 378(26): p. 2475-2485.

Företaget har i sin ansökan, och i sin dialog med TLV, angett att modellen potentiellt underskattar patientnyttan som följer av behandling med Dupixent för patienter med samsjuklighet (bland annat med atopisk dermatit och kronisk rinosinuit med näspolyper). Dessa aspekter tar inte modellen hänsyn till.

Figur 3: Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s diskussion

Företagets hälsoekonomiska modell är komplex och data från flera olika källor används i modellen. Dessutom är uppföljningstiden i de kliniska studierna begränsad i förhållande till den livstidshorisont som antas i beräkningarna. Det är bland annat därför svårt att bedöma hur väl företagets hälsoekonomiska modell återspeglar sjukdomsförloppet med och utan behandling med Dupixent över hela tidshorisonten.

Enligt den godkända indikationen ska läkemedlet Dupixent administreras för patienter vars astma inte är kontrollerad trots hög dos ICS. TLV har därför svårt att förstå varför företaget i sin modellering inkluderar patienter som vid behandlingsstart inte står på hög dos ICS.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att i den hälsoekonomiska analysen räkna med att alla patienter står på hög dos ICS och detta är i enlighet med godkänd indikation.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten som används i modellen är *astmakontroll* (kontrollerad och okontrollerad) och *exacerbation* (försämringsperiod i lungfunktion). Med uppgifter från indirekta jämförelser justeras modellen så att den även kan ta hänsyn till behandlingseffekten av Nucala respektive Xolair.

Företaget använder huvudsakligen data från den kliniska fas III-studien QUEST för jämförelser när patienter inte står på underhållsbehandling med OCS.

Företaget använder huvudsakligen data från den kliniska fas III-studien VENTURE för jämförelser när patienter står på underhållsbehandling med OCS.

Övergångssannolikheter

Företaget använder data från de kliniska studierna (QUEST och VENTURE) för att ta fram övergångssannolikheter som syftar till att återspeglar patienternas sjukdomsförlopp.

Modellen kan delas in i tre olika faser där olika antaganden görs kring hur sjukdomen utvecklas. Under de första två faserna används data från de kliniska studierna direkt i modellen. Efter

den tid då data finns från kliniska studier antas en förhöjd sannolikhet för allvarlig exacerbation både vid tilläggsbehandling med biologiska läkemedel (så som Nucala, Xolair och Dupixent) samt vid enbart behandling med SOC.

Tabell 11. Data i företagets hälsoekonomiska modell för jämförelse mot annan biologisk behandling för patienter som står på underhållsbehandling med OCS (baserat på studien VENTURE)

Vecka [----]	Vecka [----]	Vecka 24+
Data från VENTURE studien - Resultat från indirekt jämförelse används för att justera för behandlingseffekt för NUCALA	Data från VENTURE studien - Resultat från indirekt jämförelse används för att justera för behandlingseffekt för NUCALA	[---] gånger högre risk för allvarlig exacerbation vid behandling med biologiskt läkemedel jämfört med undervecka [----]

Tabell 12. Data i företagets hälsoekonomiska modell för jämförelse mot annan biologisk behandling för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS (baserat på studien QUEST)

Vecka [----]	Vecka [----]	Vecka 52+
Data från QUEST - NMA resultat används för att justera för behandlingseffekt för Xolair	Data från QUEST studien - NMA resultat används för att justera för behandlingseffekt för NUCALA	[----] gånger högre risk för allvarlig exacerbation vid behandling med biologiskt läkemedel jämfört med undervecka [----] [----] gånger högre risk för allvarlig exacerbation vid enbart BSC

I sitt grundscenario inkluderar företaget antaganden om att en andel av patienterna svarar på behandling och fortsätter behandlas efter 52 veckor (se nedan). Detta görs för jämförelse mot enbart SOC. Företaget antar övergångssannolikheter efter vecka 52 för dessa patienter baserat på utfall för patienter som enligt företagets definition³² svarar på behandling under vecka [-----].

TLV:s diskussion

TLV anser att det är mycket svårt att bedöma rimligheten i företagets modellering av allvarliga exacerbationer på lång sikt. I hälsoekonomiska utvärderingar är det vanligt att studera om utfall från modeller i enlighet med vad som kan förväntas för patienter i klinisk vardag. Företaget har inte lagt fram dokumentation som tydligt kan bekräfta antaganden om antal allvarliga exacerbationer i modellen på lång sikt (som är den effektparameter som har störst påverkan på de hälsoekonomiska resultaten). Företaget har bland annat hänvisat till att patienter i den kliniska studien för Dupixent i [-----] innan studiestart. Därefter har företaget visat att det årliga antalet exacerbationer som modellen prognosticerar under de första fem åren är i enlighet med detta resultat (genomsnittligt antal exacerbationer [-----]).

Företaget antar att efter uppföljningstiden i kliniska studierna ökar risken för allvarliga exacerbationer. Företaget antar att risken ökar mer vid enbart behandling med SOC än vid behandling med biologisk behandling (så som Dupixent och Nucala). Företagets antagande för jämförelsearmen SOC baseras på studiedata för patienter som [-----]. TLV har mycket svårt att förstå rimligheten i företagets antagande. Företaget har i dialog med TLV förklarat, och lagt fram dokumentation som stödjer, att patienter med okontrollerad astma över tid har ökad sannolikhet att drabbas av allvarliga exacerbationer. Företaget antar dock i sin modell redan en effekt av Dupixent och att justera modelleringen ytterligare till fördel för Dupixent kräver robust stöd. TLV ser en osäkerhet kring relativ behandlingseffekt på lång sikt eftersom uppföljningstiden den hälsoekonomiska modellen bygger på är begränsad.

Slutligen är det oklart om de övergångssannolikheter som antas för patienter som vid vecka 52 svarar på behandling i jämförelse mot enbart SOC är rimliga. Detta beror bland annat på att dessa bygger på data från vecka [-----] och inte data efter 52 veckor.

³² Behandlingsrespons definieras som minskad risk för allvarliga exacerbationer för populationen som inte står på underhållsbehandling med OCS.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om effekt av Dupixent på allvarliga exacerbationer på lång sikt är svagt underbyggda. TLV antar att risken för allvarliga exacerbationer ökar lika mycket oavsett om patienter behandlas med biologisk behandling eller inte efter uppföljningstiden (motsvarande [----] gånger högre risk för allvarliga exacerbationer). Även i TLV:s analys antas därmed en fördel vid behandling med Dupixent relativt enbart SOC så länge patienter står på behandling.

Det är även relevant att studera fall då ingen ökad sannolikhet för allvarlig exacerbation antas på lång sikt, det vill säga att effektdata från de kliniska studierna används så länge patienter står på behandling. I den hälsoekonomiska modellen inkluderas nämligen redan en effekt av Dupixent och ytterligare justeringar av effektdata kräver ett robust stöd. I känslighetsanalyser studeras även utfall vid förkortad tidshorisont. TLV anser att det är viktigt att i en samlad bedömning av resultaten även ta hänsyn till dessa faktorer.

Exacerbationer

Företaget antar i sina beräkningar att behandling med Dupixent [-----]. Allvarliga exacerbationer antas medföra både ökade kostnader och försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Ingen skillnad avseende [-----].

De riskkvoter som företaget tagit fram (relativt Dupixent) för relevanta jämförelsealternativ anges i nedanstående tabell. Dessa bygger på uppgifter från den justerade indirekta jämförelse som företaget kommit in med. I [-----].

Tabell 13. Riskkvoter relativt Dupixent för allvarliga exacerbationer.

Behandling	Risk jämfört med Dupixent	
	Medelvärde	95% konfidensintervall
Xolair	[-----]	[-----]
Nucala*	[-----]	[-----]
Fasenra*	[-----]	[-----]
Standardbehandling (SOC)	[-----]	[-----]

*Avser patienter som står på underhållsbehandling med OCS, för patienter som inte står på OCS är riskkvoten enligt företagets indirekta jämförelse [-----] för Nucala och [-----] för Fasenra relativt Dupixent.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är svårt att utifrån nuvarande kunskapsläge och det som framkommit i ärendet dra säkra slutsatser rörande eventuella skillnader mellan Dupixent och Nucala respektive Fasenra (se avsnitt: 2.4 *Klinisk effekt och säkerhet*).

Det kan vara relevant att anta en effektskillnad mot Xolair utifrån vad företaget presenterat (se avsnitt: 2.4 *Klinisk effekt och säkerhet*). TLV anser dock att ett antagande om att denna effektskillnad kvarstår så länge patienter står på behandling är starkt eftersom det är svårt att bedöma om storleken på effektskillnaden är rimlig. Företagets [-----].

TLV antar således en effektskillnad över ett år och därefter att behandlingarna är effektmässigt jämförbara. Det kan vara rimligt att [-----], givet det underlag som tillförts ärendet, men [-----] som [-----] kvarvarande effektskillnad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden om behandlingsskillnad mot ingående biologiska jämförelsealternativ är mycket osäker. Detta diskuteras vidare i avsnitt 2.4 *Klinisk effekt och säkerhet*.

TLV antar jämförbar effekt avseende samtliga effektparametrar i jämförelse mot Nucala.

TLV antar att Dupixent har bättre effekt än Xolair och låter denna effektskillnad kvarstå över ett år.

Grad av astmakontroll

Företaget utgår från data från de kliniska studierna (VENTURE respektive QUEST) för sannolikhet för kontrollerad respektive okontrollerad astma.

Biologiska läkemedel som utgör jämförelsealternativ i företagets analys antas vara förenade med [-----] att patienten drabbas av [-----]. Därför påverkas även sannolikheten för förflyttningar till övriga stadier i analysen för dessa jämförelsealternativ.

Behandlingsrespons

Företagets modell tillåter antagande om att en viss andel svarar på behandling vid olika fördefinierade tidpunkter och dessa patienter antas fortsätta behandling.

I sitt grundscenario för jämförelse mot enbart SOC inkluderar företaget antagande om att en viss andel av patienterna svarar på behandling ([----] procent vecka 52 för patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO) baserat på utfall från den kliniska studien (QUEST).

Antaganden om andel som svarar på behandling för övriga biologiska läkemedel i jämförelsen bygger på [-----]. Företaget har hänvisat till osäkerhet kring förfarings sättet och har därför inte inkluderat antagande om behandlingsrespons efter en viss tid i sin grundanalys för jämförelser mot andra biologiska läkemedel (Xolair, Nucala och Fasenra).

Behandlingsavbrott

Patienter som avbryter behandling antas följa samma sjukdomsförlopp som patienter som inte behandlas med biologiska läkemedel (så som Dupixent). Företagets antaganden om behandlingsavbrott redovisas i nedanstående tabell. Företaget gör samma antagande om behandlingsavbrott för alla biologiska läkemedel.

Tabell 14. Antaganden om behandlingsavbrott i företagets modell per år

	QUEST (SE)	VENTURE (SE)
Behandlingsavbrott	[-----] ([-----])	[-----] ([-----])

Företaget antar som längst att patienter står på biologisk behandling under tio år. Detta är i enlighet med tidigare utvärderingar gjorda av TLV.

Underhållsbehandling med OCS

För jämförelser där patienter står på underhållsbehandling med OCS har företaget gjort antaganden kring hur många som avbryter behandling med OCS och hur många vars dosering understiger fem mg per dag. Företaget har med uppgifter den indirekta jämförelsen inkluderat denna faktor i modellen.

Företaget har bland annat angett att vid OCS-doser under fem mg per dag är risken för biverkningar enligt litteraturen begränsad.

Mortalitet

Företaget antar en förhöjd mortalitetsrisk vid allvarliga exacerbationer. Företaget utgår från uppgifter från studie av [-----]³³ förutom den som antas vid sjukhusinläggning. Studien av [-----] bygger på [-----]. Den mortalitetsrisk

³³ [-----]
-----]

som antas vid sjukhusinläggningar är i enlighet med antaganden i tidigare utvärderingar av TLV enligt företaget (1,45%).

- Dödlighet av exacerbation som kräver sjukhusinläggning: 1,45 %
- [-----]
- [-----]

TLV:s diskussion

TLV anser att det finns en osäkerhet kring antaganden om mortalitet i modellen och denna parameter testas för i känslighetsanalyser. TLV har i tidigare utvärderingar inom området även räknat med en förhöjd mortalitetsrisk.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har antagit olika livskvalitet för patienter med [-----] astma. Företaget har tagit fram så kallade nyttovikter för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet i analysen. I sitt grundscenario har företaget utgått från nyttovikter som tagits fram med den kliniska studien QUEST. Livskvalitet uppskattades med instrumentet EQ-5D³⁴ som studerar livskvalitet över fem olika dimensioner. Med brittiska tariffer från Dolan et al³⁵ har företaget omvandlat svaren från EQ-5D till nyttovikter som kan användas i analysen.

Tabell 15. Nyttovikter i företagets hälsoekonomiska modell. SE=Standardfel.

Tariff	Hälsostadie	[-----]		[-----]		[-----]	
		Genomsnitt	SE	Genomsnitt	SE	Genomsnitt	SE
Dolan ³⁵	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Burström ³⁶	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

I företagets modell går det även att anta livskvalitetsvikter från en studie av Lloyd et al³⁷. Företaget har hänvisat till att data från denna studie även använts i andra utvärderingar inom området.

Företaget antar en försämrad livskvalitet vid exacerbation. Detta bygger på uppgifter för hela populationen i den kliniska studien QUEST och redovisas i nedanstående tabell.

Tabell 16. Livskvalitetsminskning i företagets hälsoekonomiska modell vid exacerbation ([-----]). SE=Standardfel.

Exacerbation	[-----]	Livskvalitetsminskning (jämfört med [-----])			
		Dolan et al		Burström et al	
		Genomsnitt	SE	Genomsnitt	SE
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Allvarlig exacerbation	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Företaget gör även antaganden om hur länge en exacerbation pågår baserat på data från kliniska studier för Dupixent. Företaget har hänvisat till att skillnaden i duration för samtliga allvarliga exacerbationer [-----].

³⁴ Livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-3L har använts som består av fem områden och frågor med tre nivåer (svarsalternativ). Frågorna rör rörlighet, hygien, förmåga att utföra huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet.

³⁵ Dolan, P., Modeling Valuations for EuroQol Health States. 1997.

³⁶ Burström, K., et al., Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. Qual Life Res, 2014. 23(2): p. 431-42.

³⁷ Lloyd, A., D. Price, and R. Brown, The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Prim Care Respir J, 2007. 16(1): p. 22-7.

Företaget har därutöver åldersjusterat patienternas livskvalitet. Detta baserat på uppgifter från en svensk studie av Burström et al³⁸.

TLV:s diskussion

Flera nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen är höga och för vissa hälsostadier högre än vad som uppskattats för den generella populationen i tidigare studier, vilket även företaget angett i sin dialog med TLV. Det är inte ovanligt med höga nyttovikter inom området.

Företaget har i dialog med TLV förklarat att skillnaden i hur länge en allvarlig exacerbation pågår var [-----] sett till samtliga allvarliga exacerbationer (p-värde [----]). [-----] (p-värde [-----] får båda). Skillnaden var [-----] avseende duration av [-----]. Företaget har angett att biologiska läkemedel mildrar svårighetsgraden av exacerbationer. TLV har svårt att granska rimligheten i detta antagande i detalj som dessutom har en liten påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. TLV:s kliniska expert har bedömt att duration av exacerbation kan förbättras av biologisk läkemedelsbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är relevant att studera olika antaganden kring nyttovikter i känslighetsanalyser.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Med ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Dupixent till cirka 147 000 kronor per år, motsvarande 11 260 kronor per månad. Läkemedelskostnaden för Dupixent är i nivå med eller högre än läkemedelskostnaden för övriga ingående jämförelsealternativ.

Med fastställt AUP uppgår läkemedelskostnaden per år för Nucala till cirka 127 200 kronor per år, motsvarande 10 600 kronor per månad.

Med företagets antagande om läkemedelsförbrukning för Xolair uppgår läkemedelskostnaden till cirka [-----] kronor per år (fastställt AUP), motsvarande cirka [-----] kronor per månad.

Dupixent och Fasentra har en dosering som skiljer sig åt det första behandlingsåret jämfört med andra.

Tabell 17. Läkemedelskostnader och dosering i företagets grundscenario.

Läkemedel	Dosering	Läkemedelskostnad per månad efter år 1 (år 1)	Läkemedelskostnad per år efter år 1 (år 1)
Dupixent	Initialt två doser 200/300 mg och därefter en dos varannan vecka	11 264 kr (11 699 kr)	146 938 kr (152 570 kr)
Nucala	100 mg var fjärde vecka	10 604 kr	127 243 kr
Fasentra	30 mg var fjärde vecka de första tre doserna och därefter var åttonde vecka	11 157 kr (12 624 kr)	133 889 kr (164 681 kr)
Xolair	Baserat på dosschema och data över andel patienter i QUEST	[-----]	[-----]

³⁸ Burström, K., M. Johannesson, and F. Diderichsen, Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. Health Policy, 2001. 55(1): p. 51-69.

Företaget inkluderar även kostnad i modellen för standardbehandling (SOC). Alla biologiska behandlingar administreras som tillägg till standardbehandling. I modellen inkluderas standardbehandling med ICS, LABA, LTRA, LAMA, Teofyllin, SABA samt OCS³⁹. Läkemedelskostnader från svenska prislistor används i analysen⁴⁰.

Företagets uppskattning av läkemedelskostnad för Xolair

Enligt produktresumén för Xolair baseras dosering av läkemedlet på IgE⁴¹ (IE /ml) nivå uppmätt före behandlingsstart och kroppsvikt.

Företaget har tagit fram tabeller baserat på uppgifter från produktresumén för Xolair som visar dosering (i mg) baserat på kroppsvikt och utgångsvärde för IgE. Därefter har företaget översatt respektive dos i tabellen med en läkemedelskostnad. Med data från studien QUEST har företaget hämtat uppgifter kring andel patienter uppdelat på kroppsvikt och utgångsvärde för IgE. Med dessa uppgifter har företaget uppskattat genomsnittlig kostnad per patient vid behandling med Xolair och även antal läkemedelsadministrationer.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnaden för Xolair förefaller hög i företagets beräkningar. TLV har i tidigare underlag för Cinquaero (dnr 666/2017) antagit en läkemedelskostnad på cirka 8 900 kronor per fyra veckor baserat på uppgifter från studien INNOVATE. Anledningen till osäkerheterna är att Xolair (till skillnad från övriga jämförelsealternativ) doseras baserat på kroppsvikt och nivåer av IgE. I olika studier skiljer sig dosering av Xolair. TLV har mot bakgrund av detta hämtat in data från Socialstyrelsens läkemedelsregister gällande dosering av Xolair. För samtliga patienter med allergisk astma uppskattas en genomsnittsdosering per fyraveckorsperiod på cirka 411 mg per fyra veckor baserat på underlag från Socialstyrelsen. Företaget har delgetts dessa uppgifter och har hänvisat till flera osäkerheter kring dataunderlaget. Företaget har bland annat även hänvisat till att studien INNOVATE ser till en blandad population som inte helt överensstämmer med populationen som ingår i företagets indikation. I uppföljningsstudien EXTRA var dosering av Xolair liknande det som sågs i INNOVATE för subgrupper med förhöjda nivåer av FeNO ($\geq 19,5$ ppb) respektive blodeosinofiler (≥ 260 celler/ μ l).

TLV anser att det är mycket svårt att bedöma rimligheten i att utgå från data från Socialstyrelsens läkemedelsregister, bland annat då patienter som administreras Xolair i slutenvård exkluderas. Det kan dock vara rimligt att anta en högre dosering än 363 mg per fyra veckor utifrån det underlag som företaget har presenterat. Företaget har även i sin dialog med TLV angett att modellen inte tar hänsyn till [-----].

Vidare har TLV inte granskat företagets antaganden om dosering och kostnad av standardbehandling i detalj (gäller även behovsdosering av OCS). Denna kostnad faller på båda behandlingsarmarna och olika antaganden om kostnad för dessa har en liten påverkan på de hälsoekonomiska resultaten i detta specifika ärende.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en stor risk för att företaget överskattar kostnaden för Xolair i sina beräkningar. TLV antar dosering av Xolair som varierar mellan 363 mg per patient och [----] mg per patient. Känslighetsanalyser utgår från ett antagande om dosering på motsvarande 400 mg per patient. TLV kan inte, utifrån nuvarande kunskapsläge, mer precist bedöma vad som är rimligt att anta rörande dosering för Xolair.

TLV bedömer även att underlaget företaget presenterat under utredningen och data tyder från Socialstyrelsens läkemedelsregister kan tyda på att genomsnittspatienten administreras mer än 363 mg Xolair per fyra veckor. Det är dock mycket svårt att bekräfta ett sådant antagande

³⁹ ICS=Inhalerade kortikosteroider, LABA= långtidsverkande beta-2-agonist, LTRA= leukotrienantagonister, LAMA=långtidsverkande muskarinantagonist, SABA=snabbverkande beta-2-agonister, OCS=Orala kortikosteroider

⁴⁰ Uppgifter från TLV:s prisdatabas 2019.

⁴¹ IgE = Immunoglobulin E

varför resultaten bör tolkas med försiktighet och att hela spannet av tänkbara doseringar bör vägas in i en samlad bedömning.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resultaten i företagets grundscenario drivs i hög grad av kostnad för subkutan administrering av vårdpersonal. Företaget antar i sina beräkningar att kostnader för subkutan administrering inte tillkommer vid behandling med Dupixent som kan administreras av patienten själv. Företaget inkluderar i sina beräkningar även kostnad för [-----] och kostnad för att patienten ska lära sig administrera Dupixent själv.

Nedanstående tabell visar kostnad per administrering för Dupixent och övriga ingående biologiska läkemedel i denna utvärdering enligt företagets antaganden. Företaget antar i sina beräkningar att Nucala i samtliga fall administreras av vårdpersonal. Beredningsform för självadministrering av Nucala fanns inte tillgänglig när ansökan skickades till TLV för Dupixent. Företaget antar kostnad per administrering av biologiskt läkemedel på 1 745 kronor baserat på svensk prislista⁴². Företaget räknar även med att patienter som administreras Nucala, Fasenra respektive Xolair under de [-----]. Detta beror på att biverkningar har förekommit i samband med administrering av dessa läkemedel.

Tabell 18. Behandlingskostnad (enbart för läkemedel och administrering av vårdpersonal) efter år 1 för Dupixent, Nucala, Xolair och Fasenra (avrundat till närmaste heltal och allt angivet i AUP)

	Dupixent	Nucala	Xolair	Fasenra
Läkemedelskostnad per fyra veckor (från år 1)	11 254 kr	9 754 kr	8 935 – [-----]	10 264 kr
Andel självadministrering	100%	0 %	50%	0%
Behandlingskostnad (läke- medel+administrering) per fyra veckor (från år 1)	11 254 kr	11 499 kr*	[-----] – [-----] --]**	11 137 kr***

*Administrationskostnad 1 745 kr antas.**Administrationskostnad på [-----] kr antas (=1 745*0,5*[---]). ***Doserar var fjärde vecka de första tre doserna och därefter var åttonde vecka. Administrationskostnaden per fyra veckor blir 872,50 kr (=1745*0,5)

Nedanstående tabeller visar resursförbrukning i företagets hälsoekonomiska modell som beror på vilket hälsostadie patienten befinner sig i. Företaget har bland annat hänvisat till nationella behandlingsriktlinjer⁴³ som stöd för sina antaganden om vårdbesök.

Tabell 19: Vårdbehov hos patienter vid kontrollerad och okontrollerad astma i företagets hälsoekonomiska analys

Besök	[-----]	[-----]
Lungläkare, besök per år	[---]	[---]
Sjukskötare, besök per år	[---]	[---]
Lungfunktion test, per år	[---]	[---]

Tabell 20: Vårdbehov hos patienter vid allvarliga exacerbationer (uppdelat på typ av exacerbation) i företagets hälsoekonomiska analys

Besök	Allvarlig exacerbation		
	[-----]	[-----]	[-----]
Lungläkare, besök per episod	[---]	[---]	[---]
Lung funktion test, per episod	[---]	[---]	[---]
Psykolog, besök per episod	[---]	[---]	[---]
Sjukskötare, återbesök per episod	[---]	[---]	[---]
Lungläkare, uppföljningsbesök	[---]	[---]	[---]
OCS	[---]	[---]	[---]
Ambulans	[---]	[---]	[---]
Akutmottagning, besök	[---]	[---]	[---]
Sjukhusinläggning	[---]	[---]	[---]

[-----]

⁴² Södra sjukvårdsregionen, Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2019. 2019.

⁴³ Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. 2018.

Den hälsoekonomiska modellen inkluderar kostnad för hantering av biverkningar kopplade till användning av OCS. Företaget har utgått från uppgifter från en stor retrospektiv studie från Storbritannien⁴⁴ för sina antaganden om vilka oönskade händelser som inkluderas i analysen.

TLV:s diskussion

Det spelar stor roll vilka antaganden som görs angående hur stor andel av patienter som får de olika läkemedlen administrerade av vårdpersonal.

Det finns en ny beredningsform av Nucala inom läkemedelsförmånerna som kan administreras av patienterna själva (beslut gäller från 25 oktober 2019, dnr. 1983/2019). Utifrån detta är det inte rimligt att, som företaget gjort i sitt grundscenario, anta att alla patienter får Nucala administrerat av vårdpersonal. Beredningsformen är dock ny och det är således svårt att bedöma vilka antaganden kring administrering av vårdpersonal som är rimliga att göra. TLV:s kliniska expert har i sin dialog med TLV bedömt att det kan vara rimligt att anta att en större andel av patienterna kommer administrera Dupixent själva jämfört med Nucala. TLV:s kliniska expert har även förklarat att eventuella uppskattningar av andel självadministreringar av Nucala i framtiden är mycket svåra att göra. Företaget har i sin dialog med TLV även angett att de inte känner till några patienter som fått behandling med Dupixent administrerat av vårdpersonal. I den kliniska nyttovärderingen från Region Stockholm framgår att för vissa patienter/vårdgivare kan det vara mer krävande att administrera Dupixent eftersom läkemedlet administreras oftare än både Nucala och Fasenna.

För patienter som behandlas med Xolair finns en ökad risk för biverkningar, så som anafylaxi och anafylaktisk chock, vilka kan uppträda vid behandling även efter en lång tids användning. I kliniska studier inträffade majoriteten av anafylaktiska reaktioner i samband med de första tre doserna av Xolair. Enligt produktresumén måste därför de tre första doserna administreras av sjukvårdspersonal. Anamnes på anafylaxi, som inte relateras till omalizumab (Xolair), kan vara en riskfaktor i samband med Xolair-behandling. Hos patienter med anamnes på anafylaxi måste därför Xolair administreras av sjukvårdspersonal⁴⁵. TLV anser således att det kan vara rimligt att anta 50 procent självadministrering för Xolair. TLV:s kliniska expert anser det svårt att uppskatta graden av självadministrering men bedömer 50 procent som rimligt antagande.

Företagets antagande om [-----] bedöms i detta fall ha en liten påverkan på resultaten.

Företagets antagande om kostnad per administrering när den sker av vårdpersonal förefaller hög, 1 745 kronor. Företaget har i sin dialog med TLV hänvisat till kostnad i tidigare utvärdering av TLV (Cinquaero, dnr. 666/2016) och har bland annat hänvisat till prislistor där kostnaden för administrering överstiger 1 745 kronor. Inga av enhetskostnaderna företaget hänvisar till avser dock subkutan administrering av biologiskt läkemedel vid astma. TLV:s kliniska expert har uppskattat att ett administreringsbesök av Nucala tar cirka 15 minuter. Företaget har i sin tur hänvisat till dialog med två kliniker kring den tidsåtgång en subkutan administrering innebär och dessa anges nedan:

- Sekreterartid: 20 minuter (kallelse, journalskrivning och registrering)
- Sjukskötersketid: 30 minuter (injektion)
- Kliniktid: 30 minuter (patienten sitter kvar efter injektion)

I tillägg till ovan anger företaget att det tar ytterligare ungefär tre timmar för patienten att ta sig till och från mottagning. TLV har utifrån informationen som finns i ärendet svårt att bedöma om den kostnad företaget använt återspeglar den faktiska resursåtgången inom vården.

⁴⁴ Bloechliger, M., et al., Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res*, 2018. 19(1): p. 75.

⁴⁵ Produktresumé för Xolair.

Övriga antaganden om resursåtgång och enhetskostnader kopplade till dessa är svåra att bekräfta. TLV:s kliniska expert kunde inte heller bedöma rimligheten i företagets antaganden om resursåtgång, trots att företaget hänvisat till bland annat nationella behandlingsrekommendationer. TLV anser därför att det är relevant att justera dessa antaganden och har inte inkluderat psykologbesök i sina beräkningar.

Utöver detta är den definition som antas för allvarlig exacerbation i den hälsoekonomiska modellen (minst tre dagar med OCS) enligt utlåtande från klinisk expert eventuellt inte i linje med hur svenska patienter behandlas. TLV:s kliniska expert har angett att OCS-behandling är vanligt förekommande i Sverige. TLV anser att det finns en osäkerhet kring denna parameter. Företaget har i sin kommunikation med TLV bland annat angett att det finns en konsensus internationellt kring att tre dagar med OCS är en allvarlig exacerbation och att nyttovikterna i den [-----] baseras på företagets definition av allvarliga exacerbationer.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden om andel som får Nucala administrerat av vårdpersonal, 100 procent, är högre än vad som är realistiskt. Både Nucala och Dupixent finns tillgängliga i samma beredningsform. TLV antar därför samma grad av självadministrering för både Nucala och Dupixent (samtliga patienter antas själva administrera Nucala respektive Dupixent).

TLV bedömer även att det är rimligt att exkludera kostnad för psykologbesök från beräkningarna.

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar indirekta kostnader för arbetsfrånvaro på motsvarande [---] timmar per vårdbesök. Därutöver inkluderar företaget även antaganden om arbetsfrånvaro vid allvarlig exacerbation. Företaget antar cirka [---] dagars arbetsfrånvaro vid allvarlig exacerbation som kräver besök hos vårdmottagning, [----] dagar vid allvarlig exacerbation som kräver besök hos akutmottagning och cirka [----] dagar vid allvarlig exacerbation som kräver sjukhusinläggning.

Företaget utgår från en genomsnittslön på 30 000 kronor i sina beräkningar. Indirekta kostnader för arbetsfrånvaro inkluderas inte efter 65 års ålder.

TLV:s diskussion

Indirekta kostnader har en mindre påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. TLV presenterar resultat som inkluderar indirekta kostnader i känslighetsanalyser.

4 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Överläggningarna har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Dupixent minskar. Enligt sidoöverenskommelsen ska företaget ersätta landstingen med en del av läkemedelskostnaden för Dupixent. Underlag till sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen gör TLV följande uppskattningar:

- Kostnaden för användning av Dupixent understiger kostnaden för användning av Nucala.
- Dupixent är förenat med lägre kostnader och högre behandlingsnytta jämfört med Xolair.
- För Dupixent i jämförelse med enbart standardbehandling (SOC) vid samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO uppskattas kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 390 000 kronor med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen (utan indirekta kostnader).
 - För Dupixent i jämförelse med enbart standardbehandling (SOC) vid förhöjd EOS och/eller FeNO uppskattas kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 570 000 kronor (utan indirekta kostnader). Med hänsyn tagen till osäkerheter i beräkningarna och resultat från TLV:s känslighetsanalyser kan kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan bli betydligt högre för hela patientgruppen även med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets hälsoekonomiska analys. Dessa delas in i om jämförelsen görs mot biologisk behandling eller enbart SOC.

Antaganden som är gemensamma för samtliga jämförelser

- Antaganden om behandlingsavbrott kommer från kliniska studier för Dupixent
- Företaget antar att en subkutan administrering kostar 1 745 kronor per gång.
- Duration av exacerbationer baseras på uppgifter från den kliniska studien QUEST
- Kvarvarande effekt antas så länge patienter står på biologisk behandling (baserat på uppgifter från VENTURE och QUEST). Detta innebär att en kvarvarande effekt baserat på utfall från studier som är 52 respektive 24 veckor.

Jämförelse mot biologisk behandling som tillägg till SOC

- Resultat från en indirekt justerad jämförelse ligger till grund för antaganden om behandlingseffekt för biologiska läkemedel (Nucala, Xolair och Fasenra). Företaget antar att Dupixent har en bättre effekt än Nucala, Xolair och Fasenra.
- Ökad risk att en patient drabbas av allvarlig exacerbation antas efter uppföljningstiden ([---] gånger högre vid enbart standardbehandling och [---] gånger högre vid biologisk behandling) efter 52 veckor. Detta innebär ett antagande om att den relativa effekten av Dupixent ökar efter 1 år.
- Dosering av Xolair på motsvarande [----] mg per fyra veckor antas.

Jämförelse mot enbart SOC

- Data från den kliniska studien (52 veckor) ligger till grund för antaganden om hur sjukdomen utvecklas över tid.

- Företaget antar att en andel av patienterna som behandlas med Dupixent svarar på behandling (baserat på utfall från klinisk studie). Dessa patienter fortsätter behandlas med Dupixent. Modellen inkluderar även antaganden om hur stor andel som årligen avbryter behandling med biologiska läkemedel.
- I modellen som inkluderar hela läkemedlets indikation inkluderas enbart patienter som står på hög dos ICS.

Dessa antaganden och övriga viktiga antaganden beskrivs mer i avsnitt 3. *Hälsoekonomi*. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent om inget annat står angivet.

4.1.2 Resultatet i företagens grundscenario

Enligt företagens resultat är Dupixent förknippat med [-----]

Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor med indirekta kostnader i jämförelse mot enbart SOC för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO. För hela patientgruppen uppskattar företaget en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor med indirekta kostnader.

4.1.3 Företagens resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala

Nedanstående tabeller presenterar företagens grundscenario för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala. Resultaten presenteras separat för patienter som står respektive inte står på underhållsbehandling med OCS. I företagens samtliga jämförelser är Dupixent [-----].

Skillnaden från TLV:s resultat beror i hög grad på att TLV gör andra antaganden än företaget kring andel som själva administrerar Nucala och Dupixent. TLV antar dessutom ingen skillnad i effekt mellan behandlingarna.

Tabell 21. SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC+Nucala (-OCS) för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS.

	SOC+Dupixent-OCS	SOC+Nucala-OCS	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			[-----] ⁴⁶
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

Tabell 22. SOC+Dupixent (+OCS) jämfört med SOC+Nucala (+OCS) för patienter som står på underhållsbehandling med OCS.

	SOC+Dupixent+OCS	SOC+Nucala+OCS	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]

⁴⁶ [-----]

Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader	[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader	[-----]

4.1.4 Företagets resultat för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC+Xolair (- OCS) vid allergisk astma och samtida förhöjda värden av FENO och EOS.

Nedanstående tabeller presenterar företagets grundscenario för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair. I företagets samtliga jämförelser [-----].

Skillnaden från TLV:s resultat beror i hög grad på att TLV varierar antaganden om läkemedelskostnad för Xolair och att TLV enbart antar en effektskillnad under det första behandlingsåret.

Tabell 23. SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair för patienter med allergisk astma.

	SOC+Dupixent-OCS	SOC+Xolair-OCS	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

4.1.5 Företagets resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC

För patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO uppskattar företaget kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka [-----] kronor med indirekta kostnader och [-----] kronor utan indirekta kostnader jämfört med enbart SOC.

Under utredningen har företaget även kommit in med underlag för jämförelse mot enbart SOC i enlighet med patientgrupp i den godkända indikation (förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO). För denna patientgrupp uppskattar företaget kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor med indirekta kostnader och [-----] kronor utan indirekta kostnader.

Tabell 24. SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (-OCS) med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

Tabell 25. SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (-OCS) patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]

Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer sig från företagets anges nedan. Dessa diskuteras löpande i avsnitt 3. *Hälsoekonomi*.

- Jämförbar effekt mellan Dupixent och Nucala samt i känslighetsanalys mot Fasenra.
- Lika stor andel antas administrera Nucala och Dupixent själva, motsvarande 100 procent. Hälften av patienterna som behandlas med Xolair antas administrera läkemedlet själva. Vid självadministrering tillkommer kostnad för att patienten ska lära sig administrera läkemedlet själv.
- Dupixent antas bara ge en bättre behandlingseffekt under det första året av behandling jämfört med Xolair. Dosering av Xolair varierar från 363 mg till [----] mg per fyra veckor. Känslighetsanalyser utgår från en dosering på 400 mg per fyra veckor.
- Inga psykologbesök inkluderas.
- Behandlingseffekt baseras på utfall från de kliniska studierna. Efter uppföljningstiden antas en förhöjd risk för allvarlig exacerbationer, både vid biologisk behandling och utan biologisk behandling. Denna förhöjda risk är lika stor oavsett om patienterna behandlas med Dupixent eller inte (riskkvot [---] för båda behandlingsarmarna).
- Patienter står på hög dos ICS.
- Indirekta kostnader inkluderas i känslighetsanalyser för jämförelse mot enbart standardbehandling.

Kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent om inget annat står angivet.

4.2.2 TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala

SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala utan sidoöverenskommelse

TLV:s grundscenario visar att kostnaden för användning av [-----] av Nucala oavsett om patienter står eller inte står på underhållsbehandling med OCS. Det som driver resultaten i TLV:s resultat är antaganden om andel som själva administrerar Nucala och att TLV antar att behandlingarna är effektmässigt jämförbara.

Tabell 26. TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala för patienter som står på underhållsbehandling med OCS utan sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Nucala	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[----]	[----]	0
QALYs	[----]	[----]	0
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----] ----- -----]

Tabell 27. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC+Nucala (-OCS) för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS utan sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Nucala	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	0
QALYs	[---]	[---]	0
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----] ----- -----]

Nedanstående tabell visar känslighetsanalyser för jämförelse mot Nucala uppdelat på om patienter står eller inte står på underhållsbehandling med OCS. Kostnaden för användning av [-----].

Tabell 28. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (grundscenariot)			+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
På OCS	Jämförelsealternativ (Nucala)	Fasenra*	[-----]	[-]	[-----] ----- -----]
	Andel självadministrering (100% Dupixent, 100% Nucala)	Dupixent: 100% Nucala: 75 %	[-----]	[-]	[-----] ----- -----]
		Dupixent: 90 % Nucala: 75 %	[-----]	[-]	[-----]
Inte på OCS	Jämförelsealternativ (Nucala)	Fasenra*	[-----]	[-]	[-----] ----- -----]
	Andel självadministrering (100% Dupixent, 100% Nucala)	Dupixent: 100% Nucala: 75 %	[-----]	[-]	[-----] ----- -----]
		Dupixent: 90 % Nucala: 75 %	[-----]	[-]	[-----]

*Med antagande om att 100 procent av patienterna själva administrera Fasentra.

SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala med sidoöverenskommelse

TLV:s grundscenariot visar att kostnaden för användning av Dupixent understiger kostnaden för användning av Nucala med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen. I analysen antas [-----], men även om dessa [-----] är kostnaden för användning av Dupixent lägre än kostnaden för användning av Nucala.

Tabell 29. TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala för patienter som står på underhållsbehandling med OCS med sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Nucala	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	0
QALYs	[---]	[---]	0
Kostnad per vunnet QALY			Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Nucala

Tabell 30. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC+Nucala (-OCS) för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS med sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Nucala	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	0
QALYs	[---]	[---]	0
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Nucala

Nedanstående tabell visar känslighetsanalyser för jämförelse mot Nucala uppdelat på om patienter står eller inte står på underhållsbehandling med OCS. Kostnaden för användning av Dupixent är lägre än kostnaden för användning av Nucala i samtliga fall.

Tabell 31. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala med sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (grundscenariot)			+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
På OCS	Jämförelsealternativ (Nucala)	Fasenra*	[-----]	0	Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Fasenra
	Andel självadministrering (100% Dupixent, 100% Nucala)	Dupixent: 100% Nucala: 75 %	[-----]	0	Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Nucala
		Dupixent: 90 % Nucala: 75 %	[-----]	0	Samma som ovan
Inte på OCS	Jämförelsealternativ (Nucala)	Fasenra*	[-----]	0	Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Fasenra
	Andel självadministrering (100% Dupixent, 100% Nucala)	Dupixent: 100% Nucala: 75 %	[-----]	0	Dupixent ger samma hälsovinst men kostar mindre än Nucala
		Dupixent: 90 % Nucala: 75 %	[-----]	0	Samma som ovan

*Med antagande om att 100 procent av patienterna själva administrera Fasenra.

4.2.3 TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair

TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair utan sidoöverenskommelse

TLV presenterar sitt grundscenariot över ett spann från att Dupixent är förenat med lägre kostnader och högre nytta till en mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Dessa mycket stora skillnader beror på att TLV antar en betydligt mindre effektskillnad än företaget och att läkemedelskostnaden varierar i TLV:s grundscenariot (363 till [---] mg per fyra veckor).

Tabell 32. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC+Xolair (-OCS) för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS utan indirekta kostnader utan sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Xolair	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt (undre spann dosering Xolair)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	0,02
QALYs	[---]	[---]	0,02
Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på 400 mg/fyra veckor			[-----]

Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på [----] mg/fyra veckor	[-----]
Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på 363 mg/fyra veckor	[-----]

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är känsliga för olika antaganden om kostnad för Xolair och att denna faktor i hög grad driver resultaten i kombination med antaganden om effektskillnad mellan Dupixent och Xolair.

Tabell 33. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (cirka [--] år)	20 år	[-----]	[----]	[-----]
Relativ behandlingseffekt (ett års skillnad till fördel Dupixent)	Skillnad så länge patienter står på behandling	[-----]	[----]	[-----]
Livskvalitet beroende [-----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[----]	[-----]
	Burström et al	[-----]	[----]	[-----]
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [--] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[----]	[-----]
Självadministrering Xolair (50%)	75%	[-----]	[----]	[-----]
	100%	[-----]	[----]	[-----]
Dosering Xolair	363 mg/fyra veckor	[-----]	[----]	[-----]
	[----] mg/fyra veckor	[-----]	[----]	[-----]

TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair med sidoöverenskommelse

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen understiger kostnaden för användning av Dupixent kostnad för användning av Xolair enligt TLV:s resultat.

Tabell 34. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC+Xolair (-OCS) för patienter som inte står på underhållsbehandling med OCS utan indirekta kostnader med sidoöverenskommelse

	SOC+Dupixent	SOC+Xolair	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt (undre spann dosering Xolair)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[----]	[----]	0,02
QALYs	[----]	[----]	0,02
Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på 400 mg/fyra veckor			Dupixent dominant
Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på [----] mg/fyra veckor			Dupixent dominant
Kostnad per vunnet QALY vid dosering av Xolair på 363 mg/fyra veckor			Dupixent dominant

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är känsliga för olika antaganden om kostnad för Xolair och att denna faktor i hög grad driver resultaten i kombination med antaganden om effektskillnad mellan Dupixent och Xolair.

Tabell 35. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair med sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (cirka 50 år)	20 år	[-----]	[----]	Dupixent dominant
Relativ behandlingseffekt (ett års skillnad till fördel Dupixent)	Skillnad så länge patienter står på behandling	[-----]	[----]	Dupixent dominant
Livskvalitet beroende [-----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[----]	Dupixent dominant
	Burström et al	[-----]	[----]	Dupixent dominant
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [----] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[----]	Dupixent dominant

Självadministrering Xolair (50%)	75%	[-----]	[----]	Dupixent dominant
	100%	[-----]	[----]	Dupixent dominant
Dosering Xolair	363 mg/fyra veckor	[-----]	[----]	Dupixent dominant
	[--] mg/fyra veckor	[-----]	[----]	Dupixent dominant

4.2.4 TLV:s resultat för SOC+Dupixent jämfört med SOC

SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) utan sidoöverenskommelse

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Dupixent jämfört med enbart SOC till cirka [-----] kronor.

TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan bli betydligt högre än så. Utan förhöjd risk för allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden överstiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår [-----] kronor. Vid en samtida förkortad tidshorisont till cirka 30 år skulle kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår [-----]. Dessa scenarier kan delvis tänkas hantera vissa osäkerheter i den hälsoekonomiska modelleringen.

Tabell 36. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (-OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO utan sidoöverenskommelse.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[----]	[----]	0,94
QALYs	[----]	[----]	0,89
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

Tabell 37. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO utan sidoöverenskommelse.

Känslighetsanalyser (grundscenarion)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Indirekta kostnader (inte inkluderade)	Inkluderade	[-----]	[----]	[-----]
Tidshorisont (cirka 50 år)	40 år	[-----]	[----]	[-----]
	30 år	[-----]	[----]	[-----]
	20 år	[-----]	[----]	[-----]
Livskvalitet beroende [-----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[----]	[-----]
	Burström et al	[-----]	[----]	[-----]
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [---] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[----]	[-----]
	[--]	[-----]	[----]	[-----]
Behandlingsrespons efter 52 veckor (inkluderas)	Inkluderas ej	[-----]	[----]	[-----]
Självadministrering Dupixent (90%)	100%	[-----]	[----]	[-----]
Mortalitetsrisk (samma som företaget)	Bulow et al [-----]	[-----]	[----]	[-----]
	-50%	[-----]	[----]	[-----]
	+50%	[-----]	[----]	[-----]
Vårdkostnader kopplat till hälsostadier	-25 %	[-----]	[----]	[-----]
Självadministrering Dupixent (0%)	10%	[-----]	[----]	[-----]

SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) med sidoöverenskommelse

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 570 000 kronor utan indirekta kostnader. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan bli högre än så. Utan förhöjd risk för allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden överstiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 760 000 kronor. Vid exempelvis en samtida förkortad tidshorisont till cirka 30 år skulle kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår stiga ytterligare. Dessa scenarier kan delvis tänkas hantera vissa osäkerheter i den hälsoekonomiska modelleringen.

Tabell 38. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO med sidoöverenskommelse.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	0,94
QALYs	[---]	[---]	0,89
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			573 520 kr

Tabell 39. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO med sidoöverenskommelse.

Känslighetsanalyser (grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Indirekta kostnader (inte inkluderade)	Inkluderade	[-----]	[---]	542 731 kr
Tidshorisont (cirka 50 år)	40 år	[-----]	[---]	577 716 kr
	30 år	[-----]	[---]	602 298 kr
	20 år	[-----]	[---]	689 171 kr
Livskvalitet beroende [-----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[---]	538 010 kr
	Burström et al	[-----]	[---]	578 409 kr
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [---] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[---]	768 842 kr
	[---]	[-----]	[---]	702 740 kr
Behandlingsrespons efter 52 veckor (inkluderas)	Inkluderas ej	[-----]	[---]	854 592 kr
Självadministrering Dupixent (90%)	100%	[-----]	[---]	600 276 kr
Mortalitetsrisk (samma som företaget)	Bulow et al [-----]	[-----]	[---]	635 190 kr
	-50%	[-----]	[---]	813 287 kr
	+50%	[-----]	[---]	467 360 kr
Vårdkostnader kopplat till hälsostadier	-25 %	[-----]	[---]	603 235 kr
Självadministrering Dupixent (0%)	10%	[-----]	[---]	600 276 kr

SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO utan sidoöverenskommelse

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kr för Dupixent jämfört med enbart SOC. TLV:s känslighetsanalyser visar att i en majoritet av scenarierna understiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor. Även vid ett antagande om förkortad tidshorisont till 30 år och utan ökad risk efter uppföljningstiden i de kliniska studierna avseende allvarliga exacerbationer [-----] kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår [-----] kronor.

Tabell 40. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO utan sidoöverenskommelse.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	1,34
QALYs	[---]	[---]	1,28
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			[-----]

Tabell 41. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO utan sidoöverenskommelse.

Känslighetsanalyser (grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (cirka 50 år)	40 år	[-----]	[---]	[-----]
	30 år	[-----]	[---]	[-----]
	20 år	[-----]	[---]	[-----]
Livskvalitet beroende [--- -----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[---]	[-----]
	Burström et al	[-----]	[---]	[-----]
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [---] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[---]	[-----]
	[---]	[-----]	[---]	[-----]
Behandlingsrespons efter 52 veckor (inkluderas)	Inkluderas ej	[-----]	[---]	[-----]
Självalministrering Dupixent (100%)	90%	[-----]	[---]	[-----]
Mortalitetsrisk (samma som företaget)	Bulow et al för alla hälsostadier	[-----]	[---]	[-----]
Vårdkostnader kopplat till hälsostadier	-25 %	[-----]	[---]	[-----]

SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO med sidoöverenskommelse

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för jämförelse mot enbart SOC till cirka 390 000 kronor. I en majoritet av känslighetsanalyserna understiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 500 000 kronor.

Tabell 42. TLV:s resultat för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO med sidoöverenskommelse.

	SOC+Dupixent	SOC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[---]	[---]	1,34
QALYs	[---]	[---]	1,28
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			390 345 kr

Tabell 43. TLV:s känslighetsanalyser för SOC+Dupixent (- OCS) jämfört med SOC (- OCS) för patienter för patienter med förhöjda nivåer av EOS och FeNO med sidoöverenskommelse.

Känslighetsanalyser (grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (cirka 50 år)	40 år	[-----]	[---]	392 138 kr
	30 år	[-----]	[---]	403 129 kr
	20 år	[-----]	[---]	444 838 kr
Livskvalitet beroende [-----] (Dolan et al)	Lloyd et al. 2007	[-----]	[---]	368 926 kr
	Burström et al	[-----]	[---]	393 791 kr
Ökad risk allvarlig exacerbation efter 52 veckor (riskkvot [----] båda armarna)	Ingen ökad risk, det vill säga effekt baserat på studiedata så länge patienter står på behandling	[-----]	[---]	512 615 kr
	[--]	[-----]	[---]	471 342 kr
Behandlingsrespons efter 52 veckor (inkluderas)	Inkluderas ej	[-----]	[---]	487 006 kr
Mortalitetsrisk (samma som företaget)	Bulow et al för alla hälsostadier	[-----]	[---]	423 850 kr
Vårdkostnader kopplat till hälsostadier	-25 %	[-----]	[---]	418 457 kr

Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer sammantaget osäkerheterna i företagets hälsoekonomiska underlag som mycket höga. Dessa osäkerheter beskrivs kortfattat nedan.

Antaganden om relativ effekt

Företaget beräknar hur Dupixent kan påverka kostnader och effekter över en livstidshorisont baserat på enbart data från en begränsad tidperiod (52 respektive 24 veckor). Det nuvarande kunskapsläget kring hur läkemedelsbehandling påverkar sjukdomsförloppet på lång sikt är begränsad.

Kostnader i den hälsoekonomiska analysen

TLV anser att de enhetskostnader och den resursförbrukning företaget antar i sina beräkningar är förknippade med osäkerhet. TLV har även svårt att bedöma vad som är rimligt att anta gällande hur många patienter som kommer administrera de olika biologiska läkemedlen själva. Det finns inga robusta data som kan ligga till grund för antaganden kring denna parameter.

Antaganden om dosering för Xolair

Jämförelsen mot Xolair drivs i hög grad av läkemedelskostnad. I olika studier har dosering av Xolair skiljt sig väsentligt åt och TLV känner inte till några robusta data som kan ligga till grund för dessa antaganden. Denna aspekt har en mycket stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Uppskattningar av hälsorelaterad livskvalitet

TLV anser bland annat att de nyttovikter som tagits fram för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet förefaller mycket höga för patienter med kontrollerad astma, vilket också företaget lyft i sin dialog med TLV.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar en högsta försäljning av Dupixent år [----] på motsvarande [-----] kronor (AUP). Detta baserar företaget på en uppskattning av att motsvarande [---] patienter det året kommer behandlas med Dupixent. Företaget har uppskattat att antalet patienter med svår astma och som enligt godkänd indikation är aktuella för behandling med Dupixent uppgår till mellan [-----]. Av dessa har ungefär hälften samtida förhöjda värden av FeNO och eosinofiler, vilket skulle innebära motsvarande [-----] patienter och av dessa uppskattar företaget att mellan [-----] patienter är möjliga kandidater för behandling med

Dupixent. Företaget uppskattar att en andel av dessa kommer behandlas med Dupixent (se även avsnitt: 2.3.2 *Jämförelsealternativ*).

TLV:s diskussion

TLV anser att det är mycket svårt att bedöma rimligheten i företagets uppskattningar av patientantal. Det är potentiellt många patienter som kan komma att behandlas med Dupixent och det finns således en risk för en stor försäljning. Under utredningen har TLV fått in två olika kliniska nyttovärderingar som ger en mycket diversifierad bild av antal patienter. Den kliniska nyttovärderingen från Region Uppsala bedömer att cirka 60 patienter i Sverige kommer vara aktuella för behandling med Dupixent. Den kliniska nyttovärderingen av Region Stockholm uppskattar att 10 procent av Sveriges befolkning har astma och av dessa har fem procent svår astma. En andel av dessa patienter skulle vara aktuella för behandling med Dupixent och det anges också att det storleksmässigt skulle vara i nivå med vad som kommit fram för andra IL-5-hämmare (så som Nucala och Fasenra).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det kan vara rimligt att, utifrån vad som framkommit i ärendet räkna med att cirka 1 000 patienter kommer behandlas med Dupixent vid astma indikationen och baserat på den föreslagna begränsningen. Detta är en högst osäker uppskattning på grund av de mycket stora variationer i uppskattningar som framkommit i underlaget. Detta skulle innebära en total försäljning på motsvarande 145 miljoner kronor (ansökt AUP). Skulle istället 2000 patienter behandlas med Dupixent skulle detta innebära en total försäljning på cirka 281 miljoner kronor (ansökt AUP).

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har presenterat resultat för tre olika jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen, vilka anges nedan:

1. *SOC+Dupixent* jämfört med *SOC+Nucala*
2. *SOC+Dupixent* jämfört med *SOC+Xolair*
3. *SOC+Dupixent* jämfört med *SOC*

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen bedöms kostnaden för användning i jämförelse mot Nucala och Xolair vara rimlig.

För jämförelsen mot enbart SOC sett till hela patientgruppen bedöms det föreliggande osäkerheter kring de hälsoekonomiska resultaten som gör att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan överstiga 760 000 kronor. Däremot sett till patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO bedöms kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vara rimlig.

Det föreligger stora osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget, vilket i hög grad beror på osäkerheter kring relativ behandlingseffekt och osäkerheter kring antaganden om resursförbrukning i analysen.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV känner inte till några andra myndigheter i andra länder som hälsoekonomiskt utvärderat Dupixent vid svår astma.

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.

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

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

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 Synpunkter från externa parter

TLV har under utredningen hämtat in synpunkter från anlita klinisk expert. Dessa synpunkter har vägts in i underlaget.

7.1 Synpunkter från landstingen

TLV har under utredningen fått två kliniska nyttovärderingar från Region Stockholm och Region Uppsala. Svaren från dessa nyttovärderingar har vägts in i underlaget.

8 Sammanvägning

Svår otillräckligt kontrollerad astma innebär att patienten har behandling med höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) och trots detta har kvarvarande symtom.

Dupixent är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhaled kortikosteroid i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

TLV bedömer att aktuell utvärderad patientpopulation för Dupixent är patienter som står på standardbehandling enligt steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa för astma. Standardbehandling motsvarar höga doser inhalationskortikosteroider (ICS) samt ytterligare underhållsbehandling(ar). Vissa patienter behandlas dessutom med orala kortikosteroider (OCS).

Patienter som är aktuella för tilläggsbehandling med biologiska läkemedel befinner sig på steg 5 i behandlingstrappan. TLV bedömer att standardbehandling är relevant jämförelsealternativ för patienter som inte kan behandlas med biologiska läkemedel (så som Nucala och Xolair).

Tillståndets svårighetsgrad bedöms som hög för patienter som innefattas i den föreslagna begränsningen. Dessa patienter har förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller står på underhållsbehandling med OCS alternativt som inte kan behandlas med OCS. Detta baseras på sjukdomstillståndets negativa påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet och att sjukdomen är långvarig, medan risken att avlida är låg.

Den aktiva substansen i Dupixent (dupilumab) är en monoklonal antikropp som hämmar IL-4/IL-13-signalering, vilken anses vara involverad i de inflammatoriska processerna vid astma. Detta bidrar till att minska inflammationen och leder till färre astmaanfall och förbättrade symtom.

TLV bedömer att Nucala och Xolair är kliniskt relevanta behandlingsalternativ. Standardbehandling enligt steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma bedöms också vara ett kliniskt relevant behandlingsalternativ.

TLV anser att en majoritet av patienterna som är aktuella för Dupixent, och som har förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller som står på underhållsbehandling med OCS, kan behandlas med Nucala. TLV anser dock att det är relevant att utvärdera Dupixent mot Xolair och mot enbart standardbehandling. TLV presenterar därför analyser jämfört med alla tre jämförelsealternativ: Nucala, Xolair och standardbehandling. Av störst vikt är jämförelsen mot Nucala.

I kliniska studier visades en statistiskt signifikant minskning av allvarliga exacerbationer, minskning av OCS-användning och förbättringar i FEV₁ jämfört med enbart standardbehandling.

Med företagets ansökta AUP uppgår läkemedelskostnaden för Dupixent till 11 264 kronor för 28 dagars behandling och detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 147 000 kronor per år.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser som jämför Dupixent mot tre olika jämförelsealternativ, vilka anges nedan. Samtliga biologiska läkemedel administreras som tillägg till enbart standardbehandling (SOC).

1. *SOC+Dupixent jämfört med SOC+Nucala*
2. *SOC+Dupixent jämfört med SOC+Xolair*
3. *SOC+Dupixent jämfört med SOC*

TLV gör andra antaganden i sina analyser än företaget och detta gör att TLV:s resultat skiljer sig från företagets.

TLV antar jämförbar effekt mellan Dupixent och Nucala, till skillnad från företaget som antar att behandling med Dupixent har en bättre effekt än Nucala. Detta baseras på osäkerheter kring den indirekta jämförelse som inte tillräckligt visar att det föreligger en effektskillnad.

TLV antar att samma risk att drabbas av allvarliga exacerbationer med biologisk behandling som utan biologisk behandling efter den tid då uppföljningsdata finns tillgängligt för Dupixent. Företaget antar förhöjd risk att en patient drabbas av allvarliga exacerbationer på lång sikt vid avsaknad av biologisk behandling. Företaget inkluderar redan en behandlingseffekt av Dupixent och att anta en ytterligare justering till fördel för Dupixent kräver robust stöd, vilket saknas.

Ett års kvarvarande effektskillnad antas mellan Dupixent och Xolair. Detta innebär att TLV antar en skillnad i effekt baserat på den indirekta jämförelsen företaget kommit in med. Det finns dock osäkerheter i den indirekta jämförelsen som gör att det är svårt att dra slutsats om hur rimlig denna effektskillnad är att anta på lång sikt.

TLV antar även att lika många patienter själva administrerar Dupixent och Nucala, till skillnad från företaget som antar att samtliga patienter får Nucala administrerat av vårdpersonal. Detta baseras på att läkemedlen finns tillgängliga i samma beredningsform. TLV ser inget robust stöd för att anta skillnad i hur många som själva administrerar Dupixent respektive Nucala.

TLV inkluderar, till skillnad från företaget, inga kostnader för psykologbesök i sina beräkningar, vilket bygger på dels osäkerheter kring de enhetskostnader och resursförbrukning som inkluderas och dels på att stöd saknas för att inkludera denna resursförbrukning i beräkningarna.

I TLV:s beräkningar står samtliga patienter på högdos ICS och detta är i enlighet med den godkända indikationen för Dupixent.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att företaget och landstingen enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Dupixent minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för uppskattar TLV följande:

- För *standardbehandling+Dupixent* jämfört med *standardbehandling+Nucala* uppskattar TLV att kostnaden för användning av Dupixent understiger kostnaden för användning av Nucala.
- För *standardbehandling+Dupixent* jämfört med *standardbehandling+Xolair* uppskattar TLV att Dupixent är förenat med lägre kostnader för användning och högre behandlingsnytta.
- För *standardbehandling+Dupixent* jämfört med *standardbehandling* uppskattar TLV en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 390 000 kronor för patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO. För patienter med förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO uppskattar TLV kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 570 000 kronor. Dock visar analyser på detta resultat att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår kan komma att bli betydligt högre.

Resultaten bör förstås utifrån det faktum att det finns en samsjuklighet mellan exempelvis astma och atopisk dermatit. För dessa patienter kan det finnas en särskilt fördel att behandla med Dupixent givet att läkemedlet visat effekt för båda dessa patientgrupper. För patienter med svår okontrollerad astma utgör dessutom Dupixent ett nytt behandlingsalternativ med en verkningmekanism som skiljer sig från övriga behandlingsalternativ.

TLV bedömer att kostnaden för användning av Dupixent är rimlig för patienter med samtida förhöjda nivåer av EOS och FeNO. TLV bedömer inte att det är visat att kostnaden är rimlig för användning av Dupixent jämfört med enbart standardbehandling för hela patientpopulationen som är aktuell för behandling (förhöjda nivåer av EOS och/eller FeNO).

Föreslagen begränsningstext medför att Dupixent tillgängliggörs för de svårast sjuka patienterna och de patienter där bäst effekt är visad.

TLV bedömer sammantaget att kostnaden för Dupixent är rimlig endast om beslut förenas med föreslagen begränsning och villkor. Sammantaget bedömer TLV med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, att Dupixent uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen med begränsning och villkor.

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.