

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Cibinqo (abrocitinib)

Utvärderad indikation

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Cibinqo
Aktiv substans	Abrocitinib
ATC-kod	D11AH08
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Pfizer
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	22-12-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Måttlig till svår atopisk dermatit
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Rinvoq Olumiant
Antal patienter i Sverige	[-----] år 2026 (företagets uppgifter)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP) år 2026 (företagets uppgifter)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cibinqo	50 mg	28 st	8 218,00	8 428,61
Cibinqo	100 mg	28 st	8 218,00	8 428,61
Cibinqo	200 mg	28 st	8 218,00	8 428,61

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

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

Diarienummer: 1603/2022

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	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 atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkorstext

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

- Atopisk dermatit (AD) är en kronisk, inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr, röd och kliande hud.
- Cibinqo (abrocitinib) är en januskinashämmare, (JAK1), avsedd för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos patienter som är aktuella för systemisk behandling.
- Företaget har ansökt om subvention för vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.
- TLV bedömer att Olumiant (baricitinib) utgör relevant jämförelsealternativ för patienter med svår atopisk dermatit. För patienter med måttlig atopisk dermatit utgör Rinvoq (upadacitinib) relevant jämförelsealternativ.
- Abrocitinib har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende flera relevanta effektmått gällande förbättring och utläkning av eksem samt klåda.
- Företaget har redovisat indirekta jämförelser i form av tre nätverksmetaanalyser där abrocitinib jämförs med andra avancerade systemiska behandlingar för måttlig till svår AD. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att något av läkemedlen abrocitinib respektive upadacitinib skulle vara överlägset det andra, varför läkemedlen får anses vara jämförbara vid måttlig atopisk dermatit. Vid svår atopisk dermatit bedömer TLV att resultatet av de indirekta jämförelserna visar på åtminstone jämförbar effekt mellan abrocitinib och baricitinib.
- Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser. En analys avser patienter med måttlig AD där Rinvoq utgör relevant jämförelsealternativ, och den andra analysen avser patienter med svår AD där Olumiant utgör relevant jämförelsealternativ.
- Ansökt pris för Cibinqo är 8 428,61 kronor per förpackning (AUP), oavsett styrka.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Cibinqo minskar.
- Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Baserat på TLV:s analyser och resultat bedömer TLV att kostnaden för Cibinqo med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Rinvoq avseende patienter med måttlig AD, samt för Olumiant avseende patienter med svår AD.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Cibinqo ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
1.1	Atopisk dermatit	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Hälsoekonomisk analys av patienter med måttlig AD.....	14
2.2	Hälsoekonomisk analys av patienter med svår AD	16
3	Resultat	17
3.1	TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Cibinqo och Rinvoq avseende patienter med måttlig atopisk dermatit	17
3.2	Företagets och TLV:s kostnadsjämförelse mellan Cibinqo och Olumiant avseende patienter med svår atopisk dermatit	18
3.3	Budgetpåverkan.....	18
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	19
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	19
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	19
5	Regler och praxis.....	20
5.1	Den etiska plattformen	20
5.2	Författningstext m.m.	20
6	Sammanvägning.....	21
7	Referenser.....	23
Bilagor	25
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	25

1 Bakgrund

Företaget ansöker om begränsad subvention för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

1.1 Atopisk dermatit

Atopisk dermatit (AD) är en kronisk, återkommande inflammatorisk hudsjukdom som karakteriseras av torr hud, rivning och kliande röda hudutslag. Lokalisationen av hudutslag varierar med individ och ålder. De flesta insjuknar före två års ålder men sjukdomen kan debutera hos äldre barn, ungdomar och vuxna [1].

Atopisk dermatit orsakas av en defekt hudbarriär i kombination med benägenhet att reagera med inflammation i huden. Både inflammationsbenägenheten och hudbarriärdefekten kan orsakas av genetiska faktorer, miljöfaktorer eller en kombination av båda [1, 2]. Barriärfunktionen är försämrade även i till synes normal hud och leder till ökad penetration av irritativa ämnen, mikroorganismer och allergener. Vid AD finns en ökad förekomst av T-hjälparceller typ 2 (Th2-celler) som producerar cytokiner som Interleukin (IL)-4, IL-5 och IL-13. Följden blir en inflammatorisk kaskad som involverar många celltyper och inflammatoriska mediatorer [3].

Ett av de största problemen vid atopisk dermatit är intensiv klåda, vilket ofta stör nattsömmen. Klådan leder till rivning vilket i sin tur leder till ytterligare retning av huden och mer klåda som kan ge rivsår som lätt blir infekterade. Patienter med svår atopisk dermatit blir ofta begränsade i val av yrke och fritidsaktiviteter på grund av sin känsliga hud, men även på grund av det sociala stigmat av synliga eksem [4]. Måttlig till svår atopisk dermatit har visats vara kopplad till betydande samsjuklighet, dels gällande andra autoimmuna tillstånd men även gällande psykosomatisk påverkan med depression, ångest och försämrade livskvalitet [4-6].

Prevalensen av atopiskt eksem har ökat i Sverige och andra industrialiserade länder under de senaste årtiondena; 15-30 procent av barnen och 2-10 procent av vuxna är drabbade [7]. I en studie på svårighetsgrad av eksem i den svenska populationsstudien BAMSE fann man att 17 procent av tonåringar med eksem hade måttlig svårighetsgrad och 10 procent svår [5].

1.2 Läkemedlet

Cibinqo innehåller den aktiva substansen abrocitinib. Läkemedlet fick centralt godkännande av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 9 dec 2021.

Informationen nedan är hämtad direkt från Cibinqos produktresumé.

Indikation

Cibinqo är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

Verkningsmekanism

Abrocitinib är en selektiv hämmare av januskinas (JAK) 1. Januskinaser är intracellulära enzymer som aktiverar signaler som kommer från interaktioner mellan cytokin eller tillväxtfaktorreceptorer på cellmembranet för att i slutändan påverka cellulära processer i hematopoesen och immuncellsfunktionen. Januskinaser spelar en viktig roll i inflammationsprocessen vid

atopisk dermatit och genom att blockera effekten av JAK1 bidrar abrocitinib till att minska klåda och inflammation i huden.

Dosering/administrering

Rekommenderad startdos är 200 mg en gång dagligen. En dos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter ≥ 65 år. Lägre dos är också lämpligt för till exempel patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion.

Under behandlingen kan dosen minskas eller ökas baserat på tolerabilitet och effekt. Den lägsta, effektiva dosen för underhållsbehandling ska övervägas. Den maximala dagliga dosen är 200 mg.

Cibinqo kan användas med eller utan medicinsk, topikal behandling för atopisk dermatit.

Utsättning av behandlingen bör övervägas för patienter som inte uppvisar några tecken på terapeutisk nytta efter 24 veckors behandling.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

Aktuella behandlingsrekommendationer

De svenska behandlingsriktlinjer som tagits fram av Läkemedelsverket [8] publicerades år 2005 och är klassade som inaktuella. De mest aktuella behandlingsriktlinjerna är de europeiska konsensusbaserade riktlinjerna från 2018 [2, 9, 10]. Få preparat har indikationen AD och off label-användning av läkemedel är utbrett och rekommenderas även i riktlinjerna. Av de systemiska läkemedlen som nämns är det endast ciklosporin som har indikationen atopisk dermatit.

Grundläggande vid behandling av AD är att identifiera och eliminera individens sjukdomsförvärrande faktorer samt en basbehandling med mjukgörande medel. Lokalbehandling och topikal kortikosteroider (TCS) utgör förstahandsval vid AD. Vid terapivikt eller intolerans mot TCS och på känsliga områden med tunn hud är topikal kalcineurinhämmare (takrolimus eller pimekrolimus) ett alternativ. För svårare atopisk dermatit används även ljusbehandlingar (UV-ljus, PUVA).

Vad gäller systemisk immunsuppressiv behandling tar de europeiska riktlinjerna upp orala kortikosteroider, ciklosporin, mykofenolat mofetil, azatioprin och metotrexat. Orala glukokortikoider rekommenderas endast som en kort kur för att häva ett akut skov och off-label preparaten rekommenderas att användas efter ciklosporinbehandling. Alitretionin nämns som ett alternativ mot handeksem och de biologiska läkemedlen omalizumab (Xolair) och rituximab (Mabthera) kan övervägas vid svåra terapiresistenta fall [2, 9, 10].

Sedan de europeiska riktlinjerna skrevs har dupilumab (Dupixent) blivit godkänt för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna, ungdomar samt barn från 6 år, vilka är aktuella för systemisk behandling. Dupilumab kommer in på sista steget i behandlingstrappan och utgör ett behandlingsalternativ för terapiresistenta patienter.

Andra nyttillkomna läkemedel är baricitinib (Olumiant), upadacitinib (Rinvoq) och tralokinumab (Adtralza). Samtliga är godkända för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit och ingår i läkemedelsförmånerna för patienter med svår atopisk dermatit. Rinvoq är även subventionerat för de med måttlig sjukdomsgrad.

Regionala riktlinjer finns framtagna av Region Skånes läkemedelsråd och uppdaterades i januari 2022. Här anges avseende systembehandling av svår atopisk dermatit att de hittills vanligaste läkemedlen är systemiska kortikosteroider, metotrexat och ciklosporin. I likhet med de

europiska rekommendationerna förordas endast kortare behandlingar med systemiska kortikosteroider och ciklosporin A. Dupixent och Olumiant ingår också som behandlingsalternativ i riktlinjerna utan någon inbördes prioritetsordning [11].

Jämförelsealternativ

I sin ansökan har företaget valt att jämföra Cibirgo med Dupixent. Det motiveras med att Dupixent idag utgör standardbehandling för svenska patienter med atopisk dermatit som saknar andra behandlingsalternativ.

TLV:s diskussion

Dupixent, Olumiant, Rinvoq och Adtralza kommer alla in på samma steg i behandlingstrappan och är avsedda för behandling av motsvarande patientpopulation. Dupixent och Adtralza subventioneras för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ, medan Rinvoq och Olumiant subventioneras för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Gällande svår AD anser TLV att Olumiant utgör relevant jämförelsealternativ då Olumiant subventioneras med samma begränsning som ansökan avser och har lägst pris till AUP av de aktuella jämförelsealternativen (Dupixent, Olumiant, Rinvoq och Adtralza). Rinvoq är det enda alternativet som är subventionerat för behandling av måttlig AD och utgör därför relevant jämförelsealternativ för denna patientgrupp.

TLV:s bedömning: Avseende svår atopisk dermatit bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Cibirgo utgörs av Olumiant. Avseende måttlig atopisk dermatit utgör Rinvoq det relevanta jämförelsealternativet.

Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

Atopisk dermatit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som kommer i skov. Sjukdomen ger upphov till svår klåda, sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter. Synliga eksem kan medföra ett socialt stigma och sjukskrivning och samsjuklighet är vanligt.

En del patienter med svår atopisk dermatit har sannolikt en sjukdom med hög svårighetsgrad. Tidigare saknades behandlingsalternativ för de patienter som inte blivit hjälpta av konventionell topikal eller systemisk behandling, men de senaste åren har flera läkemedel blivit tillgängliga för denna grupp. I och med detta bedömer TLV att svårighetsgraden för måttlig till svår atopisk dermatit är medelhög.

TLV:s bedömning: Måttlig till svår atopisk dermatit bedöms ha en medelhög svårighetsgrad. Sjukdomen är kronisk, kan ge upphov till svår klåda och sömnproblem samt begränsar yrkesval och val av fritidsaktiviteter för den som drabbas.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

Studieprogrammet för Cibinço inkluderar tre pivotala fas III-studier som ligger till grund för marknads godkännandet och som alla är randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade, tabell 1. Två av studierna utvärderade abrocitinib i monoterapi, JADE MONO-1 och JADE MONO-2, och en utvärderade abrocitinib i kombination med TCS, JADE COMPARE.

Utöver dessa har en studie genomförts där abrocitinib i kombination med TCS har jämförts med dupilumab i kombination med TCS, JADE DARE. Detta är en opublicerad fas IIIb studie som inte har granskats av EMA i samband med marknads godkännandet.

Tabell 1 Aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Primärt utfallsmått	Utfall
JADE MONO-1 [12]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie 12 veckor Monoterapi	Placebo	Vuxna och ungdomar (12 år och äldre) med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling N=387 Placebo: 77 Abro 100 mg: 156 Abro 200 mg: 154	Andel som uppnått EASI 75 vecka 12. Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2 stegs förbättring vecka 12.	Abrocitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
JADE MONO-2 [13]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie 12 veckor Monoterapi	Placebo	Vuxna och ungdomar (12 år och äldre) med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling N=391 Placebo: 78 Abro 100 mg: 158 Abro 200 mg: 155	Andel som uppnått EASI 75 vecka 12. Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2 stegs förbättring vecka 12.	Abrocitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
JADE COMPARE [14]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie 16 veckor Kombination med topikal behandling	Placebo Dupilumab	Vuxna och ungdomar (12 år och äldre) med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling N=391 Placebo: 131 Abro 100 mg: 238 Abro 200 mg: 226 Dupi 300 mg: 242	Andel som uppnått EASI 75 vecka 12. Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2 stegs förbättring vecka 12.	Abrocitinib statistiskt signifikant bättre än placebo.
JADE DARE [15]	Randomiserad, dubbelblind fas IIIb-studie 26 veckor dubbelblind Kombinationsbehandling med TCS	Dupilumab	Vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit aktuella för systemisk behandling Abro 200 mg: 362 Dupi 300 mg: 365	Andel som uppnått minst 4 poängs förbättring i PP-NRS vecka 2. Andel som uppnått EASI 90 vecka 26.	Abrocitinib statistiskt signifikant bättre än dupilumab.

Metod

MONO-1, MONO-2 samt COMPARE är alla randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenter fas III-studier som inkluderade ungdomar och vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit [16]. Patienterna som fick abrocitinib fick antingen 100 mg eller 200 mg dagligen. I MONO-1 och MONO-2 användes endast mjukgörande kräm som samtidig topikal behandling. I COMPARE kombinerades abrocitinib med topikal behandling (svag eller medelstark kortisonkräm, vid behov alternativt calcineurinhämmare eller fosfodiesteras-4-hämmare) [17].

Studiernas primära effektmått är:

EASI-75: Andelen patienter med en förbättring på minst 75 procent på EASI-skalan vecka 12. EASI står för Eczema Area and Severity Index. En skala med fem kategorier (0-72 poäng) som skattar dermatitens utbredning och svårighetsgrad.

>7-≤21 = måttlig sjukdom, >21-≤50 = svår sjukdom

Andel som uppnått IGA 0 eller 1 med minst 2 stegs förbättring vecka 12. IGA-AD står för Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis. En skala med fem kategorier (0-4 poäng) som anger läkarens samlade bedömning av sjukdomens svårighetsgrad där 3 poäng motsvarar måttlig och 4 poäng motsvarar svår sjukdom.

Exempel på andra effektmått som utvärderades i studierna är:

- PP-NRS, Peak Pruritus Numeric Rating Scale. Den mest intensiva klåda som patienten erfarit de senaste 24 timmarna, skattas av patienten på Numeric Rating Scale, en skala från 0 till 10 där 0 = ingen klåda och 10 = värsta tänkbara klåda. Respons definieras som en förbättring med 4 poäng eller mer.
- EASI-90: Andel patienter med en förbättring på minst 90 procent.
- DLQI: Dermatology Life Quality Index. Ett validerat formulär med 10 frågor där patienten skattar sin livskvalitet.

Måttlig till svår atopisk dermatit definierades i följande inklusionskriterier: ≥3 poäng i Investigator's Global Assessment (IGA), ≥16 poäng i Eczema Area and Severity Index (EASI), ≥10 % BSA-engagemang och ≥4 på Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) vid baslinjen före randomisering. Populationen i fas III-studierna var fördelad vad gäller sjukdomens svårighetsgrad så att 32–41 procent av patienterna hade svår AD [17].

JADE DARE är en aktivt kontrollerad, ”double-dummy”, dubbelblind randomiserad studie där effekt och säkerhet vid behandling med 200 mg abrocitinib jämfördes med 300 mg dupilumab, båda i kombination med TCS. Alla studiedeltagare erhöll både aktiv behandling och placebo eftersom de två läkemedlen har olika beredningsform. Patienterna fick tabletter och injektioner med samma doseringsintervall oavsett behandlingsarm. Studien inkluderade vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit definierat enligt samma kriterier som i de pivotala studierna. Primära effektmått var PP-NRS₄ vid vecka 2 och EASI-90 vid vecka 4. Sekundära effektmått var bland annat EASI-90 vecka 16 samt EASI 75 och IGA vid alla planerade tidpunkter upp till vecka 26 [15].

Resultat

Studier med 12 veckors monoterapi (MONO-1, MONO-2) och 16 veckors kombinationsbehandling (COMPARE)

Jämfört med placebo uppnådde en signifikant större andel av patienterna båda primära effektmåtten IGA 0 eller 1 och/eller EASI-75 med 100 mg eller 200 mg abrocitinib en gång dagligen vid vecka 12 eller vecka 16 (se tabell 3 och tabell 4).

Jämfört med placebo uppnådde en signifikant större andel patienter en förbättring med minst 4 poäng på PP-NRS med 100 mg eller 200 mg abrocitinib en gång dagligen. Denna förbättring observerades redan vid vecka 2 och kvarstod fram till vecka 12 (figur 1) [16].

I COMPARE-studien visades att 200 mg abrocitinib var statistiskt signifikant bättre än dupilumab i de sekundära effektmåtten PP-NRS4 vid vecka 2, IGA 0/1 vid vecka 16 samt EASI-75 vid vecka 16. Vid jämförelse mellan abrocitinib 100 mg och dupilumab var resultaten liknande och skillnaden dem emellan var inte statistiskt signifikant [17].

Tabell 2 Effektnätresultat för abrocitinib som monoterapi vid vecka 12 [16]

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	Vecka 12			Vecka 12		
	Abrocitinib som monoterapi		Placebo N = 77	Abrocitinib som monoterapi		Placebo N = 78
200 mg en gång dagligen N = 154	100 mg en gång dagligen N = 156	200 mg en gång dagligen N = 155		100 mg en gång dagligen N = 158		
	Procent med behandlingsvar (95 % KI)					
IGA 0 eller 1 ^a	43,8 ^e (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^e (30,4; 45,7)	28,4 ^e (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^e (55,1; 70,4)	39,7 ^e (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^e (53,3; 68,7)	44,5 ^e (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

- Patienter med behandlingsvar enligt IGA var patienter med IGA-poängen utläkt (0) eller nästan utläkt (1) (på en 5-poängsskala) och en minskning från baslinjen med ≥ 2 poäng.
- Patienter med behandlingsvar enligt EASI-75 var patienter med ≥ 75 % förbättring av EASI från baslinjen.
- Patienter med behandlingsvar enligt PP-NRS4 var patienter med ≥ 4 poängs förbättring på PP-NRS från baslinjen.
- Abrocitinib använt som monoterapi.
- Statistiskt signifikant med justering för multiplicitet kontra placebo.

Tabell 3 Effektnätresultat för abrocitinib i kombination med topikal behandling vid vecka 12 och vecka 16

	COMPARE ^d							
	Vecka 12				Vecka 16			
	Abrocitinib + topikala medel		Placebo + topikala medel N = 131	DUP + topikala medel N = 243	Abrocitinib + topikala medel		Placebo + topikala medel N = 131	DUP + topikal medel N = 243
200 mg en gång dagligen N = 226	100 mg en gång dagligen N = 238	200 mg en gång dagligen N = 226			100 mg en gång dagligen N = 238			
	Procent med behandlingsvar (95 % KI)							
IGA 0 eller 1 ^a	48,4 ^e (41,8; 55,0)	36,6 ^e (30,4; 42,8)	14,0 (8,0; 19,9)	36,5 (30,4; 42,6)	47,5 ^e (40,9; 54,1)	34,8 ^e (28,6; 40,9)	12,9 (7,0; 18,8)	38,8 (32,5; 45,1)
EASI-75 ^b	70,3 ^e (64,3; 76,4)	58,7 ^e (52,4; 65,0)	27,1 (19,5; 34,8)	58,1 (51,9; 64,3)	71,0 ^e (65,1; 77,0)	60,3 ^e (53,9; 66,6)	30,6 (22,5; 38,8)	65,5 (59,4; 71,6)
PP-NRS4 ^c	63,1 (56,7; 69,6)	47,5 (40,9; 54,1)	28,9 (20,8; 37,0)	54,5 (47,9; 61,0)	62,8 (55,6; 70,0)	47,0 (39,5; 54,6)	28,7 (19,6; 37,9)	57,1 (50,1; 64,2)

- a. Patienter med behandlingssvar enligt IGA var patienter med IGA-poängen utläkt (0) eller nästan utläkt (1) (på en 5-poängsskala) och en minskning från baslinjen med ≥ 2 poäng.
- b. Patienter med behandlingssvar enligt EASI-75 var patienter med ≥ 75 % förbättring av EASI från baslinjen.
- c. Patienter med behandlingssvar enligt PP-NRS4 var patienter med ≥ 4 poängs förbättring på PP-NRS från baslinjen.
- d. Abrocitinib som använts i kombination med topikal behandling.
- e. Statistiskt signifikant med justering för multiplicitet kontra placebo.

Företaget har redovisat subgruppsanalyser av resultaten i de pivotala studiernas primära effektmått. EMA konstaterar i sin utvärderingsrapport att dessa visar liknande resultat för båda doserna 100 och 200 mg i patientgrupperna med måttlig respektive svår sjukdom.

Direkt jämförelse mot dupilumab – JADE DARE

I resultaten från den opublicerade studien JADE DARE ses ett statistiskt signifikant bättre resultat av abrocitinib än av dupilumab i de primära effektmåtten. Andelen patienter som uppnådde PP-NRS4 vid vecka 2 samt EASI-90 vid vecka 4 var större hos patienter som behandlats med abrocitinib än i gruppen som behandlats med dupilumab. [-----

-----]

Figur 1 Resultat av primära effektmåttet EASI-90 vecka 4 samt sekundära effektmått EASI-90 och EASI-75 upp till vecka 26

Bilden är borttagen på grund av sekretess

Biverkningar

Den vanligaste biverkningen som orsakas av Cibinqo (kan förekomma hos fler än en av tio användare) är illamående. Andra vanliga biverkningar är huvudvärk, akne, herpes simplex, ökade nivåer av kreatinfosfokinas i blodet (ett enzym som frisätts i blodet när en muskel är skadad), kräkningar, yrsel och smärta i övre delen av buken. Den vanligaste allvarliga biverkningen är infektion [16].

EMA:s bedömning

EMA har i sin utvärdering bedömt att de pivotala studierna visat en statistiskt signifikant och dosberoende effekt av abrocitinib 100 mg och 200 mg jämfört med placebo hos patienter med

måttlig till svår AD. Effekten som observerats är kliniskt relevant. I direkt jämförelse med dupilumab i JADE COMPARE var effekten av abrocitinib 100 mg jämförbar, medan abrocitinib 200 mg var överlägsen dupilumab i övergripande effektmått inom AD men mest framträdande vad gäller klåda, det mest besvärande symtomet [17].

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Direkt jämförande studier mellan abrocitinib och de relevanta jämförelsealternativen baricitinib (Olumiant) respektive upadacitinib (Rinvoq) saknas

Företaget hänvisar till tre nätverksmetaanalyser där effekten av abrocitinib jämförs mot både baricitinib och upadacitinib. De tre analyserna är till stora delar baserade på samma studier men metoder och resultatframställning skiljer sig åt.

Nätverksmetaanalys, Silverberg *et al.*

Resultatet av analysen beskrivs här kortfattat, en utförlig beskrivning finns publicerad [18].

Denna nätverksmetaanalys finansierades av företaget. Den inkluderar 19 fas II och fas III studier med abrocitinib, baricitinib, dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, tralokinumab och upadacitinib. Vid tidpunkten då analysen genomfördes fanns endast en fas II-studie med upadacitinib publicerad vilket gör att resultatet baseras på ett mindre antal patienter som fått behandling med upadacitinib, 42 personer i respektive behandlingsgrupp.

Resultat

Studier med monoterapi och kombinationsterapi analyserades separat. I monoterapi hade abrocitinib 200 mg statistiskt signifikant större sannolikhet att uppnå EASI-50/-75/-90 än abrocitinib 100 mg, baricitinib 2 mg och 4 mg samt dupilumab 300 mg. Inga andra skillnader mellan aktiv behandling uppnådde signifikans. Abrocitinib 200 mg hade en numerisk men inte statistiskt signifikant effektfördel framför upadacitinib 15 mg. Upadacitinib 30 mg hade en numerisk men inte statistiskt signifikant fördel framför abrocitinib 200 mg.

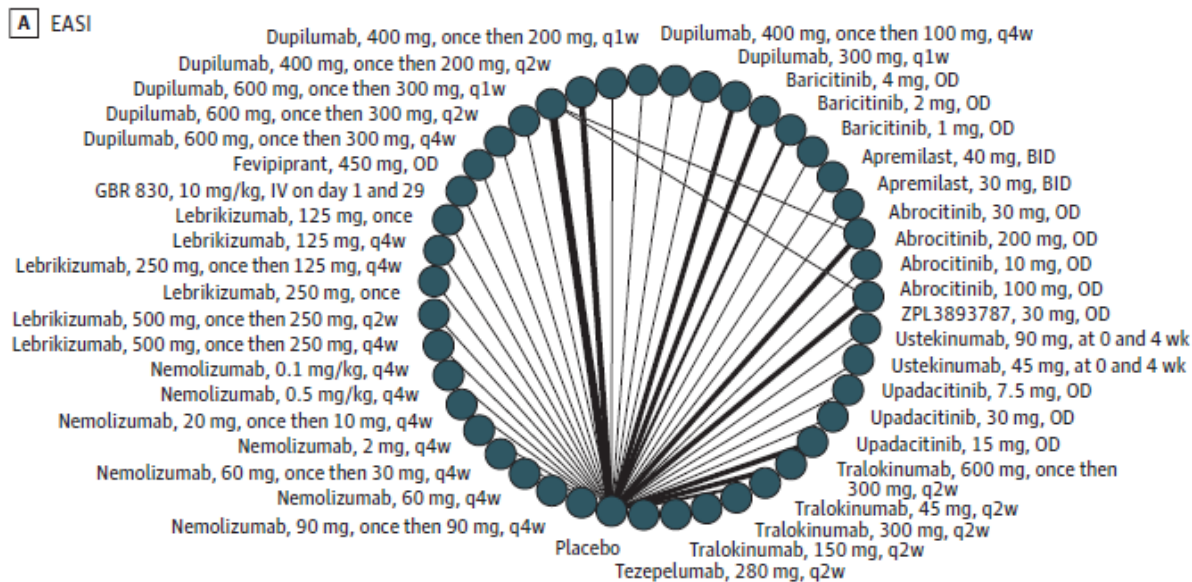
Nätverksmetanalys, Drucker *et al.*

Denna analys finns publicerad och är ej sponsrad av företaget [19].

Nätverksmetaanalysen är en uppdatering av en ursprunglig version, med tillägg av nya studier som publicerats sedan den tidigare litteraturgenomgången gjordes. Inkluderade studier omfattar barn och vuxna med måttlig till svår AD som behandlats 8 veckor eller längre med minst två doser av systemisk immunsuppressiv behandling, med eller utan kombination med topikal behandling. Även äldre immunsuppressiva läkemedel ingår och totalt omfattar analysen 60 studier med 16 579 patienter. Effektmått som utvärderas i analysen är förändring i EASI, PP-NRS, DLQI och POEM¹. Heterogenitet mellan studierna hanterades genom att tillämpa random effects modeller i den statistiska analysen och genom att i känslighets- och subgruppsanalyser undersöka inverkan av olika studiekaraktäristika. Subgruppsanalyser genomfördes också för studier med och utan samtidig topikal antiinflammatorisk behandling.

¹ Patient Oriented Eczema Measure. Ett validerat formulär med 7 frågor där patienten skattar sina sjukdomssymtom.

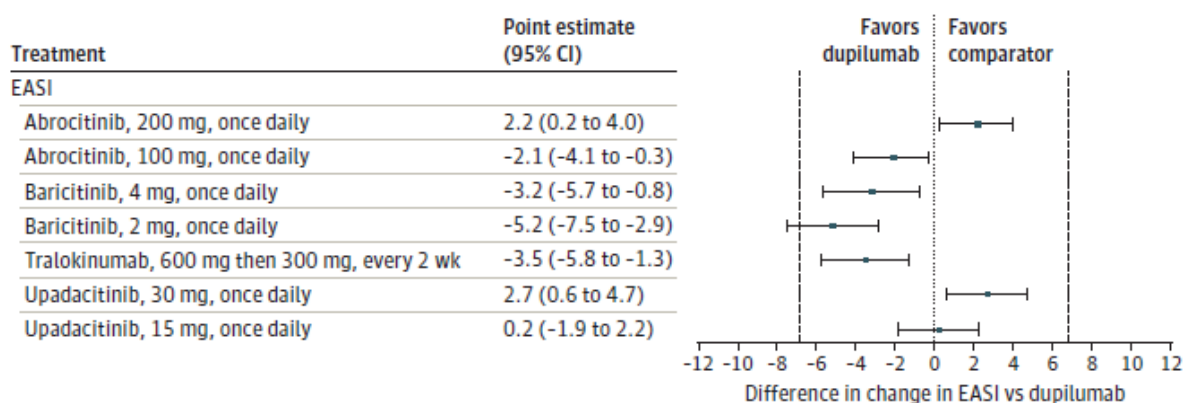
Figur 3. Nätverket för studier med EASI som effektmått, vuxna patienter som behandlats i 8-16 veckor.



Resultat

Resultat i effektmåttet förändring i EASI framgår i Figur 3. Vid behandling upp till 16 veckor var abrocitinib 200 mg och upadacitinib 30 mg förknippade med en något större förbättring mätt i minskad EASI än dupilumab. Abrocitinib 100 mg, baricitinib 4 mg och 2 mg hade en något mindre förbättring än dupilumab. För upadacitinib 15 mg sågs liten eller ingen skillnad jämfört med dupilumab.

Figur 2 Kombinationsbehandling med TCS. Förändring i EASI, effektjämförelse med dupilumab



Forest plot visar förändring i EASI. Resultaten presenteras som skillnad mellan medelvärden, mean difference (MD) med 95% kredibilitetsintervall (CrI). Positiva värden representerar förbättring i sjukdomstillståndet jämfört med efter behandling med dupilumab. De streckade linjerna representerar minsta kliniskt viktiga skillnad.

Resultatfördelningen var liknande för effektmåtten PP-NRS, DLQI och POEM. De flesta effektskattningarna nådde inte upp till gränsen för minsta kliniskt viktiga skillnad för respektive utfallsskala. Subgruppsanalys av studier med och utan kombination med topikal behandling gav ingen betydande skillnad i den relativa skattningen av effekt.

Nätverksmetaanalys, Pereyra-Rodriguez *et al.*

Denna analys finns publicerad och är ej sponsrad av företaget [20].

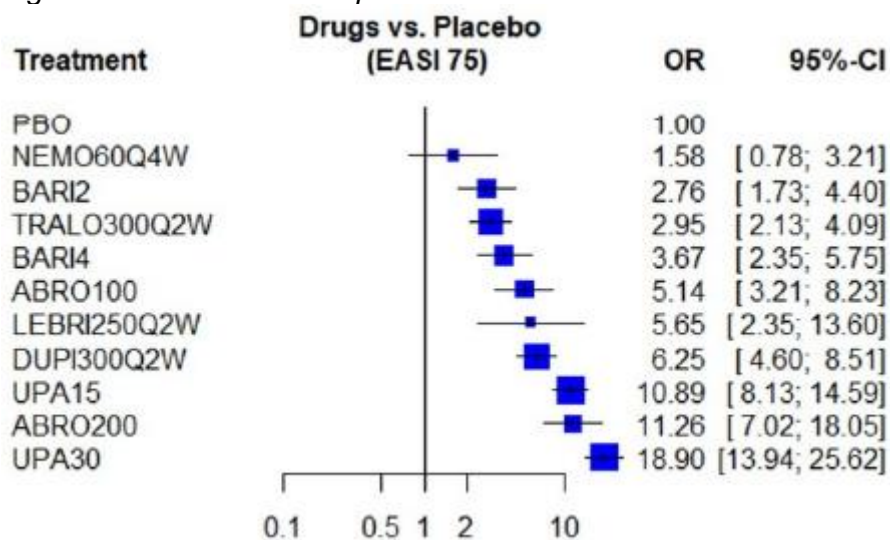
Nätverksmetaanalysen inkluderar 23 randomiserade kontrollerade studier, uppdelade i två nätverk för monoterapi (14 studier med totalt 3582 patienter) respektive kombinationsterapi (9 studier med totalt 3686 patienter). Studiedeltagarna var vuxna och tonåringar med måttlig till svår atopisk dermatit. Utvärderade behandlingar är dupilumab, nemolizumab, lebrikizumab, tralokinumab, baricitinib, abrocitinib, upadacitinib, tezepelumab och apremilast. De primära effektmått var förändring i EASI-75 och EASI-90 vid vecka 12-16. Det första av de sekundära effektmått var IGA 0/1.

En random effects modell tillämpades i nätverksmetaanalysen och man ha undersökt orsaken till heterogenitet genom subgruppsanalyser och känslighetsanalyser. Studier med färre än 50 deltagare per behandlingsarm utelämnades.

Resultat

I monoterapi uppnådde en större procentandel av patienterna EASI-75 med upadacitinib 30 mg, följt av abrocitinib 200 mg och upadacitinib 15 mg, (figur 4). Motsvarande resultat sågs också i studier med kombinationsbehandling med topikala kortikosteroider.

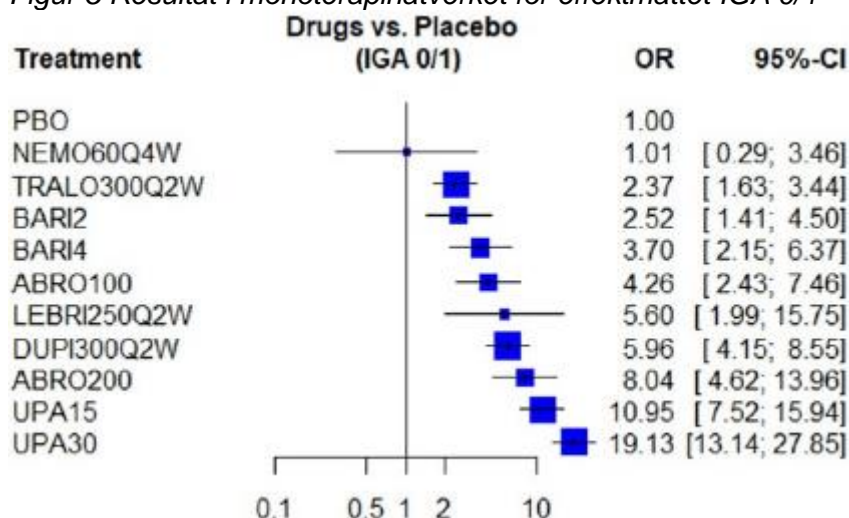
Figur 3 Resultat i monoterapinätverket för effektmåttet EASI-75



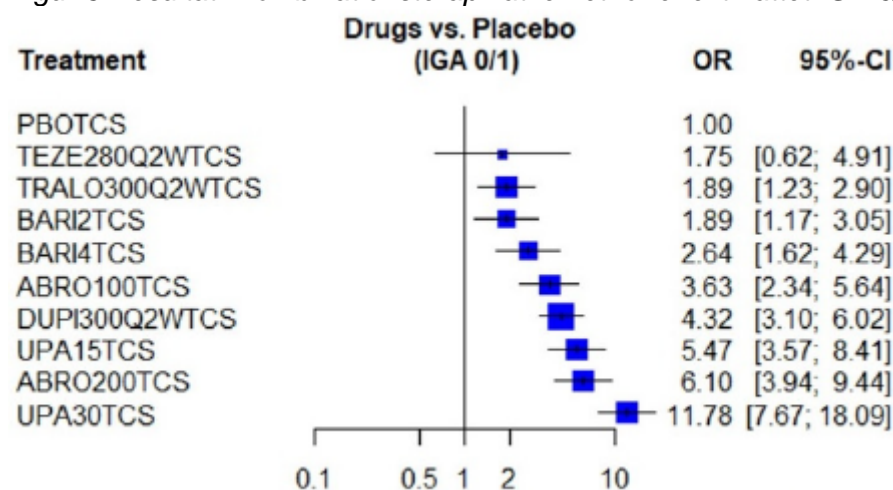
I det sekundära effektmåttet IGA var andelen som uppnådde IGA 0/1 högst med båda doserna upadacitinib 30 mg och 15 mg (figur 5), men i kombination med TCS visade abrocitinib 200 mg större effekt än upadacitinib 15 mg (figur 6).

Baricitinib 2 mg och 4 mg hade sämre effekt än abrocitinib 100 mg och 200 mg i EASI-75, EASI-90 och IGA 0/1.

Figur 5 Resultat i monoterapinätverket för effektmåttet IGA 0/1



Figur 6 Resultat i kombinationsterapinätverket för effektmåttet IGA 0/1



TLV:s diskussion

I de pivotala studierna med abrocitinib ingår patienter med både måttlig och svår sjukdom. Eftersom subgruppsanalysen av studieresultaten visar att abrocitinib ger en jämförbar behandlingseffekt i båda patientgrupperna, anser TLV att resultatet från den sammanslagna populationen kan användas för att utvärdera effekten avseende måttlig respektive svår atopisk dermatit.

Företaget har inkommit med tre nätverksmetaanalyser som stor del är baserade på samma studier avseende abrocitinib, upadacitinib och baricitinib men skillnader finns. På grund av det låga antalet patienter behandlade med upadacitinib som ingår i nätverksmetaanalysen av Silverberg *et al.* anser TLV att de två andra analyserna som inkluderar fler studiedeltagare utgör starkare evidens.

Studier med kombinationsterapi medför en svårighet i tolkningen av resultat eftersom det är svårt att särskilja vad som är kopplat till den aktiva substansen respektive den topikala behandlingen. Det är också ett större antal faktorer i studiedesign och behandling som behöver överensstämja för att en jämförelse av studier ska bli tillförlitlig. I Pereyra et al. drar författarna den generella slutsatsen att upadacitinib och abrocitinib i högre doser är de mest effektiva läkemedlen för korttidsbehandling av måttlig till svår AD. Ranking och oddskvoter pekar dock på att skillnaderna i effekt mellan abrocitinib, upadacitinib och dupilumab är mindre i studierna med samtidig behandling med TCS än i studierna med monoterapi. I analysen av Drucker et al konstateras däremot att den relativa effekten inte påverkas i någon större utsträckning av huruvida monoterapi eller kombinationsterapi har tillämpats i studierna.

Det är till nackdel för abrocitinib i effektjämförelsen att i studierna med abrocitinib har behandlingseffekten utvärderats efter 12 veckors användning, medan jämförelsealternativens studier har utvärderat effekten efter 16 veckor. TLV anser att skillnaden i behandlingens längd utgör en osäkerhet i effektjämförelsen eftersom längre tids användning kan ha gett större möjlighet att förbättra sjukdomen. [-----]

[21]]

I jämförelsen för måttlig AD visar de tre nätverksmetaanalyserna numeriska skillnader men överlappande konfidensintervall. Det noteras också att de effektskillnader mellan läkemedlen som visas i Drucker et al är mindre än vad som betraktas som minsta kliniskt viktiga skillnad på de skalor som används i effektmåtten, och det kan alltså ifrågasättas om de är kliniskt relevanta. Med hänsyn taget till resultaten i de indirekta jämförelserna och osäkerheten som skillnaden i behandlingens längd medför anser TLV att det inte föreligger någon tydlig evidens för att något av läkemedlen, abrocitinib respektive upadacitinib, skulle vara överlägset det andra vid måttlig atopisk dermatit.

Avseende effektjämförelsen gentemot Olumiant lyfter företaget i sin ansökan att TLV i tidigare ärende rörande Olumiant, dnr 3411/2020, har bedömt att baricitinib har något sämre effekt än dupilumab. Även den brittiska myndigheten NICE har bedömt att baricitinib sannolikt är mindre effektivt än dupilumab [22]. Företaget hävdar vidare att dupilumab i sin tur har en sämre effekt än abrocitinib baserat på resultaten i den direkt jämförande studien JADE DARE och att det därför är rimligt att anta att abrocitinib även har bättre effekt än baricitinib.

De primära effektmåtten i JADE DARE är uppmätta efter två respektive fyra veckors behandling och visar ett bättre resultat för abrocitinib än för dupilumab. [-----] JADE DARE är inte publicerad och inte heller granskad av EMA eftersom studien inte ingår i företagets ansökan om marknads godkännande. TLV anser att det medför en osäkerhet avseende studiens tillförlitlighet. Emellertid har effekten av abrocitinib jämförts med dupilumab även i studien JADE COMPARE, och EMA har bedömt att studieresultaten i denna visat på jämförbar effekt mellan abrocitinib 100 mg och dupilumab, och bättre effekt för abrocitinib 200 mg jämfört med dupilumab. TLV anser att resultatet i JADE DARE stödjer denna slutsats.

Mot bakgrund av resultaten i JADE COMPARE och DARE anser TLV att behandlingseffekten av abrocitinib är åtminstone jämförbar med dupilumab. TLV har tidigare bedömt att effekten av baricitinib är något sämre än effekten av dupilumab. Detta, i kombination med resultatet av nätverksmetaanalyserna, gör att TLV bedömer att behandlingseffekten av abrocitinib är åtminstone jämförbar med baricitinib.

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie.

Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att något av läkemedlen abrocitinib respektive upadacitinib skulle vara överlägset det andra, varför läkemedlen får anses vara jämförbara vid måttlig atopisk dermatit.

Vid svår atopisk dermatit bedömer TLV att resultatet av nätverksmetaanalyserna tyder på åtminstone jämförbar effekt mellan abrocitinib och baricitinib. Detta stöds av att abrocitinib visat jämförbar eller bättre effekt än dupilumab i direkt jämförande studier, samt att TLV tidigare bedömt att effekten av dupilumab varit något bättre än baricitinib vid svår atopisk dermatit.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser, en som avser patienter med måttlig atopisk dermatit (AD) och en som avser patienter med svår AD.

2.1 Hälsoekonomisk analys av patienter med måttlig AD

Enligt TLV:s bedömning utgör Rinvoq relevant jämförelsealternativ till Cibinqo för patienter med måttlig AD. Effekten av Cibinqo och Rinvoq bedöms av TLV som jämförbar vid behandling av patienter med måttlig AD, se avsnitt 1.4 för mer information.

I samband med subventionsansökan för Rinvoq (dnr 1807/2020) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Rinvoq. Sidoöverenskommelsen som tecknades omfattar all försäljning av Rinvoq inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Rinvoq minskar. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. TLV kan därför inte genomföra en direkt jämförelse där behandlingskostnaderna av Cibinqo jämförs med den faktiska behandlingskostnaden för Rinvoq.

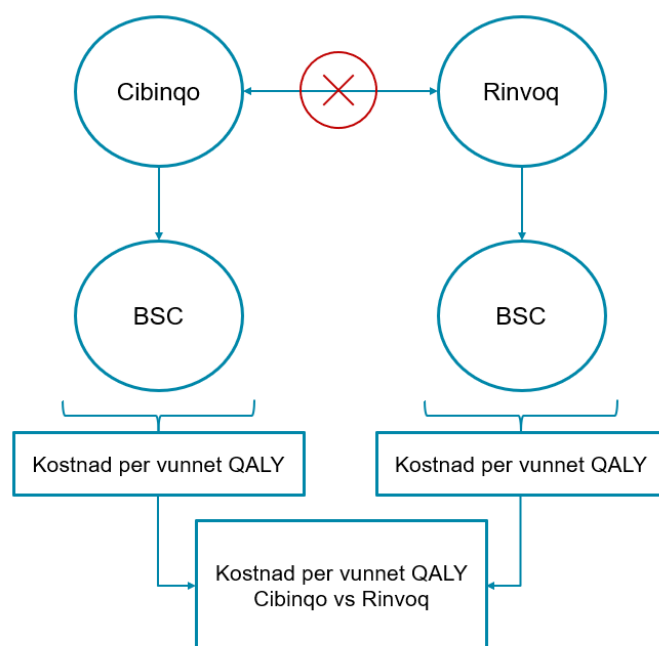
I stället gör TLV en så kallad ICER versus ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagets respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ kan kostnader och effekter från olika hälsoekonomiska analyser för Rinvoq respektive Cibinqo jämföras med varandra. På så sätt kan TLV tillämpa resultaten från den hälsoekonomiska analysen för Rinvoq avseende patienter med måttlig AD (dnr 2001/2021) för att göra en bedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Rinvoq.

TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt i utredningen av Ajoyv (dnr 1362/2019), Verzenios (dnr 503/2019), Braftovi och Mektovi (dnr 2740/2018 och 2739/2018), samt Kisqali (dnr 1781/2017).

2.1.2 TLV:s ICER versus ICER jämförelse: Kostnad per vunnet QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en ICER versus ICER jämförelse mellan Cibinqo och Rinvoq är att jämförelsealternativet är detsamma i företagets hälsoekonomiska analyser. Eftersom effekten av Cibinqo och Rinvoq bedöms vara jämförbar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår huvudsakligen bero på skillnader i läkemedelskostnader.

I utredningen av Rinvoq för indikationen AD (dnr 2006/2021) bedömdes relevant jämförelsealternativ vara bästa understödjande behandling (BSC) för patienter med måttlig AD. Företagets analys utgjordes därför av en kostnadsnyttoanalys mellan Rinvoq och BSC som avsåg patienter med måttlig AD. Även i denna utredning av Cibinqo har BSC använts som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen. TLV:s tillvägagångssätt illustreras i Figur 7 nedan.



Figur 7. TLV:s ICER versus ICER jämförelse mellan Cibinco och Rinvoq genom det gemensamma jämförelsealternativet

2.1.3 Antaganden i företagets hälsoekonomiska analys avseende måttlig AD

Företagets hälsoekonomiska analys jämfört med BSC består av en uppskattning av Cibinco's genomsnittliga läkemedelskostnader under ett livstidsperspektiv med förutsättningen att antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) är densamma för respektive behandling mot det gemensamma jämförelsealternativet BSC.

I TLV:s utredning av Rinvoq (dnr 2001/2021) uppskattades en behandlingstvinst om 1,34 QALYs när Rinvoq jämfördes mot BSC för patienter med måttlig AD. I samma utredning antogs behandling med Rinvoq leda till lägre sjukvårdskostnader som motsvarade cirka 310 000 kronor över ett livstidsperspektiv. Eftersom Cibinco och Rinvoq bedöms ha jämförbar effekt antar företaget att behandling med Cibinco också leder till en behandlingstvinst på 1,34 QALYs respektive besparing på cirka 310 000 kronor i sjukvårdskostnader över ett livstidsperspektiv för behandling av måttlig AD, jämfört med BSC.

Företagets uppskattning av Cibinco's genomsnittliga läkemedelskostnader över ett livstidsperspektiv består av ett kombinerat beslutsträd (år ett) och en Markovmodell (år två och framåt). Kostnadsuppskattningen utgår från att behandlingseffekt inträffar vid vecka [--], vilket innebär att patienter som inte uppnår tillräcklig effekt (definierat som EASI-75, se avsnitt 1.4) avbryter behandling. Därefter antas en årlig avbrottsfrekvens på cirka [--] procent. Företaget antar en konstant följsamhet till behandling på [--] procent, vilket [-----]. Behandlingsinitiering sker vid [--] års ålder och företaget tillämpar ett livstidsperspektiv i analysen. Könsfördelningen är [-----], som är i enlighet med normalbefolkningen. Kostnaderna har diskonterats med tre procent årligen.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att anta samma påverkan på sjukvårdskostnader och livskvalitetsvinster för Cibinco och Rinvoq. I TLV:s ICER versus ICER jämförelse av Cibinco jämfört med Rinvoq justeras dock ett fåtal antaganden avseende företagets uppskattning av Cibinco's läkemedelskostnader över en livstidshorisont. Syftet med TLV:s justeringar är att jämförelsen huvudsakligen ska bygga på skillnader i läkemedelskostnader mellan Cibinco och Rinvoq. Den

viktigaste justeringen TLV gör i företagets analys är antagandet om den årliga avbrottsfrekvensen. Till skillnad från företaget antar TLV en årlig avbrottsfrekvens på cirka [--] procent baserat på den kliniska studien [-----].

Efter TLV:s justeringar är det rimligt att anta att uppskattningen av genomsnittliga läkemedelskostnader över ett livstidsperspektiv leder till att behandlingsvinsten och besparingar i sjukvårdskostnader är jämförbara med det som fastställdes i TLV:s grundscenario för utvärderingen av Rinvoq avseende patienter med måttlig AD.

2.2 Hälsoekonomisk analys av patienter med svår AD

TLV har tidigare fattat beslut om att Rinvoq ska ingå i läkemedelsförmånerna för patienter med svår AD (dnr 2001/2021). Eftersom även Olumiant och Dupixent ingick i läkemedelsförmånerna för patienter med svår AD vid ansökningstillfället grundades jämförelsen på en kostnadsjämförelse mellan Rinvoq, Olumiant och Dupixent. Detta innebär att en jämförelse av kostnad per vunnet QALY mellan Cibinqo och Rinvoq mot ett gemensamt jämförelsealternativ i enlighet med metoden som beskrivs i avsnitt 2.1 inte är möjlig för patienter med svår AD.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet utgörs av Olumiant, vilket är det kliniskt relevanta jämförelsealternativet med lägst AUP (se avsnitt 1.3).

I samband med subventionsansökan för Olumiant för indikationen reumatoid artrit (dnr 1582/2017) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Olumiant. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. Olumiant's inträde i förmånerna för indikationen svår AD baserades dock på läkemedlets fastställda AUP (dnr 3411/2020).

2.2.1 Antaganden i företagets hälsoekonomiska analys avseende svår AD

I företagets kostnadsjämförelse jämförs behandlingskosten för Cibinqo med behandlingskosten för Olumiant till fastställt AUP. Eftersom både Cibinqo och Olumiant tillhandahålls i likartade förpackningar och administreras med samma frekvens jämför företaget enbart kostnad per förpackning och enhet i sin kostnadsjämförelse.

Läkemedelskostnader för Cibinqo och Olumiant till listpris (AUP) redovisas i tabell 4 nedan:

Tabell 4. Läkemedelskostnader för Cibinqo och Olumiant

Produkt	Antal tabletter	Förpackningskostnad (AIP)	Förpackningskostnad (AUP)	Enhetskostnad (AUP)
Cibinqo 50 mg	28	8 218,00 kr	8 428,61 kr	301,02 kr
Cibinqo 100 mg	28	8 218,00 kr	8 428,61 kr	301,02 kr
Cibinqo 200 mg	28	8 218,00 kr	8 428,61 kr	301,02 kr
Olumiant 2 mg	28	7 770,00 kr	7 971,65 kr	284,70 kr
Olumiant 2 mg	98	27 205,15 kr	27 795,50 kr	283,63 kr
Olumiant 4 mg	28	7 770,00 kr	7 971,65 kr	284,70 kr
Olumiant 4 mg	98	27 205,00 kr	27 795,35 kr	283,63 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse för patienter med svår atopisk dermatit är relevant. Detta eftersom TLV bedömer att effekten är jämförbar och båda läkemedel administreras på samma sätt.

3 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Cibinco. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Cibinco inom läkemedelsförmånerna från den 1 oktober 2022. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Cibinco inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med måttlig eller svår AD.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Cibinco är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med måttlig till svår AD.

3.1 TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Cibinco och Rinvoq avseende patienter med måttlig atopisk dermatit

I TLV:s utredning av Rinvoq (dnr 2001/2021) uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 83 000 kronor för patienter med måttlig AD. Denna bedömning tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Rinvoq. TLV jämför kostnaden per vunnet QALY för Rinvoq med motsvarande kostnad per vunnet QALY för Cibinco.

Resultat i TLV:s jämförelse

I tabell 5 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Cibinco. Resultaten visar att ICER för Cibinco är cirka [-----] kronor per vunnet QALY om analysen baseras på Cibinco:s ansökta AUP.

Tabell 5. Resultat i TLV:s analys av Cibinco jämfört med BSC för patienter med måttlig AD

	Cibinco	BSC	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
QALY	-	-	1,34
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			[-----]
Kostnad per vunnet QALY inklusive sidoöverenskommelse			Dominant*

**Dominanta resultat innebär att behandlingen har bättre effekt och leder till lägre behandlingskostnader än jämförelsealternativet

I tabell 6 nedan presenteras de hälsoekonomiska resultaten jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet BSC med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Cibinco och Rinvoq. Resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY för Cibinco är lägre än för Rinvoq med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna.

Tabell 6. ICER versus ICER jämförelse med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Cibinco och Rinvoq

	Cibinco mot BSC (med sidoöverenskommelse)	Rinvoq mot BSC (med sidoöverenskommelse)
Totala kostnader	-26 366 kr	111 267 kr
QALY	1,34	1,34
Kostnad per vunnet QALY	Dominant	82 889 kr

3.2 Företagets och TLV:s kostnadsjämförelse mellan Cibinqo och Olumiant avseende patienter med svår atopisk dermatit

TLV bedömer att företagets antagande om att enbart inkludera läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen är rimligt. Därför gör TLV inga justeringar och redovisar enbart pris per enhet för de olika jämförelsealternativen. Resultaten inklusive och exklusive sidoöverenskommelsen redovisas i tabell 7 respektive tabell 8 nedan. Det enhetspris för Olumiant som är förknippat med lägst kostnader till AUP inkluderas i jämförelsen.

Tabell 7. Läkemedelskostnader för Cibinqo och Olumiant exklusive sidoöverenskommelsen för Cibinqo

Produkt	Cibinqo (oavsett styrka)	Olumiant	Skillnad
Pris per enhet (AUP)	301,02 kr	283,63 kr	17,39 kr

Tabell 8. Läkemedelskostnader för Cibinqo och Olumiant inklusive sidoöverenskommelsen för Cibinqo

Produkt	Cibinqo (oavsett styrka)	Olumiant	Skillnad
Pris per enhet (AUP)	[-----]	283,63 kr	[-----]

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

3.3 Budgetpåverkan

Företaget estimerar att år 2026 kommer [---] patienter att behandlas med Cibinqo. Detta skulle enligt företaget innebära en estimerad försäljning på [-----] kronor år 2026. I tabell 9 nedan presenteras företagets försäljningsprognos.

Tabell 9. Företagets estimerade försäljning för Cibinqo

År	2022	2023	2024	2025	2026
Försäljning (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) utreder för närvarande Cibinigo för patienter med atopisk dermatit. Det finns ännu inga publicerade uppgifter om när rapporten förväntas publiceras.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 10. Företagets uppgifter om pris och subvention i andra länder

<p>Bilden är borttagen på grund av sekretess</p>
--

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 Författningstext m.m.

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

6 Sammanvägning

Cibinqo innehåller den aktiva substansen abrocitinib. Läkemedlet godkändes i december 2021 av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling. Nuvarande subventionsansökan avser denna patientgrupp när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2017:1) ska jämförelsealternativet utgöra det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Avseende svår atopisk dermatit bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Cibinqo utgörs av Olumiant. Avseende måttlig atopisk dermatit utgör Rinvoq det relevanta jämförelsealternativet.

I företagets kliniska studieprogram har abrocitinib visat kliniskt relevant och statistiskt signifikant bättre effekt än placebo både som monoterapi och i kombination med topikala kortikosteroider. Avseende säkerhet var abrocitinib generellt väl tolererat i de kliniska studierna.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av abrocitinib gentemot upadacitinib och baricitinib. Företaget redovisar indirekta jämförelser i form av tre nätverksmetaanalys, där abrocitinib jämförs med andra avancerade systemiska behandlingar för måttlig till svår AD.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att något av läkemedlen abrocitinib respektive upadacitinib skulle vara överlägset det andra, varför läkemedlen får anses vara jämförbara vid måttlig atopisk dermatit.

Vid svår atopisk dermatit bedömer TLV att resultatet av nätverksmetaanalyserna visar på åtminstone jämförbar effekt mellan abrocitinib och baricitinib. Detta stöds också av att abrocitinib visat jämförbar eller bättre effekt än dupilumab i direkt jämförande studier, samt att TLV tidigare bedömt att effekten av dupilumab varit något bättre än baricitinib vid svår atopisk dermatit.

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser. En analys avser patienter med måttlig AD där Rinvoq utgör relevant jämförelsealternativ, och den andra analysen avser patienter med svår AD Olumiant utgör relevant jämförelsealternativ.

För Rinvoq finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som omfattas av sekretess. TLV genomför därför en så kallad ICER versus ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagets respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda det gemensamma jämförelsealternativet BSC kan kostnader och effekter från olika hälsoekonomiska analyser för Cibinqo respektive Rinvoq jämföras med varandra.

TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse för patienter med svår atopisk dermatit, där Cibinqo jämförs mot Olumiant, är relevant. Detta eftersom TLV bedömer att effekten är jämförbar och båda läkemedel administreras på samma sätt.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Cibinqo minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Resultaten i TLV:s analys avseende patienter med måttlig AD med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Cibirgo visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är dominant jämfört med BSC. Dominanta resultat innebär att behandlingen har effektfördelar samt att totala kostnader är lägre än för jämförelsealternativet BSC. Denna kostnad per vunnet QALY är lägre än motsvarande kostnad per vunnet QALY för Rinvoq jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet BSC.

Resultaten i TLV:s analys avseende patienter med svår AD med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Cibirgo visar att läkemedelskostnaderna för Cibirgo underskrider läkemedelskostnaderna för Olumiant.

Baserat på TLV:s resultat bedömer TLV att kostnaden för Cibirgo med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Rinvoq avseende patienter med måttlig AD, samt för Olumiant avseende patienter med svår AD.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Cibirgo ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.

7 Referenser

- [1] "E.K. Johansson, "Atopiskt eksem vanligt i alla åldrar", *Läkartidningen* 2017,114:EUEC.."
- [2] "A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber, S. Christen-Zaech, M. Deleuran, A. Fink-Wagner, *et al.*, "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I", *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Vol. 32, no. 5, pp. 657-682, May 2018.."
- [3] "J. Kim, B.E. Kim, D.Y.M. Leung, "Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications", *Allergy Asthma Proc.*, Vol. 40(2), pp. 84–92, Mar 2019."
- [4] "J. Silverberg, "Comorbidities and the impact of atopic dermatitis", *Ann Allergy Asthma Immunol*. Vol. 123(2), pp.144-151, Aug 2019.."
- [5] "E. K. Johansson, N. Ballardini, A. Bergström, I. Kull, and C. F. Wahlgren, "Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference?," *The British journal of dermatology*, vol. 173, no. 4, pp. 962-8, Oct 2015, doi: 10.1111/bjd.13901.."
- [6] "F.L. Dalgard, U. Gieler, L. Tomas-Aragones, L. Lien, F. Poot, G.B.E. Jemec *et al.*, "The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries", *J Invest Dermatol*, vol. 135(4), pp 984-991, Apr 2015."
- [7] "E.K. Johansson, "Atopiskt eksem vanligt i alla åldrar", *Läkartidningen* 2017,114:EUEC."
- [8] "Läkemedelsverket, "Behandling av atopiskt eksem-behandlingsrekommendation," 2005.."
- [9] "A. Wollenberg *et al.*, "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II," (in eng), *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, vol. 32, no. 6, pp. 850-878, Jun 2018, doi: 10.1111/jdv.14888.."
- [10] "A. Wollenberg, J. Szepietowski, A. Taieb, and J. Ring, "Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I," (in eng), *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, vol. 33, no. 7, p. 1436, Jul 2019, doi: 10.1111/jdv.15719.."
- [11] "Läkemedelsrådet, Region Skåne. (2021, 2021-12-13.)"Regionala riktlinjer avseende systembehandling av svår atopisk dermatit i Region Skåne." Available: https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/riktlinjer/lakemedelsriktlinjer/systemisk-behandling-av-atopisk-dermatit_reviderad-riktlinje-2019-11-05.pdf."
- [12] "E.L. Simpson, R. Sinclair, S. Forman, A. Wollenberg, R. Aschoff, M. Cork *et al.*, "Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet*, vol. 396, pp. 255–66 Jul 25 2020."
- [13] "J.I. Silverberg, E.L. Simpson, J.P. Thyssen, M Gooderham, G. Chan, C Feeney *et al.*, "Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis, A Randomized Clinical Trial", *JAMA Dermatol*, vol. 156(8) pp. 863-873, June 3 2020."
- [14] "T. Bieber. E.L. Simpson, J.I. Silverberg, D. Thaci, C. Paul, A.E. Pink *et al.*, "Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis." *N Engl J Med*, vol. 384(12) pp. 1101-1112, Mar 25 2021."
- [15] "Pfizer Inc. (2020d). "B7451050 A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Multi-Center Study Assessing the Efficacy and Safety of Abrocitinib Compared with Dupilumab in Adult Participants on Background Topical Therapy with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Amendment 2; Data on File)."."
- [16] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Produktresumé Cibinqo, 2021."
- [17] "Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Cibinqo, 2021."

- [18] "J.I. Silverberg, J.P. Thyssen, K. Fahrbach, K. Mickle, J.C. Cappelleri, W. Romero, *et al.*, "Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis." *J Eur Acad Dermat Venereol*, vol. 35(9), pp. 1797-810, Jun 12 2021."
- [19] "A.M. Drucker, D.E. Morra, D. Prieto-Merino, A.G. Ellis, Z.Z.N. Yiu, B. Rochweg *et al.* "Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis. Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis" *JAMA Dermatol* Published online March 16, 2022."
- [20] "J. Pereyra-Rodriguez, S. Alcantara-Luna, J. Dominguez-Cruz, M. Galan-Gutierrez, R. Ruiz-Villaverde, S. Vilar-Palomo *et a.*, "Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis" *Life*, Vol. 11(9): 927, Sept 6 2021."
- [21] "JADE EXTEND, Pfizer, 2020, Data on file."
- [22] "National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2021, 2022-04-22). "Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA681]" Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681>."

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

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