

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Uzpruvo (ustekinumab)

Utvärderade indikationer

Plackpsoriasis
Plackpsoriasis hos pediatrika patienter
Psoriasisartrit (PsA)
Crohns sjukdom

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall/Avslag/Begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

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

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Uzpruvo (ustekinumab), injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, ATC-kod B01AC27
Patientgrupper som omfattas av den föreslagna subventionen	<ul style="list-style-type: none">• Vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis som inte svarat på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar.• Barn och ungdomar från 6 år och äldre med måttlig till svår plackpsoriasis, som inte är adekvat kontrollerade med, eller intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusterapier.• Som monoterapi eller i kombination med MTX för vuxna patienter med aktiv psoriasisartrit, när svaret på tidigare icke biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) har varit otillräcklig.• Vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som fått otillräckligt svar eller inte längre svarar på eller varit intoleranta mot antingen konventionell terapi eller en TNFα-antagonist eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar en omsättning vid fullskaleförsäljning till [-----] kronor.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-08-05

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Uzpruvo	45 mg	1 lösning i förfylld spruta	22 990,10	23 613,10
Uzpruvo	90 mg	1 lösning i förfylld spruta	22 990,10	23 613,10

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom), Jien Long (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

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

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV:s hälsoekonomiska bedömningar i ärendet baseras på kostnadsjämförelser. Eftersom svårighetsgraden därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	För patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig bedömer TLV att de relevanta jämförelsealternativen för Uzpruvo utgörs av följande läkemedelsbehandlingar: <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Ilumetri</i> för indikationen plackpsoriasis hos vuxna patienter 2. <i>Taltz</i> för indikationen plackpsoriasis hos pediatrika patienter 3. <i>Bimzelx</i> för indikationen psoriasisartrit vid nyinsättning och <i>Stelara</i> för de patienter som redan står på behandling med <i>Stelara</i>. 4. <i>Skyrizi</i> och/eller <i>Entyvio</i> för indikationen Crohns sjukdom
Relativ effekt och säkerhet	Uzpruvo är en biosimilar till referensläkemedlet <i>Stelara</i> . Av dessa två är det <i>Stelara</i> som i klinisk praxis är mest studerat. Mot denna bakgrund utgår TLV från effektresultat för produkten <i>Stelara</i> vid bedömning av den relativa effekten av Uzpruvo i jämförelse mot de relevanta jämförelsealternativen TLV bedömer att det finns vissa osäkerheter i den relativa effekten mellan ustekinumab och de relevanta jämförelsealternativen. Effekten mellan IL-hämmare har tidigare bedömts som jämförbar på gruppnivå. TLV är dock medvetna om att det kan finnas individuella skillnader i relativ effekt mellan specifika produkter om de jämförs mot varandra i direkt jämförande studier.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	TLV utgår från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna är läkemedelskostnader vid induktionsbehandling och underhållsbehandling.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Sammanfattningsvis bedöms resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse vara förknippat med låg osäkerhet eftersom samtliga analyser visar att den genomsnittliga behandlingskostnaden per år för Uzpruvo är lägre än kostnaden för jämförelsealternativen avseende samtliga indikationer.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Uzpruvo är lägre än behandlingskostnaden för jämförelsealternativen.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Plackpsoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom.....	1
2.1	Plackpsoriasis.....	1
2.2	Psoriasisartrit.....	2
2.3	Crohns sjukdom	2
2.4	Svårighetsgrad för tillstånden	3
3	Läkemedlet.....	3
3.1	Indikation.....	3
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	5
5	Jämförelsealternativ	6
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	8
6.1	Kliniska studier	8
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Kostnader	12
7.2.1	Plackpsoriasis (vuxna patienter).....	12
7.2.2	Plackpsoriasis (pediatriska patienter)	12
7.2.3	Psoriasisartrit	13
7.2.4	Crohns sjukdom	14
7.2.5	Administreringskostnader	15
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	16
8.1	TLV:s kostnadsjämförelse	16
8.2	TLV:s känslighetsanalyser	16
8.3	Samlad bedömning av resultaten	17
9	Regler och praxis.....	18
9.1	Den etiska plattformen	18
9.2	Författningstext m.m.	18
10	Referenser.....	19
	Bilagor	20
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	20

1 Företagets ansökan

Uzpruvo är en biosimilar, vilket innebär att det innehåller en ny version av den aktiva substansen i ett redan godkänt biologiskt läkemedel, ett så kallat referensläkemedel. Referensläkemedlet för Uzpruvo (ustekinumab) är Stelara (ustekinumab) och de terapeutiska indikationerna, doserna och administreringsvägen för Uzpruvo är samma som för Stelara förutom att ulcerös kolit inte ingår i godkännandet för Uzpruvo. Stelara ingår i läkemedelsförmanerna med begränsad subvention för samtliga godkända indikationer (dnr 1850/2022).

Den godkännande myndigheten, europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), bedömde att Uzpruvo och Stelara är jämförbara med avseende på klinisk farmakokinetik, effekt och säkerhet i enlighet med EU:s krav för biosimilarer.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter där behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

2 Plackpsoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom

2.1 Plackpsoriasis

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] samt från SBU:s rapport Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis [2].

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

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

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

Idag betraktas psoriasis inte enbart som en hudsjukdom, utan som en systemsjukdom, där immunsystemet spelar en central roll [1]. Världshälsoorganisationen (WHO) har definierat psoriasis som en allvarlig kronisk sjukdom 2014 [3].

Över 200 000 personer i Sverige har psoriasis [4] varav cirka 24 procent med en måttlig till svår svårighetsgrad. Cirka 5 000 av dem är barn och unga (under 18 år).

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

2.2 Psoriasisartrit

Omkring hälften av patienter med psoriasis drabbas av värk och ledbesvär och cirka hälften av dessa utvecklar inflammatorisk ledsjukdom – psoriasisartrit (PsA). Hos övriga patienter kan ingen inflammatorisk komponent påvisas, trots uttalad smärta och värk, och ofta utvecklas ett kroniskt smärtsyndrom. Ledbesvären debuterar vanligen hos patienter som redan har hudengagemang men kan föregå hudsjukdom eller debutera samtidigt [5].

Sjukdomen startar ofta med inflammation i ligament och ledfästen, och därefter inflammeras en eller flera leder. Cirka hälften av patienterna har inflammation i ett enstaka finger eller en enstaka led, medan den andra hälften har inflammation i flera leder. Inflammationen ger stelhet och smärta vid både aktivitet och vila. Den allvarligaste och mindre vanliga sjukdomsformen kan också ge funktionsnedsättningar, såsom nedsatt rörlighet i leder [6].

Sjukdomsbilden kan växla över tid och är viktig för ställningstagande till prognos samt val av behandlingsstrategi. Det finns ökad förekomst av andra inflammatoriska manifestationer hos patienter vid psoriasisartrit, till exempel uveit och inflammatorisk tarmsjukdom.

Utifrån svenska diagnosregister bedöms cirka 20 000 personer idag ha diagnosen psoriasisartrit. Sjukdomen är lika vanlig hos kvinnor som hos män och debuten sker vanligen mellan 30 och 55 års ålder [5].

2.3 Crohns sjukdom

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) [7].

Inflammatorisk tarmsjukdom eller IBD (från den engelska termen inflammatory bowel disease) omfattar diagnoserna Crohns sjukdom (CD), ulcerös kolit och oklassificerad inflammatorisk tarmsjukdom (IBD-U). IBD är en kronisk sjukdom, som förekommer hos knappt en procent av befolkningen, som inte går att bota och ofta behövs livslång läkemedelsbehandling.

Kliniskt är CD en mycket heterogen sjukdom. Oftast inflammeras bara den nedre delen av tunntarmen och första delen av tjocktarmen men inflammationen kan uppstå i hela mag-tarmkanalen, från munnen och till ändtarmsöppningen. Ibland drabbas bara tunntarmen, tjocktarmen eller ändtarmsöppningen. Inflammationen förekommer ofta fläckvis och inflammationen är ej begränsad till slemhinnan utan engagerar djupare lager i tarmväggen. Symtomen är beroende av sjukdomens lokalisation, karaktär och svårighetsgrad. Kronisk diarré är det vanligaste symtomet, ibland med blod och slem. Även undernäring, viktnedgång och buksmärta är vanligt. För en betydande andel av patienterna minskar symtomen med åren. En hälsosam livsstil har betydelse för patientens sjukdomsförlopp och prognos. Rökning kan påverka sjukdomsförloppet och ökar riskerna för komplikationer vid CD.

CD förlöper oftast skovvis där lugna perioder (remission) växlas med uppflammande episoder (flares) vilka kan dyka upp spontant och oförutsägbart. Ibland kan dock sjukdomen ha ett mer kontinuerligt aktivt förlopp. Utan skarpa gränser indelas CD ofta i lindrig, måttlig och svår sjukdom.

Prevalensen av CD i Sverige uppskattas till omkring 48 000 patienter (4,7 per 1000 invånare) [8]. Incidensen har gradvis ökat under de senaste decennierna. Årligen drabbas nu cirka 10

personer av CD per 100 000 invånare i Sverige. Av dessa behandlas ungefär 30 procent med biologiska läkemedel [9]. Insjuknandet i CD sker oftast mellan 15 och 40 års ålder. Även om de flesta patienter insjuknar under ungdomsåren eller i ung vuxen ålder kan sjukdomen också drabba barn och äldre [7].

2.4 Svårighetsgrad för tillstånden

TLV:s hälsoekonomiska bedömningar i ärendet baseras på kostnadsjämförelser. Eftersom svårighetsgraden därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.

3 Läkemedlet

Uzpruvo fick centralt godkännande från Europeiska kommissionen den 5 januari 2024 som biosimilar med Stelara som referensläkemedel. Uzpruvo innehåller den aktiva substansen ustekinumab och är den första biosimilaren på den svenska marknaden för denna substans.

3.1 Indikation

Plackpsoriasis

Uzpruvo är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Uzpruvo är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 år och äldre, som inte är adekvat kontrollerade med, eller intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusterapier.

Psoriasisartrit (PsA)

Uzpruvo som monoterapi eller i kombination med MTX är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare icke biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) har varit otillräckligt.

Crohns sjukdom

Uzpruvo är indicerat för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som fått otillräckligt svar eller inte längre svarar på eller varit intoleranta mot antingen konventionell terapi eller en TNF α -antagonist eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier.

3.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Uzpruvo, ustekinumab, är en monoklonal antikropp, ett slags protein som har utformats för att känna igen och fästa vid ett särskilt mål som finns i kroppen. Ustekinumab binder till två signalmolekyler i immunsystemet som kallas interleukin-12 och interleukin-23. Båda dessa molekyler är inblandade i inflammation och andra processer som är viktiga vid psoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom. Ustekinumab hämmar signalmolekylernas aktivitet och därmed också aktiviteten hos immunsystemet, vilket lindrar sjukdomssymtomen.

3.3 Dosering/administrering

Uzpruvo finns endast tillgängligt som 45 mg och 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta för subkutan användning. För intravenös användning såväl som för subkutan administrering av doser lägre än 45 mg bör andra ustekinumab-produkter användas.

Plackpsoriasis

Rekommenderad initialdos av Uzpruvo är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg fyra veckor senare och därefter var 12:e vecka.

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Patienter med kroppsvikt >100 kg

För patienter med en kroppsvikt >100 kg administreras initialdosen 90 mg subkutant. Behandlingen fortsätter med 90 mg fyra veckor senare och därefter var 12:e vecka. 45 mg har också visat effekt hos dessa patienter, men 90 mg gav större effekt.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Rekommenderad dos Uzpruvo baserat på kroppsvikt visas nedan (tabell 1). Uzpruvo ska administreras vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka.

Tabell 1 Rekommenderad dos av Uzpruvo för pediatrika patienter med psoriasis

Kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos
<60 kg	-
≥60 kg to ≤100 kg	45 mg
>100 kg	90 mg

Det finns ingen beredningsform för Uzpruvo som tillåter viktbaserad dosering för pediatrika patienter under 60 kg. Uzpruvo finns endast tillgängligt som 45 mg och 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta. Det är således inte möjligt att administrera Uzpruvo till patienter som kräver mindre än en full dos på 45 mg. Om en annan dos krävs, ska andra ustekinumab-produkter som erbjuder viktbaserad dosering användas i stället.

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Psoriasisartrit (PsA)

Rekommenderad initialdos av Uzpruvo är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg fyra veckor senare och därefter var 12:e vecka. Alternativt kan 90 mg ges till patienter med en kroppsvikt på >100 kg.

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Crohns sjukdom

Uzpruvo finns endast tillgängligt i förfyllda sprutor för subkutan användning. Eftersom behandling av Crohns sjukdom ska initieras genom intravenös infusion, måste en annan ustekinumab-produkt användas som första intravenös dos (130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning). Den första subkutana administreringen av 90 mg Uzpruvo ska göras i vecka 8 efter den intravenösa dosen. Efter detta rekommenderas doser var 12:e vecka.

Patienter som inte har visat tillräckligt svar åtta veckor efter den första subkutana dosen kan få en andra subkutan dos vid detta tillfälle.

Patienter som inte längre svarar vid dosering var 12:e vecka kan ha nytta av att öka doseringsfrekvensen till var 8:e vecka. Patienter kan därefter doseras var 8:e vecka eller var 12:e vecka enligt klinisk bedömning.

Man bör överväga att sätta ut behandlingen hos patienter som inte visar några tecken på att ha nytta av behandlingen 16 veckor efter den intravenösa induktionsdosen eller 16 veckor efter byte till underhållsdosering var 8:e vecka.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Plackpsoriasis

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [1] och specialistföreningen Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi [10].

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

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

Enligt behandlingsrekommendationerna bör det syntetiska läkemedlet metotrexat (konventionell systemisk behandling) eller de subkutana TNF-hämmarna¹ etanercept och adalimumab (beroende på vilka som har lägst total behandlingkostnad) erbjudas som förstahandsbehandling till patienter med psoriasis som är aktuella för systemisk behandling. Den subkutana TNF-hämmaren certolizumab kan vara ett alternativ för personer som vill bli gravida, är gravida eller ammar eftersom läkemedlet, till skillnad från övriga TNF-hämmare, med största sannolikhet inte passerar moderkakan och inte går över i bröstmjölken.

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

Psoriasisartrit

Nedanstående baseras på behandlingsriktlinjer från Svensk Reumatologisk Förening som uppdaterats 2022 [11]. Dessa riktlinjer är mer täckande än Läkemedelsverkets riktlinjer då det innehåller de senaste tillgängliga läkemedlen.

En grundläggande symtomlindrande farmakologisk behandling vid PsA är NSAID-preparat. Beprövad erfarenhet av lokala kortisoninjektioner är god vid engagemang av perifera leder. Nästa steg är konventionell systemisk behandling där metotrexat bedöms som förstahandsval vid behandling av PsA med perifert ledengagemang, med leflunomid eller sulfasalazin som alternativ i andra hand. För patienter med mycket hög sjukdomsaktivitet kan behandling med TNF-hämmare övervägas som första DMARD behandling.

Som initial biologisk behandling vid PsA rekommenderas i normalfallet TNF-hämmare, baserat på god dokumenterad effekt och lång klinisk erfarenhet. Vid tveksam effekt, behandlingssvikt eller biverkningar kan i första hand behandling med en annan TNF-hämmare eller IL-17A-hämmare alternativt JAK-hämmare övervägas. Resterande tillgängliga alternativ, det vill säga IL23-hämmarna Tremfya (guselkumab) och Skyrizi (risankizumab); IL12/23-hämmaren Stelara, samt T-cellsmoduleraren abatacept; fosfodiesteras 4-hämmaren apremilast rekommenderas som alternativa behandlingar för utvalda patienter.

¹ Läkemedel som blockerar Tumor Necrosis Factor (TNF) och används för att behandla inflammatoriska led-, hud- och tarmsjukdomar, inklusive psoriasis.

Crohns sjukdom

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för behandling av IBD från 2021 framgår att de allra flesta som har CD behöver någon form av behandling. Det övergripande målet är att patienten ska bli fri från symtom och inflammation. Behandlingen botar inte sjukdomen utan syftar till god hälsa och livskvalitet för patienten samt till att minska risken för framtida komplikationer. Behandlingen består av läkemedel, operation eller både och. De flesta behandlas med läkemedel och behöver inte opereras [7].

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

Uzpruvo är indicerat för patienter med måttlig till svår CD. För dessa rekommenderas främst kortikosteroider och/eller TNF-hämmare vid induktionsbehandling. Vid underhållsbehandling rekommenderas främst tiopuriner och/eller TNF-hämmare.

TNF-hämmare är effektiva läkemedel vid CD, men vissa patienter uppnår inte behandlings svar inom tre månader efter initiering av behandling. Andra svarar på induktionsbehandling och uppnår steroidfri remission, men uppvisar en försämrad behandlingseffekt över tid, så kallad *loss of respons*.

Aktuell subventionsansökan rör patienter med måttlig till svår CD och otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel, specifikt patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt. Enligt rekommendationerna ska dessa patienter behandlas med integrinhämmaren Entyvio (vedolizumab) eller interleukinhämmaren Stelara. Sedan 2022 finns även läkemedlet Skyrizi godkänt för samma patientpopulation.

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om begränsad subvention endast för patienter som inom de godkända indikationerna för Uzpruvo som har haft otillräcklig effekt med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Företaget anger i sin ansökan att Stelara är relevant jämförelsealternativ till samtliga godkända indikationer för Uzpruvo vid behandling av de patienter som är avsedda att behandlas med läkemedlet.

På TLV:s begära har företaget under ärendets gång kompletterat sin ansökan med hälsoekonomiska analyser mot de jämförelsealternativ som TLV bedömer vara relevanta i aktuellt ärende.

TLV:s diskussion

Plackpsoriasis hos vuxna patienter

Enligt nationella riktlinjer om vård vid psoriasis [1] rekommenderas IL17- och IL23-hämmare, Bimzelx (bimekizumab), Cosentyx (sekukinumab), Ilumetri (tildrakizumab), Kyntheum (brodalumab), Skyrizi (risankizumab), Stelara (ustekinumab), Taltz (ixekizumab) och Tremfya (guselkumab), för patienter som inte svarat på subkutana TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell systemisk behandling inte är aktuell. TLV har i tidigare ärenden (dnr 619/2019, 2178/2021, 2586/2022 och 1810/2022) gjort bedömningen att samtliga i Sverige tillgängliga IL-hämmare med samma indikation utgjort relevanta jämförelsealternativ till varandra.

Av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen som är aktuella för samma patientpopulation som är aktuella för behandling med Uzpruvo är Ilumetri det läkemedel som bedöms vara förknippat med lägst genomsnittlig behandlingskostnad.

TLV:s bedömning:

Med stöd av behandlingsrekommendationer och i likhet med bedömningar i tidigare ärenden (dnr 619,2019, 2178/2021, 2586/2022 och 1810/2022) bedömer TLV att samtliga IL-hämmare utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Uzpruvo vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Ilumetri är det alternativ som är förknippat med lägst behandlingskostnad och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Specifika behandlingsrekommendationer för barn saknas. Enligt statistik från Socialstyrelsen behandlas majoriteten av barn och ungdomar som behöver biologiska läkemedel idag med TNF-hämmare och ett litet antal patienter behandlas med IL-hämmare.

De IL-hämmare som finns tillgängliga med godkänd indikation för barn från 6 år är förutom Uzpruvo även Stelara, Taltz och Cosentyx. TLV har i tidigare ärenden (dnr 619/2019, 2178/2021, 2586/2022 och dnr 1810/2022) gjort bedömningen att samtliga i Sverige tillgängliga IL-hämmare med samma indikation utgjort kliniskt relevanta jämförelsealternativ till varandra. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning för patientgruppen barn från 6 år.

Av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen som finns tillgängliga för samma patientpopulation som är aktuella för behandling med Uzpruvo är Taltz det läkemedel som bedöms vara förknippat med lägst genomsnittlig behandlingskostnad.

TLV:s bedömning:

Med stöd av behandlingsrekommendationer och i likhet med bedömningar i tidigare ärenden (dnr 619,2019, 2178/2021, 2586/2022 och 1810/2022) bedömer TLV att Stelara, Taltz och Cosentyx utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Uzpruvo vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn från 6 år. Taltz är det alternativ som är förknippat med lägst behandlingskostnad och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo.

Psoriasisartrit

I riktlinjerna för psoriasisartrit [11] görs en tydlig distinktion baserat på verkningsmekanism: IL17-hämmare prioriteras före övriga IL-hämmare (IL23 och IL12/23) och kommer in som ett alternativ då en TNF-hämmare inte har gett effekt. IL12/23-hämmaren Stelara utgör ett alternativ när andra, IL17- och IL23- hämmare, inte kan ges. Utifrån detta anser TLV att det i aktuellt ärende är rimligt att val av relevant jämförelsealternativ baseras på produkternas gruppindelning avseende verkningsmekanism. Förutom Uzpruvo finns i gruppen IL12/23-hämmare i nuläget endast läkemedlet Stelara. Stelara ingår i läkemedelsförmånerna men har i dagsläget en subventionsbegränsning som omöjliggör nyinsättning av produkten vid indikationen psoriasisartrit. Detta medför att Stelara inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo vid nyinsättning på ustekinumab. För övriga IL-hämmare inom förmånerna med indikationen psoriasisartrit är nyinsättning möjlig. För patienter som sviktat på behandling med TNF-hämmare finns IL17-hämmarna Cosentyx, Taltz och Bimzelx inom förmånerna. För patienter som sviktat även på dessa finns IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi. Det läkemedel med lägst genomsnittlig behandlingskostnad av dessa IL-hämmare är läkemedlet Bimzelx.

För patienter som redan står på behandling med Stelara är Stelara dock ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning:

Stelara ingår i läkemedelsförmånerna med en förmånsbegränsning som innebär att Stelara endast subventioneras för patienter som redan står på behandling med det läkemedlet. Stelara är inte subventionerat för nyinsättning vid behandling av psoriasisartrit.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att Stelara är relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo för patienter som redan står på behandling med Stelara.

Däremot bedömer TLV att Stelara inte är relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo vid nyinsättning på ustekinumab, eftersom Stelara inte subventioneras för denna patientgrupp. TLV konstaterar att ett flertal IL-hämmare ingår i förmånen som ett behandlingsalternativ när behandling med en TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Av dessa har IL17-hämmaren Bimzelx lägst behandlingsekostnad. TLV bedömer därför att Bimzelx är relevant jämförelsealternativ till Uzpruvo för patienter där nyinsättning av ustekinumab är aktuell.

Crohns sjukdom

Enligt behandlingsrekommendationer för behandling av Crohns sjukdom ska den patientpopulation som är aktuell för behandling med Uzpruvo behandlas med integrinhämmaren Entyvio eller IL-hämmaren Stelara. Sedan 2022 finns även IL-hämmaren Skyrizi godkänt för samma patientpopulation. Alla dessa tre produkter ingår i läkemedelsförmånerna för Crohns sjukdom med samma subventionsbegränsning som den som avses för Uzpruvo. I tidigare ärende (dnr 3803/2022) bedömdes behandlingsekostnaden för Skyrizi och Entyvio vara i nivå med varandra. Baserat på detta bedömer TLV att båda dessa läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ till Uzpruvo för indikationen Crohns sjukdom.

TLV:s bedömning: Med stöd av behandlingsrekommendationer anser TLV att Skyrizi, Entyvio och Stelara utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Uzpruvo vid behandling av Crohns sjukdom. Skyrizi och Entyvio är de alternativ som är förknippat med lägst behandlingsekostnad av de relevanta behandlingsalternativen och utgör därmed relevanta jämförelsealternativ till Uzpruvo.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Syftet med det kliniska studieprogrammet för Uzpruvo (ustekinumab) var att visa att Uzpruvo och dess referensläkemedel Stelara (ustekinumab) är likvärdiga med avseende på klinisk farmakokinetik, effekt, immunogenicitet och säkerhet. Programmet bygger på en farmakokinetisk studie och en randomiserad kontrollerad fas III studie (AVT04-GL-301) där behandling av patienter med moderat till svår plackpsoriasis med Uzpruvo utvärderades. Baserat på dessa studier har EMA bedömt, i enlighet med de krav som gäller inom EU för biosimilarer, att Uzpruvo uppvisar en struktur, renhet och biologisk aktivitet som är mycket likartad Stelaras.

TLV:s diskussion

Uzpruvo är en biosimilar till Stelara och innehåller därför samma verksamma substans (ustekinumab). Av dessa två är det Stelara som i klinisk praxis är mest studerat. Mot denna bakgrund utgår TLV från effektresultat för produkten Stelara vid bedömning av den relativa effekten av Uzpruvo i jämförelse mot de relevanta jämförelsealternativen.

I detta avsnitt följer TLV:s övergripande bedömning avseende den relativa effekten mellan ustekinumab och relevanta jämförelser för respektive indikation.

Plackpsoriasis

Antalet randomiserade, direkt jämförande studier mellan olika IL-hämmare för behandling av plackpsoriasis är begränsat. I tidigare ärenden, där IL-hämmarna beviljats inträde i förmånen för subvention av plackpsoriasis, har TLV genomgående bedömt att läkemedlen i gruppen har jämförbar eller åtminstone jämförbar effekt sinsemellan, bortsett från följande undantag: Cosentyx (sekukinumab; dnr 194/2015) respektive Bimzelx (bimekizumab; dnr 2178/2021) har bedömts ha bättre effekt än Stelara avseende primära effektmått (PASI respons och IGA 0/1) gällande förbättring och utläkning av psoriasisutslag baserat på direkt jämförande studier. Då Skyrizi (risankizumab) och Kyntheum (brodalumab) beviljades inträde i förmånerna (dnr 619/2019 respektive 1476/2017) bedömdes effekten gentemot andra jämförelsealternativ, inte Stelara, men i utredningen konstaterade TLV att Skyrizi och Kyntheum i direkt jämförande studier visat bättre behandlingseffekt än Stelara avseende flera relevanta effektmått.

I TLV:s omprövning av IL17- och IL23-hämmare (dnr 1810/2022) konstaterar TLV att flera direkta och indirekta jämförelser indikerar att Stelara har något lägre effekt än övriga IL-hämmare sett till förändring i PASI som uppmätts i kliniska studier. Läkemedlet är ändå ett av de med högst förskrivning inom gruppen. Enligt TLV:s kliniska expert i omprövningen finns flera orsaker till detta: Stelara uppnår i klinisk praxis nästan lika goda behandlingsresultat för psoriasis som det har gjort i kliniska studier, vilket betraktas som ovanligt. Stelara har också funnits betydligt längre på marknaden än övriga IL-hämmare vilket gör att många förskrivare hunnit bli välbekanta med preparatet och den samlade erfarenheten från användningen gör att det anses ha hög säkerhet. Sammantaget ser inte TLV skäl att avvika från tidigare bedömningar, det vill säga att läkemedlen i gruppen har jämförbar eller åtminstone jämförbar effekt sinsemellan.

Psoriasisartrit

TLV har i sin omprövning av IL-hämmare konstaterat att det inom området psoriasisartrit är ont om direkt jämförande studier mellan IL-hämmare. En indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys publicerad 2022 [12] jämför effekten av 19 olika systemiska behandlingar vid psoriasisartrit, däribland TNF-hämmare och IL-hämmarna Cosentyx, Taltz (ixekizumab), Tremfya (guselkumab) och Stelara. Sett till effektmåttet ACR2 som fokuserar på ledsjukdom var TNF-hämmarna bland de mest effektiva behandlingarna men skillnaden mellan dem och IL17-hämmarna och Tremfya var liten och inte statistiskt signifikant. Resultaten var liknande även i subgrupper med patienter med eller utan tidigare erfarenhet av biologiska behandlingar. IL17-hämmarna och Tremfya var de mest effektiva behandlingarna när det gäller hudsymtom. Artikelförfattarna menar att analysresultaten stöder principen att basera preparatvalet på vilka av symtomen som dominerar i sjukdomsbilden.

TLV har i tidigare ärende (dnr 1010/2018) bedömt att Cosentyx och Taltz har jämförbar effekt vid psoriasisartrit. TLV ser inte anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende. Stelara, Tremfya och Skyrizi har inkluderats i förmånerna utan att genomgå någon utvärdering för indikationen.

Crohns sjukdom

TLV har i tidigare ärende (dnr 3803/2022) bedömt att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Skyrizi, Entyvio (vedolizumab) och Stelara är jämförbar för patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom som har behandlats med en TNF-hämmare. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende.

² Effektmåttet ACR (American College of Rheumatology) är en sammanvägning av antalet värkande eller svullna leder, samt förbättring av minst tre av följande fem faktorer: (1) patientens egen bedömning av smärtnivån; (2) patientens egen bedömning av sin totala situation; (3) läkarens bedömning av patientens totala situation; (4) patientens egen bedömning av sitt rörelsehinder; och (5) akutfasreaktant (SR eller CRP). ACR20, ACR50 och ACR70 definieras som att patienten ska ha uppnått 20, 50 respektive 70 procent förbättring av ovanstående.

TLV:s bedömning:

Plackpsoriasis

TLV konstaterar i tidigare ärenden samt i omprövningen av IL17- och IL23-hämmare som genomfördes 2022 (dnr 1810/2022) att samtliga IL-hämmare ger en kliniskt relevant effekt och att svenska behandlingsriktlinjer för plackpsoriasis inte gör någon inbördes prioritering mellan IL-hämmarna. Baserat på detta bedömer TLV liksom tidigare att läkemedlen på gruppnivå kan ses som jämförbara behandlingsalternativ. TLV ser dock att det kan finnas individuella skillnader i relativ effekt mellan specifika produkter vid direkta jämförelser.

Psoriasisartrit

Mot bakgrund av att behandlingsriktlinjerna särskiljer mellan IL17-, IL23-, och IL12/23-hämmare och med stöd av klinisk expert gjorde TLV i omprövningen av IL17- och IL23-hämmare 2022 (dnr 1810/2022) följande bedömningar:

IL17-hämmarna Cosentyx och Taltz bedöms ha jämförbar behandlingseffekt med varandra. Vidare bedöms IL23-hämmarna Tremfya och Skyrizi ha sinsemellan jämförbar behandlingseffekt. IL12/23-hämmaren Stelara bedöms ha något lägre behandlingseffekt vid psoriasisartrit än de övriga produkterna.

TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende.

Crohns sjukdom

TLV har i tidigare ärende (dnr 3803/2022) bedömt att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Skyrizi, Entyvio och Stelara är jämförbar hos patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom som behandlats med en TNF-hämmare. I aktuellt ärende utgår TLV, baserat på detta, från att effekten mellan Uzpruvo och jämförelsealternativen Entyvio och Skyrizi är jämförbar.

Osäkerheter i den kliniska evidensen

Osäkerheten i den relativa effekten mellan Uzpruvo och Stelara bedöms som låg då EMA bedömt, i enlighet med de krav som gäller inom EU för biosimilarer, att Uzpruvo uppvisar en struktur, renhet och biologisk aktivitet som är mycket likartad Stelaras.

TLV bedömer att det finns vissa osäkerheter i den relativa effekten mellan ustekinumab och de relevanta jämförelsealternativen. Effekten mellan IL-hämmare har tidigare bedömts som jämförbar på gruppnivå. TLV är dock medvetna om att det kan finnas individuella skillnader i relativ effekt mellan specifika produkter för vissa indikationer om de jämförs mot varandra i direkt jämförande studier.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Uzpruvo finns tillgängligt i två förpackningar, 45 mg och 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta för subkutan användning. Företaget ansöker om att båda förpackningar ska ingå i läkemedelsförmånen.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Uzpruvo jämförs mot Stelara. I företagets analys inkluderas endast läkemedelskostnader. Företagets analys sträcker sig över en tidshorisont på tre år och resultatet visar att kostnaden för Uzpruvo är lägre än den för Stelara.

TLV:s diskussion

Som beskrivet i tidigare avsnitt 5 ovan, Jämförelsealternativ, har TLV bedömt att följande läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ för respektive indikation:

- Ilumetri (vuxna patienter med plackpsoriasis),
- Taltz (pediatriska patienter med plackpsoriasis),
- Bimzelx och Stelara (psoriasisartrit), och
- Entyvio och/eller Skyrizi (Crohns sjukdom)

Av den anledningen begärde TLV in en ny kostnadsjämförelse med de ovannämnda jämförelsealternativen.

TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i avsnitt 7.2 och resultaten från TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i avsnitt 8.1. För att fånga skillnader i behandlingarkostnader mellan olika behandlingsår görs analysen över en tidshorisont på tre år och inkluderar kostnader för induktionsbehandling, underhållsbehandling och administrering vid induktionsbehandling (gäller enbart för indikationen Crohns sjukdom). Tidshorisonten är i enlighet med hur IL-hämmare tidigare har utvärderats av TLV. Det är dock svårt att förutspå hur länge patienter kommer behandlas med Uzpruvo för de aktuella indikationerna och därför redovisas en kortare och en längre tidshorisont i känslighetsanalyser. Kostnader diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Ilumetri, Taltz, Bimzelx, Stelara, Entyvio samt Skyrizi utgör relevanta jämförelsealternativ till Uzpruvo. TLV har konstaterat inom ramen för tidigare utredningar samt TLV:s omprövning av IL-hämmare (dnr 1810/2022) att effekten mellan IL-hämmarna anses vara jämförbar på gruppnivå men att det kan finnas skillnader i relativ effekt mellan specifika produkter, se avsnitt 6.1 för mer information. TLV bedömer inom ramen för det aktuella ärendet att en något större osäkerhet avseende relativ effekt mellan Uzpruvo och de relevanta jämförelsealternativen kan accepteras eftersom det begärda priset för Uzpruvo är betydligt lägre i förhållande till fastställda priser för jämförelsealternativen. Sammantaget bedömer TLV därför att det är rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

7.2 Kostnader

7.2.1 Plackpsoriasis (vuxna patienter)

Dosering

Uzpruvo

För indikationen plackpsoriasis (vuxna patienter) är rekommenderad initialdos av Uzpruvo 45 mg. Behandlingen fortsätter med 45 mg fyra veckor senare och därefter var 12:e vecka. För patienter med en kroppsvikt mer än 100 kg administreras initialdosen 90 mg subkutant. Behandlingen fortsätter med 90 mg fyra veckor senare och därefter var 12:e vecka. Behandling med Uzpruvo administreras subkutant.

Ilumetri

Den rekommenderade dosen är 100 mg Ilumetri, givet som subkutan injektion, vecka 0 och 4 och var 12:e vecka därefter. Hos patienter med stor sjukdomsburda eller hos patienter med en kroppsvikt över 90 kg kan, efter läkarens bedömning, en dos om 200 mg ge större effekt.

I Tabell 2 redovisas genomsnittligt antal doser för Uzpruvo och Ilumetri som TLV utgår från i kostnadsjämförelsen för indikationen plackpsoriasis (vuxna patienter).

Tabell 2. Antal doser per år för Uzpruvo och Ilumetri

Läkemedel	Doser år 1	Efterföljande doser
Uzpruvo	5,01	4,35
Ilumetri	5,01	4,35

Läkemedelskostnader

Uzpruvo

Ansökt pris för Uzpruvo injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är 23 613,10 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka (45 mg och 90 mg).

Ilumetri

Fastställt pris för Ilumetri är 26 365,97 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna. Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka (100 mg och 200 mg).

7.2.2 Plackpsoriasis (pediatriska patienter)

Dosering

Uzpruvo

Rekommenderad dos för patienter med plackpsoriasis (pediatriska patienter) baseras på kroppsvikt vid tiden för behandling. För patienter som väger mellan 60 kg och 100 kg är den rekommenderade dosen 45 mg. För patienter som väger mer än 100 kg rekommenderas en dos på 90 mg. Uzpruvo administreras vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka. Uzpruvo finns endast i 45 mg och 90 mg. Pediatriska patienter som väger under 60 kg får därför använda ett annat läkemedel. Behandlingen med Uzpruvo administreras subkutant.

Taltz

Den rekommenderade startdosen för patienter som väger mer än 50 kg är 160 mg (två stycken 80 mg subkutana injektioner). Den rekommenderade underhållsdosen på 80 mg ges var 4:e vecka.

I Tabell 3 redovisas genomsnittligt antal doser för Uzpruvo och Taltz som TLV utgår från i kostnadsjämförelsen för indikationen plackpsoriasis (pediatriska patienter).

Tabell 3. Antal doser per år för Uzpruvo och Taltz

Läkemedel	Doser år 1	Efterföljande doser
Uzpruvo	5,01	4,35
Taltz	14,04	13,04

Läkemedelskostnader*Uzpruvo*

Ansökt pris för Uzpruvo injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är 23 613,10 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka.

Taltz

Taltz finns i två beredningsformer, förfylld injektionsspruta och förfylld injektionspenna. Fastställt pris för Taltz 80 mg är 9 638,08 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris.

7.2.3 Psoriasisartrit**Dosering***Uzpruvo*

För indikationen psoriasisartrit är rekommenderad initialdos av Uzpruvo 45 mg. Behandlingen fortsätter med 45 mg 4 veckor senare och därefter var 12:e vecka. Alternativt kan 90 mg ges till patienter med en kroppsvikt på mer än 100 kg. Behandling med Uzpruvo administreras subkutant.

Stelara

Rekommenderad initialdos av Stelara är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg 4 veckor senare och därefter var 12:e vecka. Alternativt kan 90 mg ges till patienter med en kroppsvikt på mer än 100 kg.

Bimzelx

Den rekommenderade dosen för vuxna patienter med aktiv psoriasisartrit är 160 mg var 4:e vecka.

I Tabell 4 redovisas genomsnittligt antal doser för Uzpruvo, Stelara och Bimzelx som TLV utgår från i kostnadsjämförelsen för indikationen psoriasisartrit.

Tabell 4. Antal doser per år för Uzpruvo och Taltz

Läkemedel	Doser år 1	Efterföljande doser
Uzpruvo	5,01	4,35
Stelara	5,01	4,35
Bimzelx	13,04	13,04

Läkemedelskostnader*Uzpruvo*

Ansökt pris för Uzpruvo injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är 23 613,10 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka.

Stelara

Fastställt pris för en förpackning Stelara, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är 33 712,33 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka.

Bimzelx

Fastställt pris för en förpackning av Bimzelx är 19 245,65 kronor (AUP). En förpackning innehåller två 160 mg förfyllda sprutor, vilket innebär att fastställt pris för en spruta 160 mg är 9 622,83 kronor (AUP).

7.2.4 Crohns sjukdom

Dosering

Uzpruvo

För indikationen Crohns sjukdom ska den första dosen ustekinumab ges genom intravenös infusion vid vecka 0. Uzpruvo finns dock endast tillgängligt i förfyllda sprutor för subkutan användning. Mot bakgrund av detta måste en annan ustekinumab-produkt användas som första behandlingsdos. Stelara är den enda godkända ustekinumab-produkten som tillverkas som infusionsvätska. TLV utgår därför i kostnadsjämförelsen från att patienter som behandlas med Uzpruvo initierar behandling med Stelara infusionsvätska. Rekommenderad dos vid initial behandling med Stelara är cirka 6 mg/kg.

Den första subkutana administreringen av 90 mg Uzpruvo ska göras i vecka 8 efter den initiala intravenösa dosen. Patienter kan därefter doseras var 8:e vecka eller var 12:e vecka enligt produktresumén. TLV utgår från ett doseringsintervall på 10 veckor i kostnadsjämförelsen, vilket är i enlighet med data hämtat från Läkemedelsregistret för patienter som behandlats med ursprungsläkemedlet Stelara (se ärende med dnr 3803/2022).

Entyvio

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat Entyvio 300 mg enligt produktresumén är en infusion vecka 0, vecka 2 och vecka 6. Åtta veckor efter den senaste intravenösa infusionen initieras underhållsbehandling. Underhållsbehandling kan ges antingen i styrkan 108 mg varannan vecka med subkutana injektioner eller med fortsatta intravenösa injektioner i styrkan 300 mg var 8:e vecka. TLV utgår i kostnadsjämförelsen från en subkutan underhållsbehandling. Detta eftersom TLV tidigare bedömt att underhållsdosering med subkutant administrerad Entyvio är mer kostnadseffektivt än intravenöst administrerad Entyvio (se dnr 4038/2021).

Skyrizi

Vid insättning av Skyrizi är den rekommenderade dosen 600 mg som administreras via intravenös infusion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8, följt av 360 mg administrerat via subkutan injektion vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka.

I Tabell 5 redovisas genomsnittligt antal doser för Uzpruvo (inklusive den initiala infusionsdosen med Stelara), Entyvio och Skyrizi som TLV utgår från i kostnadsjämförelsen för indikationen Crohns sjukdom.

Tabell 5. Antal doser per år för Uzpruvo, Entyvio och Skyrizi

Läkemedel	Doser år 1	Efterföljande doser
Uzpruvo (inklusive infusion med Stelara)	7,65	5,22
Entyvio	22,09	26,09
Skyrizi	8,02	6,52

Läkemedelskostnader

Uzpruvo och Stelara

Ansökt pris för Uzpruvo injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är 23 613,10 kronor (AUP). Båda förpackningarna har samma pris, oavsett styrka. Eftersom behandling av Crohns sjuk-

dom ska initieras genom intravenös infusion, utgår TLV från att behandling med Uzpruvo initieras med ustekinumab-produkten Stelara. Kostnaden för Stelara infusionsvätska, lösning (å 130 mg), upphandlas av regionerna som rekvisitionsläkemedel.

Entyvio

Fastställt pris för Entyvio 108 mg är 5 645,59 kronor (AUP). Denna förpackning används vid underhållsbehandling av Crohns sjukdom. Kostnaden för Entyvio, 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, är 22 188,25 kronor (AUP). Denna förpackning används vid den initiala behandlingen som administreras intravenöst.

Skyrizi

Fastställt pris för en förpackning Skyrizi injektionsvätska, lösning i cylinderampull 360 mg är 24 563,82 kronor (AUP). Denna förpackning används vid underhållsbehandling av Crohns sjukdom. Kostnaden för Skyrizi, 600 mg koncentrat till infusionsvätska, upphandlas av regionerna som rekvisitionsläkemedel. Denna förpackning används vid den initiala behandlingen som administreras intravenöst.

7.2.5 Administreringskostnader

Förutom läkemedelskostnader, ingår även administreringskostnader för intravenös infusion vid induktionsbehandling i samtliga behandlingsarmar. I Uzpruvo-armen tillämpas ett intravenöst administreringstillfälle, och för Entyvio och Skyrizi tillämpas tre intravenösa administreringstillfällen. Antalet intravenösa administreringstillfällen har tagits fram i enlighet med produktresumén för respektive läkemedel samt i enlighet med TLV:s tidigare utredning av Skyrizi (3803/2022). Kostnaden har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista år 2024 och uppgår till 5 523 kronor per tillfälle (DRG-kod F89O).

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingens kostnaden för Uzpruvo är lägre än behandlingens kostnaden för jämförelsealternativen avseende samtliga indikationer. Analysen baseras på en kostnadsjämförelse över de tre första behandlingsåren. Resultaten från TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i avsnitt 8.1. TLV har även tagit fram ett flertal känslighetsanalyser som redovisas i avsnitt 8.2.

8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

I Tabell 6 redovisas genomsnittlig behandlingens kostnad per år och total behandlingens kostnad över hela tidshorizonten, vilket är de första tre behandlingsåren. Resultaten i tabellen är diskonterade där inte annat uppges.

Det första behandlingsåret för Crohns sjukdom omfattar läkemedels- och administreringskostnader för intravenös infusion, samt läkemedelskostnader för subkutan injektion. Endast läkemedelskostnader för subkutan injektion ingår i analysen för övriga indikationer. Inget utbildningstillfälle för subkutan injektion antas i analyserna eftersom samtliga underhållsbehandlingar administreras subkutant. Resultaten visar att genomsnittlig behandlingens kostnad per patient och år för Uzpruvo är lägre än den för jämförelsealternativen avseende samtliga godkända indikationer.

Tabell 6. Resultat av TLV:s kostnadsjämförelse för samtliga indikationer och jämförelsealternativ

Läkemedel	År 1	År 2+ (odiskonterat)	Total behandlingens kostnad (år 1–3)	Genomsnittlig behandlingens kostnad per år	Genomsnittlig skillnad i behandlingens kostnad per år
Plackpsoriasis vuxna patienter					
Uzpruvo	118 417 kr	102 675 kr	314 882 kr	104 961 kr	
Ilumetri	132 222 kr	114 645 kr	351 592 kr	117 197 kr	-12 237 kr
Plackpsoriasis pediatrika patienter					
Uzpruvo	118 417 kr	102 675 kr	314 882 kr	104 961 kr	
Taltz	135 182 kr	125 725 kr	375 935 kr	125 312 kr	-20 351 kr
Psoriasisartrit					
Uzpruvo	118 417 kr	102 675 kr	314 882 kr	104 961 kr	
Stelara	169 063 kr	146 588 kr	449 556 kr	149 852 kr	-44 891 kr
Bimzelx	125 526 kr	125 526 kr	365 717 kr	121 906 kr	-16 945 kr
Crohns sjukdom					
Uzpruvo	146 580 kr	123 210 kr	382 339 kr	127 446 kr	
Entyvio	190 904 kr	147 289 kr	472 738 kr	157 579 kr	-30 133 kr
Skyrizi	164 489 kr	160 213 kr	471 052 kr	157 017 kr	-29 571 kr

8.2 TLV:s känslighetsanalyser

För att undersöka hur osäkerheter påverkar resultaten har TLV tagit fram ett flertal känslighetsanalyser som syftar till att belysa vilken påverkan enskilda parametrar har på resultatet. Parametrarna som varierar är de som anses vara förknippade med viss osäkerhet.

Tidshorizonten i grundscenariot utgörs av de tre första behandlingsåren, vilket är i enlighet med hur IL-hämmare tidigare har utvärderats av TLV. Det är dock svårt att förutspå hur länge patienter kommer att behandlas med jämförelsealternativen, och därför redovisas en kortare och en längre tidshorizont i känslighetsanalyserna. Andra parametrar som justeras i känslighetsanalyser är antalet flaskor av Stelara som behövs för induktionsbehandling, antalet IV-

administreringstillfällen med Entyvio under induktionsbehandling, samt doseringsintervallet för Uzpruvo avseende indikationen Crohns sjukdom.

Resultatet av TLV:s känslighetsanalyser visar att i samtliga scenarion är den genomsnittliga behandlingstkostnaden för Uzpruvo lägre än den för jämförelsealternativet. Sammanfattningsvis innebär detta att resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse bedöms vara relativt robust mot justeringar i de parametrar som bedöms vara förknippade med viss osäkerhet.

Tabell 7. TLV: s känslighetsanalyser

Indikation	Analys	Genomsnittlig skillnad per år mellan Uzpruvo och relevant jämförelsealternativ
Plackpsoriasis vuxna patienter	<i>Grundscenario</i>	-12 237 kr
	Tidshorisont 2 år	-12 713 kr
	Tidshorisont 4 år	-11 916 kr
Plackpsoriasis pediatrika patienter	<i>Grundscenario</i>	-21 957 kr
	Tidshorisont 2 år	-19 663 kr
	Tidshorisont 4 år	-20 537 kr
Psoriasisartrit	<i>Grundscenario</i>	-44 891 kr respektive -16 945 kr
	Tidshorisont 2 år	-46 641 kr respektive -14 648 kr
	Tidshorisont 4 år	-43 715 kr respektive -17 937 kr
Crohns sjukdom	<i>Grundscenario</i>	-30 133 kr respektive -29 571 kr
	Tidshorisont 2 år	-33 851 kr respektive -26 917 kr
	Tidshorisont 4 år	-28 109 kr respektive -30 644 kr
	Uzpruvo SC ¹ ges var 12:e vecka	-49 026 kr respektive -48 464 kr
	Uzpruvo SC ¹ ges var 8:e vecka	-1 793 kr respektive -1 231 kr
	Endast 2 IV-doser ² ges med Entyvio	-24 660 kr
	4 flaskor intravenös Stelara i Uzpruvo-arm	-27 217 kr respektive -26 656 kr

¹Subkutan injektion

²Intravenösa doser

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingstkostnaden för Uzpruvo är lägre än behandlingstkostnaden för jämförelsealternativen Ilumetri, Taltz, Bimzelx, Stelara, Entyvio och Skyrizi. Resultaten visar skillnad i genomsnittlig behandlingstkostnad per år, diskonterat över en tidshorisont på tre år.

Sammanfattningsvis bedöms resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse vara förknippat med låg osäkerhet. Parametrarna som ingår i analysen anses vara förknippade med låga osäkerheter. Dessutom visar samtliga analyser som TLV tagit fram att den genomsnittliga behandlingstkostnaden per patient och år för Uzpruvo är lägre än kostnaden för jämförelsealternativen avseende samtliga indikationer. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Uzpruvo är rimlig.

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

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

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

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

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

9.2 Författningstext m.m.

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

10 Referenser

- [1] "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis - Stöd för styrning och ledning, Socialstyrelsen 2019."
- [2] "Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis - En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter (rapport 278/2018), Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) 2018."
- [3] "Global report on Psoriasis, World Health Organisation (WHO) 2016."
- [4] "Nationella hälsodataregistret, Socialstyrelsen 2019."
- [5] "Läkemedelsbehandling av psoriasis och psoriasisartrit - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket 2019. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48da72/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-lakemedel-psoriasis-och-psoriasisartrit.pdf>."
- [6] "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen 2021."
- [7] "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), Behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket, September 2021."
- [8] "Kartläggning av läkemedelsanvändning för personer med inflammatorisk tarmsjukdom i Sverige, Läkemedelsverket, December 2021."
- [9] "Årsrapport SWIBREG, 2020, Available at: https://www.swibreg.se/wp-content/uploads/2021/09/SWIBREG_Arsrapport_for_2020.pdf."
- [10] "Behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis, Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi 2021. Available: <https://www.ssdv.se/images/SSDVs%20behandlingsrekommendationer%20of%CC%88r%20systembehandling%20av%20psoriasis-april%202021.pdf>."
- [11] "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit, Svensk Reumatologisk Förening 2022."
- [12] I. B. McInnes, L. M. Sawyer, K. Markus, C. LeReun, C. Sabry-Grant, and P. S. Helliwell, "Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes," *RMD Open*, vol. 8, no. 1, Mar 2022, doi: 10.1136/rmdopen-2021-002074.

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.