

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Olumiant (baricitinib)

Utvärderad indikation

Baricitinib avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna patienter.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med svår alopecia areata

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Olumiant (baricitinib), tabletter, L04AA37
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med svår alopecia areata.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Trepartsöverläggning	Nej. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring. Den nu gällande sidoöverenskommelsen (dnr 3340/2022) upphör att gälla den 30 september 2023. Företaget har tillämpat kostnad med hänsyn taget till innehållet i sidoöverenskommelsen (kostnad efter återbäring) i sitt grundscenario.
Sista beslutsdag	2023-07-29

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Olumiant	4 mg	Filmdragerade tabletter, 98 st	27205,15	27795,503
Olumiant	4 mg	Filmdragerade tabletter, 28 st	7770,63	7972,2926
Olumiant	2 mg	Filmdragerade tabletter, 98 st	27205,15	27795,503
Olumiant	2 mg	Filmdragerade tabletter, 28 st	7770,63	7972,2926

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom), Egill Jonsson Bachmann (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.

Kliniska expert: Marcus Schmitt-Egenolf professor/överläkare, Umeå universitet. Expertens har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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 har inte bedömt svårighetsgraden i detta ärende. Skälet är att kostnaden per vunnet QALY för Olumiant överskrider den nivå TLV vanligtvis finner vara rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, dvs den högsta svårighetsgraden. TLV har därför inte utrett svårighetsgraden vidare.
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till bästa understödjande vård
Relativ effekt och säkerhet	<p>De pivotala Fas III studierna, BRAVE AA1-studien och Fas III BRAVE AA2, var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 36 veckor långa studier med förlängningsfaser upp till 200 veckor. I studierna randomiserades patienter med svår alopecia areata till placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib i förhållandet 2:2:3.</p> <p>En signifikant större andel patienter behandlade med Olumiant nådde det primära effektmåttet "Severity of Alopecia Tool" (SALT) på ≤ 20 (dvs. $\geq 80\%$ av skalpen täckt av hår) jämfört mot placebo. 34 procent av patienterna som fick 4 mg Olumiant och 20 procent som fick 2 mg Olumiant var responders jämfört med 4 procent av de patienter som fick placebo.</p> <p>Baserat på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärderingsrapport bedömer TLV att de pivotala studierna visar på en statistiskt signifikant klinisk effekt av baricitinib i det primära effektmåttet SALT ≤ 20 jämfört mot placebo.</p> <p>När det gäller den uppmätta kliniska effekten i studierna bedömer TLV att patienterna som behandlats med placebo i de pivotala studierna kan utgöra en "proxy" för de patienter som får bästa understödjande vård i klinisk praxis i Sverige. Det är därför rimligt att utgå ifrån effektresultaten i de pivotala studierna i den hälsoekonomiska analysen av Olumiant.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där Olumiant jämförs mot enbart bästa understödjande behandling för patienter med svår Alopecia areata (AA). Företagets hälsoekonomiska modell bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell.
Modellering av klinisk effekt	I den hälsoekonomiska modellen är det viktigaste kliniska effektmåttet hårtillväxt mätt med SALT skalan. Modellen drivs av att patienter uppnår SALT ₇₅ , vilket innebär en 75 procentig förbättring i SALT-score från baslinjen.
Hälsorelaterad livskvalitet	Hälsorelaterad livskvalitet har mätts i de kliniska studierna, dock använder sig inte företaget av dessa i sitt grundscenario utan använder i stället livskvalitet uppmätt i en Adelphi studie. Livskvalitetsvikter är satta som en förbättring från baslinjen om patienter uppnår behandlingsrespons.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är läkemedelskostnad för Olumiant samt kostnad för behandling med DPCP.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Den största osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys är kopplad till företagets antaganden avseende behandling med DPCP som enbart tillämpas i jämförelsearmen. Vidare föreligger stora osäkerheter gällande de använda livskvalitetsvikterna i företagets hälsoekonomiska analys samt vid vilken nivå patienter förväntas nå en kliniskt relevant behandlingsrespons.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Då det föreligger stora osäkerheter i företagets underlag som har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY sätter TLV inte upp ett eget grundscenario utan redovisar endast scenarioanalyser. Kostnaden per vunnet QALY hamnar i ett spann mellan cirka 2,5 miljoner och 2,9 miljoner kronor beroende på om man exkluderar eller inkluderar behandling med DPCP i båda behandlingsarmar. Inkluderas samtliga TLV:s scenarioanalyser hamnar spannet mellan cirka 900 tusen och 9 miljoner.
Sammanvägd bedömning	Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället har flera scenarioanalyser gjorts. Resultaten i majoriteten av analyserna motsvarar en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis accepterar, även vid sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömer därför att kostnaden för Olumiant inte är rimlig.

Innehåll

1	Företagets ansökan	5
2	Alopecia areata	5
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	6
3	Läkemedlet.....	7
3.1	Indikation.....	7
3.2	Verkningsmekanism	7
3.3	Dosering/administrering.....	7
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
5	Jämförelsealternativ	8
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	9
6.1	Kliniska studier	9
7	Hälsoekonomi	15
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	15
7.2	Effektmått	16
7.2.1	Klinisk effekt	16
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	17
7.3	Kostnader	18
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	18
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	18
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	22
8.1	Företagets grundscenario.....	22
8.1.1	Resultatet i företagets grundscenario	22
8.1.2	Företagets känslighetsanalyser	23
8.2	TLV:s grundscenario	23
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	23
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	23
8.2.3	Osäkerhet i resultaten	24
9	Regler och praxis.....	26
9.1	Den etiska plattformen	26
9.2	Författningstext m.m.	26
10	Referenser.....	27

1 Företagets ansökan

Produkten Olumiant ingår redan i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention vid (1) reumatoid artrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig och (2) svår atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Aktuell ansökan avser subvention för behandling av vuxna patienter med svår alopecia areata.

2 Alopecia areata

Stora delar av information i detta avsnitt är hämtat från UpToDate [1].

Alopecia areata (AA) är en kronisk, immunmedierad, inflammatorisk sjukdom som drabbar hårsäckar och som resulterar i ett plötsligt håravfall. Det är ett icke ärrbildande håravfall vilket innebär att det inte är en permanent skada av hårsäckarna och återväxt av hår är möjlig. Sjukdomen förekommer i alla åldrar hos både män och kvinnor och orsakar ett fläckvist håravfall, oftast på huvudet, men även på andra delar av kroppen så som ögonbryn och ögonfransar. Håravfallet kan i ovanliga fall bli mer omfattande, med förlust av allt huvudhår (alopecia totalis) eller allt hår på hela kroppen (alopecia universalis). Sjukdomen går ofta i skov med omväxlande håravfall och perioder med hårtillväxt. Generellt gäller att ju mer hår personen tappar desto större är sannolikheten att det aldrig växer tillbaka. Hos ungefär 50 procent av patienter med en mild form av AA växer håret spontant tillbaka inom ett år men för patienter med svår AA, där håravfallet är mer utbrett, är spontan återväxt, utan hjälp av någon behandling ovanligt.

Sjukdomen verkar kunna triggas av emotionell stress eller en tidigare infektion men oftast saknas en känd utlösande orsak. Omkring 20 procent av patienter med AA har sjukdomen i släkten vilket visar att det finns en viss genetisk predisposition. AA har också en viss samsjuklighet med andra autoimmuna sjukdomar [2]. Prognostiska faktorer som påverkar sjukdomsförloppet utgörs bland annat av omfattning av håravfallet vid sjukdomsdebut, patientens ålder då sjukdomen debuterar, längden på skoven, genetisk predisposition för AA och närvaro av andra autoimmuna sjukdomar.

AA är inte en livshotande sjukdom och orsakar inte heller någon fysisk smärta. Patienterna kan dock uppleva symtom som är relaterade till håravfallet, så som ökad irritation i ögon och näsa på grund av avsaknad av ögonfransar och nashår och känslighet för temperatur och solbränna på grund av avsaknad av huvudhår. Utöver de fysiska symtomen som kan uppträda kan sjukdomen vara mycket psykiskt påfrestande för den drabbade och många patienter upplever ofta psykosociala problem. Flera studier har visat att livskvaliteten hos patienter med håravfall är negativt påverkad. Att vara utan hår kan till exempel ge känslor av skam, göra det svårt i sociala sammanhang och skapa isolering.

För att gradera omfattningen av patientens AA och för att gradera svårighetsgraden av håravfallen på huvudet används ett objektiva, validerat och standardiserat mått som kallas Severity of Alopecia Tool (SALT). SALT bygger på att skalpen delas in i fyra olika områden som vart och ett utvärderas separat. Andelen håravfall i varje område bestäms och summeras till ett gemensamt resultat i form av totalt håravfall i procent eller SALT score. SALT graderas från 0 till 100 där 0 betyder normal hårväxt, dvs. inget håravfall, och 100 innebär en total avsaknad av hår på huvudet. Ett SALT score på $\geq 50\%$ innebär ett håravfall på 50 procent eller mer vilket enligt litteraturen och behandlingsriktlinjer är definitionen på svår AA. Måttet SALT är också det mått som rekommenderas för utvärdering av håravfall i kliniska studier. SALT score kan då också anges som till exempel SALT₅₀ eller SALT₉₀ vilket innebär en förbättring i SALT score på minst 50 procent respektive 90 procent från baslinjen. SALT score säger dock inget om andra anatomiska områden så som ögonbryn och ögonfransar och inte heller något om andra faktorer som påverkar hur allvarlig patienten själv uppfattar sin sjukdom.

AA drabbar patienter i alla åldrar men är mer vanligt hos yngre personer. I en global studie var medianåldern 32 år [3]. Prevalens och incidens av AA i Sverige är osäker och inga data finns specifikt för Sverige. I en aktuell systematisk review och meta-analys samt en annan studie från USA var prevalensen av AA 2,1% globalt [4, 5]. Med en befolkningensmängd i Sverige på 8 300 000 (vuxna individer, SCB 2022) skulle det innebära att drygt 174 000 personer är har diagnosen i Sverige. Prevalensen av svår AA är svårbedömd det finns studier som visar på en prevalens av svår AA på 0,09% [6] vilket skulle innebära att drygt 7400 personer i Sverige skulle ha diagnosen svår AA.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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

Alopecia areata är en kronisk inflammatorisk sjukdom som kommer i skov. Det är inte en systemisk sjukdom utan en sjukdom som framför allt påverkar hårsäckarna som resulterar i håravfall. Även om spontanåterväxt förekommer så är sannolikheten för spontan håråterväxt för patienter med svår AA låg, för patienter med AA totalis eller AA universalis så låg som 8,5 procent [7]. Sjukdomen påverkar inte rörlighet och hygien nämnvärt och leder inte till någon direkt fysisk smärta (undantaget ögonbesvär hos patienter med AA universalis). Sjukdomen kan vara kosmetiskt störande, kan medföra ett socialt stigma samt orsaka ett psykiskt lidande. TLV:s kliniska expert uppger att det psykiska lidandet (om inte alopecia totalis eller universalis föreligger) framför allt orsakas av rädslan av förlust av mer eller allt hår och att detta kan leda till en intensiv oro och nedstämdhet vilket kan ge en lägre livskvalitet. Vidare anger experten att dessa faktorer kan leda till att patienten, framför allt kvinnor, drar sig undan sociala aktiviteter.

I aktuellt ärende utreds svår AA där sjukdomen innebär att patienten har tappat 50 procent eller mer av sitt hår på huvudet definierat genom SALT-skalan. Korrelationen mellan poäng på SALT-skalan och livskvalitet är inte linjär [8]. Det finns patienter med ett stort håravfall som har hög livskvalitet medan andra patienter med ett mindre utbrett håravfall mår sämre. Svår AA innebär därför inte nödvändigtvis en sämre livskvalitet än patienter med mildare former. Patienter med svår AA utgör en heterogen patientgrupp avseende livskvalitet. TLV:s kliniska expert uttrycker att det finns patienter där diagnosen dominerar livet och där allt kretsar runt sjukdomen samtidigt som det finns patienter som när de väl har accepterat sin sjukdom kan leva vidare och har en bra livskvalitet.

Tillståndets livslängdspåverkan är låg då den drabbade inte löper en förhöjd risk för förtida död.

TLV bedömer, baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert och vetenskaplig litteratur [9, 10], att den utvärderade patientpopulationen, patienter med svår AA, innefattar en bred population där den psykiska upplevelsen av besvären sannolikt varierar mycket. Spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet bedöms vara stor inom denna grupp.

TLV har inte bedömt svårighetsgraden i detta ärende. Skälet är att kostnaden per vunnet QALY för Olumiant överskrider den nivå TLV vanligtvis finner vara rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, dvs den högsta svårighetsgraden, se avsnitt 8.2.2. TLV har därför inte utrett svårighetsgraden vidare.

TLV:s bedömning: TLV har inte bedömt svårighetsgraden i detta ärende. Skälet är att kostnaden per vunnet QALY för Olumiant överskrider den nivå TLV vanligtvis finner vara rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, dvs den högsta svårighetsgraden. TLV har därför inte utrett svårighetsgraden vidare.

3 Läkemedlet

Olumiant innehåller den aktiva substansen baricitinib

Den 13 februari 2017 beviljades Olumiant ett godkännande för försäljning som gäller i hela EU. Den nya indikationen alopecia areata godkändes i juni 2022.

3.1 Indikation

Baricitinib är avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna patienter

3.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Olumiant, baricitinib, är ett immunsuppressivt medel (ett läkemedel som minskar immunsystemets aktivitet). Den verkar genom att blockera effekten av enzymer som kallas januskinaser (JAK). Dessa enzymer spelar en viktig roll vid de inflammationsprocesser och skador som uppstår vid bland annat alopecia areata. Genom att blockera enzymerna lindrar baricitinib hårsäcksinflammation och andra sjukdomssymtom.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av baricitinib är 4 mg en gång dagligen. En dos på 2 mg en gång dagligen kan vara lämplig för patienter ≥ 75 år och för patienter med kroniska eller recidiverande infektioner i anamnesen. En dos på 2 mg en gång dagligen kan också övervägas till patienter som har uppnått kontinuerlig sjukdomskontroll med 4 mg en gång dagligen och för vilka nedtrappning är lämpligt.

När ett stabilt behandlingssvar har uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling i minst flera månader för att undvika återfall. Behandlingsnyttan bör utvärderas på individuell basis med jämna mellanrum.

Behandling bör övervägas avbrytas för de patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter 36 veckors behandling.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Patienter med svår AA är en heterogen grupp med avseende på sjukdomens omfattning och påverkan på patientens livskvalitet [9, 10]. Även om AA kan ha en allvarlig psykologisk effekt har sjukdomen inte någon direkt inverkan på den allmänna hälsan. Beslutet att behandla en patient med AA tas i samråd mellan läkare och patient där hänsyn tas till patientens egna preferenser och där risk och nytta av behandling övervägs. Det saknas godkända behandlingsalternativ och nationella behandlingsriktlinjer för behandling av patienter med AA. Flera JAK-hämmare är under utveckling för AA men Olumiant är den första produkten som har fått marknadsgodkännande i EU.

AA finns omnämnt i nationellt kliniskt kunskapsstöd för håravfall [11]. I detta stöddokument uppges att topikala steroider kan provas dagligen för behandling av återväxt av skägg, ögonbryn och huvudhår. Steroidbehandlingen ska sättas ut vid utebliven god återväxt efter 6–12 veckor. Vid god effekt, trappas behandlingen successivt ner. Totalt behandlingstid bör inte överstiga sex månader.

TLV:s kliniska expert uppger att patienter i Sverige med svår AA oftast inte behandlas med läkemedel alls, förutom med initiala behandlingsförsök med topikala potenta steroider. De hänvisas i stället oftast till spontanremission (spontan håråterväxt) eller till peruk om en spontan håråterväxt inte inträffar. Vidare uppger experten att hudkliniker och vårdcentraler även har möjligheten att erbjuda patienter att träffa en kurator för att få hjälp med psykologiska besvär som hänger samman med sjukdomen.

Vidare bekräftar TLV:s expert att topikal immunoterapi i form av DPCP¹ behandling, som företaget uppger som ett behandlingsalternativ, kan utgöra ett behandlingsalternativ för patienter med AA och som har tillgång till och intresse av denna typ av vård. Topikal immunoterapi innebär att ett potent kontaktallergen appliceras på det drabbade området för att stimulera håråterväxt. Dock finns det ett begränsad vetenskapligt underlag för att styrka effekt och säkerhet för denna typ av behandling. Behandlingen kan även leda till svåra biverkningar och medför en hög återfallsfrekvens. Denna typ av behandling utförs endast på en klinik i Sverige, vilket medför att behandlingen bara är tillgänglig för en liten andel patienter med AA.

5 Jämförelsealternativ

Jämförelsealternativet i företagets hälsoekonomiska analys av Olumiant vid behandling av svår AA utgörs av placebo som företaget menar fungerar som en proxy för en så kallad ”vänta och se” strategi. De motiverar detta med att det inte finns något annat möjligt jämförelsealternativ till Olumiant eftersom det inte finns någon behandling som är godkänd för indikationen AA, varken av EMA² eller FDA³. Det finns inte heller några robusta data som visar på effekt och säkerhet för några andra behandlingsalternativ för denna patientgrupp.

Företaget har varit i kontakt med läkare i Sverige för att få en uppfattning om hur patienter med svår AA behandlas i klinisk praxis i Sverige. Företaget anger i sin ansökan att dessa kliniker anger att den enda behandling som finns tillgänglig för patienter med svår AA i Sverige utgörs av DPCP-behandling men att det saknas data som visar på effekt och säkerhet av denna typ av behandling. DPCP-behandling är inte heller tillgängligt för alla patienter med svår AA på grund av avsaknad av kliniker som utför denna typ av behandling. Företaget menar därför att DPCP-behandling inte är lämpligt som jämförelsealternativ till Olumiant. I företagets hälsoekonomiska analys inkluderas DPCP behandling i stället som en andel av behandlingsalternativen. Företaget uppskattar att [--] procent av patienter med svår AA har tillgång till DPCP behandling varje år.

I företagets ”vänta och se” strategi ingår även att [--] procent av patienterna med svår AA använder peruk och att [--] procent går till en psykolog.

TLV:s diskussion

Det saknas godkända behandlingsalternativ för indikationen svår AA. TLV:s kliniska expert anger att efter ett initialt behandlingsförsök med potenta kortikosteroider så erbjuds patienter med svår AA oftast ingen behandling alls utan hänvisas till spontanremission eller peruk samt även till besök hos kurator för att få hjälp med psykologiska besvär associerade med sjukdomen. Enligt TLV:s kliniska expert verkar företagets antagande om att [--] procent av patienterna har tillgång till DPCP behandling rimligt.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. I aktuellt ärende saknas utvärderade, kostnadseffektiva behandlingsalternativ. DPCP-behandlingen är förknippad med stora osäkerheter när det gäller den kliniska effekten och biverkningar. DPCP-behandlingen är också förknippad med en hög behandlingskostnad som inte tidigare har utvärderats och bedömts som kostnadseffektiv. Tillgången till behandlingen är också ojämlig då endast en klinik i landet tillhandahåller behandlingen i nuläget. För att kunna avgöra om kostnaden för behandling med Olumiant är rimlig i förhållande till nyttan bedömer TLV därför att inget tillägg till bästa understödande vård är det mest relevanta jämförelsealternativet.

¹ DPCP; topikal immunoterapi med difenylcyklopropenon

² EMA; European Medicines Agency

³ FDA; Food and Drug Administration

Baserat på svar från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att kostnader för peruk samt psykolog- eller kuratorbesök är rimliga att inkludera i bästa understödande vård för en andel av patienterna med svår AA.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till bästa understödande vård är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Olumiant av vuxna patienter med alopecia areata.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
BRAVE AA1 (JAHO) [12]	Fas II/III där Fas III delen av studien var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. 36 veckor dubbelblindad med förlängningsfas upp till totalt 200 veckors behandling. Efter 52 veckors behandling hade patienter som svarade på behandling möjlighet att vara med i en randomiserad utsättningsstudie	Baricitinib 4 mg ^a , en gång dagligen (aktiv behandling). Baricitinib 2 mg ^b , en gång dagligen (aktiv behandling). Placebo, en gång dagligen (kontroll)	Vuxna patienter, 18 år till 60 år för manliga patienter och 18 år till 70 år för kvinnliga patienter, med en aktuell episod på mer än 6 månader av svår AA (håravfall som omfattar ≥ 50 % av hårbotten). 645 st patienter randomiserades 2:2:3 till placebo: baricitinib 2mg: baricitinib 4mg	35 procent av patienterna som fick 4 mg baricitinib och 22 procent av patienterna som fick 2 mg baricitinib jämfört med 5,3 procent som fick placebo uppnådde primärt effektmått SALT ≤ 20 vid vecka 36 (p≤0,001). Konsekvent effekt sågs över de flesta av de sekundära effektmåtten.
BRAVE AA2 (JAIR) [12]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad. 36 veckor dubbelblindad med förlängningsfas upp till totalt 200 veckors behandling. Efter 52 veckors behandling hade patienter som svarade på behandling möjlighet att vara med i en randomiserad dosnertrappingsstudie”	Baricitinib 4 mg ^a , en gång dagligen (aktiv behandling). Baricitinib 2 mg ^b , en gång dagligen (aktiv behandling). Placebo, en gång dagligen (kontroll)	Vuxna patienter, 18 år till 60 år för manliga patienter och 18 år till 70 år för kvinnliga patienter, med en aktuell episod på mer än 6 månader av svår AA (håravfall som omfattar ≥ 50 % av hårbotten). 546 st patienter randomiserades 2:2:3 till placebo: baricitinib 2mg: baricitinib 4mg)	33 procent av patienterna som fick 4 mg baricitinib och 17 procent av patienterna som fick 2 mg baricitinib jämfört med 2,6 procent som fick placebo uppnådde primärt effektmått SALT ≤ 20 vid vecka 36 (p≤0,001). Konsekvent effekt sågs över de flesta av de sekundära effektmåtten.

^a Den godkända rekommenderade dosen. Godkänd dos, rekommenderas för patienter ≥75 år med kroniska eller recidiverande infektioner.

Nedanstående avsnitt är hämtat i sin helhet från produktresumén för produkten Olumiant [13]

Metod

Effekt och säkerhet för baricitinib en gång dagligen utvärderades i en adaptiv fas II/III-studie (BRAVE AA1) och en fas III-studie (BRAVE AA2) [12]. Fas III-delen av BRAVE AA1-studien och Fas III BRAVE AA2-studien var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 36 veckor långa studier med förlängningsfaser upp till 200 veckor. I båda fas III-studierna randomiserades patienterna till placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib i förhållandet 2:2:3. Kvalificerade patienter var vuxna mellan 18 år och 60 år för manliga patienter och mellan 18 år och 70 år för kvinnliga patienter, med en aktuell episod på mer än 6 månader av svår alopecia areata (håravfall som omfattar ≥ 50 procent av hårbotten). Patienter med en aktuell episod på mer än 8 år var inte kvalificerade om inte episoder av återväxt hade observerats på de drabbade områdena i hårbotten under de senaste åtta åren. De enda tillåtna samtidiga alopecia areatabehandlingarna i en stabil dos vid studiestart var finasterid (eller andra 5 alfa-reduktashämmare), oral eller topikal minoxidil och bimatoprost oftalmisk lösning för ögonfransar.

Utvärderat primärt resultat i de båda studierna var andelen försökspersoner som uppnådde ett SALT-värde (Severity of Alopecia Tool) på ≤ 20 (80 procent eller mer hårbottentäckning med hår) vid vecka 36. Dessutom utvärderade båda studierna läkarens bedömning av förlust av hår på ögonbryn och ögonfransar med en 4-punktsskala (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Resultat

Baslinjeegenskaper

Fas III-delen av BRAVE AA1-studien och Fas III BRAVE AA2-studien inkluderade 1200 vuxna patienter. I samtliga behandlingsgrupper var medelåldern 37,5 år, 61 procent av patienterna var kvinnor. Den genomsnittliga varaktigheten av alopecia areata från start och den genomsnittliga varaktigheten av nuvarande episod av håravfall var 12,2 respektive 3,9 år. Medianvärdet för SALT i studierna var 96 (vilket motsvarar 96 procent håravfall i hårbotten), och cirka 44 procent av patienterna rapporterades som alopecia universalis. I studierna hade 69 procent av patienterna signifikant eller fullständigt håravfall av ögonbryn vid baslinjen och 58 procent hade signifikant eller fullständigt håravfall från ögonfransar, mätt med ClinRO-mått för ögonbryns- och ögonfransvärden på två eller tre. Cirka 90 procent av patienterna hade fått minst en behandling för alopecia areata någon gång innan studierna påbörjas, och 50 procent minst ett systemiskt immunosuppressivt läkemedel. Under studierna rapporterades endast 4,3 procent av patienterna samtidig användning av godkända alopecia areata-behandling.

Klinisk respons

I båda studierna uppnådde en signifikant större andel av patienter som randomiserades till baricitinib 4 mg en gång dagligen ett SALT ≤ 20 vid vecka 36 jämfört med placebo, med start så tidigt som vecka 8 i studien BRAVE AA1 och vecka 12 i studien BRAVE AA2. Konsekvent effekt sågs över de flesta av de sekundära effektmåtten (tabell 2). Figur 1 visar andelen patienter som uppnår SALT ≤ 20 fram till vecka 36.

Behandlingseffekter i undergrupper (kön, ålder, vikt, eGFR, ras, geografisk region, sjukdomens svårighetsgrad, aktuell varaktighet av alopecia areata-episoden) överensstämde med resultatet i den totala studiepopulationen vid vecka 36.

Tabell 2. Effekt av baricitinib till och med vecka 36 för poolade studier (poolade vecka 36 effektpopulation^a)

	BRAVE-AA1 (fas 3 delen av fas 2/3 studien) och BRAVE-AA2 (fas 3 studie) Poolade data*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 vid vecka 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 vid vecka 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO mätt för förlust ögonbryn, 0 eller 1 vid vecka 36 med en ≥ 2 punkters förbättring från baseline ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO mätt för förlust ögonfransar, 0 eller 1 vid vecka 36 med en ≥ 2 punkters förbättring från baseline ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Förändring i Skindex-16 anpassat för alopecia areata, domän känslomässigt, medel (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Förändring i Skindex-16 anpassat för alopecia areata, domän funktionell, medel (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = klinikerrapporterat resultat; SE = standardfel

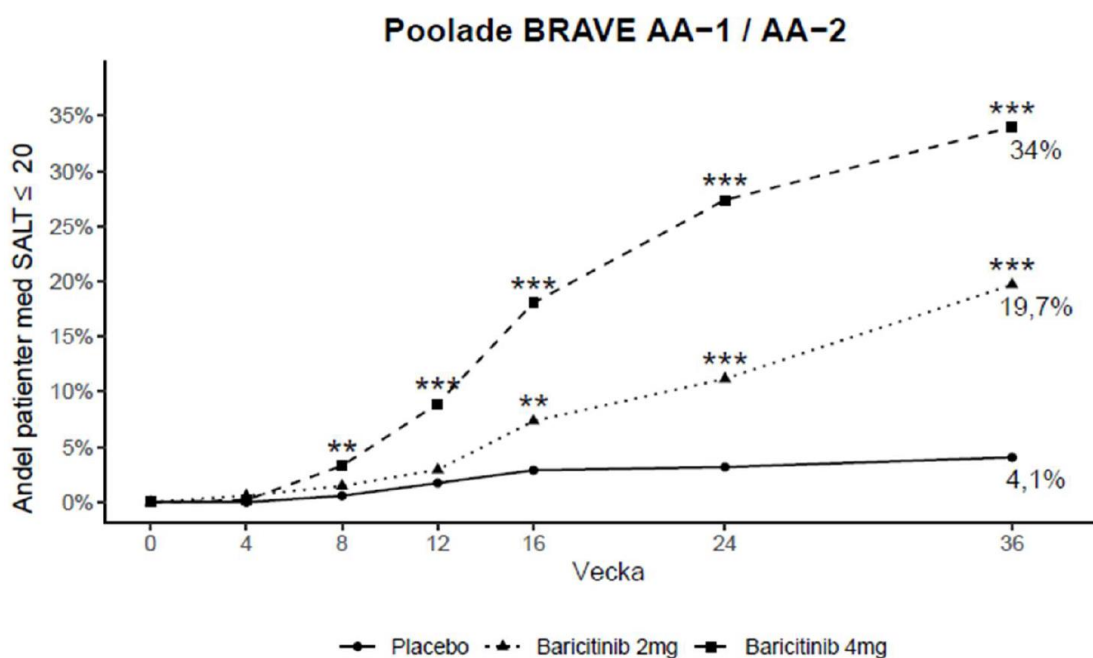
^a Poolade effektpopulation för vecka 36: Samtliga patienter inkluderade i fas 3-delen av studien BRAVE AA1 och i studien BRAVE AA2.

* Resultaten av den sammanslagna analysen är i linje med de individuella studierna

** Statistiskt signifikant med justering för mångfald i det grafiska testschemat inom varje enskild studie.

^b Patienter med ClinRO-mått för ögonbrynshåravfallsponng på ≥ 2 vid baslinjen: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patienter med ClinRO-mått för ögonfranshåravfallsponng på ≥ 2 vid baslinjen: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Båda ClinRO-måtten använder en 4-punkts svarsskala vilken sträcker sig från 0, som indikerar inget håravfall, till 3 som indikerar inget anmärkningsvärt hår på ögonbryn/ögonfransar.

^c Provstorlek för analys på Skindex 16, anpassad för alopecia areata, vecka 36 är n=256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).



p-värde för baricitinib kontra placebo $\leq 0,01$; *p-värde för baricitinib kontra placebo $\leq 0,001$.

Figur 1. Andel patienter med SALT ≤ 20 till och med vecka 36

Effekt upp till vecka 52

Andelen patienter som behandlades med baricitinib som uppnådde ett SALT ≤ 20 fortsatte att öka efter vecka 36, och nådde 39,0 procent av patienterna på baricitinib 4 mg vid vecka 52. Resultaten för sjukdomens svårighetsgrad och episodvaraktighet subpopulationer vid vecka 52 överensstämde med de observerades vid vecka 36 och med resultaten i den totala studiepopulationen.

Dosnedtrappning delstudie

I studien BRAVE AA2 randomiserades patienter som hade fått baricitinib 4 mg en gång dagligen sedan den initiala randomiseringen och uppnådde SALT ≤ 20 vid vecka 52 på ett dubbelblint sätt för att fortsätta 4 mg en gång dagligen eller minska dosen till 2 mg en gång dagligen. Resultaten visar att 96 procent av patienterna som stannade på baricitinib 4 mg och 74 procent av patienterna som randomiserades om till baricitinib 2 mg bibehöll sitt svar vid vecka 76.

Livskvalitet och psykologiska symtom: förändring från baslinjen

I de två pivotala studierna BRAVE AA1 och BRAVE AA2 utvärderades patienternas livskvalitet som förbättring från baslinjen med hjälp av flera olika livskvalitetsinstrument så som EQ-5D-5L, HADS⁴ och Skindex-16 (anpassat för AA). I studierna uppmättes ingen förbättring i livskvalitet med EQ-5D för patienter behandlade med baricitinib 4 eller 2 mg jämfört mot placebo vid vecka 36. För poolade data sågs en statistiskt signifikant förbättring i HADS-A och HADS-D för baricitinib 4 och 2 mg jämfört mot placebo vid vecka 36. Skindex-16-resultaten visar en statistiskt signifikant förbättring för patienter behandlade med 4 eller 2 mg baricitinib jämfört mot placebo för den domän som utvärderar känslomässig påverkan.

Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna med baricitinib är förhöjt LDL-kolesterol (26,0 %), övre luftvägsinfektion (16,9 %), huvudvärk (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) och urinvägsinfektion (2,9 %).

⁴ HADS; Hospital Anxiety Depression Scale som delas upp på HADS-A (anxiety) och HADS-D (depression)

EMA har dragit slutsatsen att alla JAK-hämmare medför en ökad risk för allvarliga kardiovaskulära problem, cancer, venös tromboembolism, allvarliga infektioner och död. Detta gäller alla godkända indikationer. EMA organet för bedömning av läkemedelssäkerhet PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) listar patientgrupper som endas ska använda JAK-hämmare om inga andra behandlingsalternativ är tillgängliga [14].

TLV:s diskussion

Baserat på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärderingsrapport [15] bedömer TLV att de pivotala studierna visar på en statistiskt signifikant klinisk effekt av baricitinib i det primära effektmåttet SALT ≤ 20 jämfört mot placebo. SALT ≤ 20 uppnåddes vid vecka 36 för både patienter behandlade med 4 mg och 2 mg baricitinib med en behandlingseffekt som började redan efter 8 veckors behandling. Ett högre kliniskt relevant och statistiskt mer robust behandlingseffekt uppnåddes med 4 mg jämfört med 2 mg. Flera av de sekundära effektmåtten stöder också utfallet i det primära effektmåttet. Med stöd av kliniska experter och input från patienter är EMA:s sammanvägda bedömning att det primära effektmåttet i studierna återspeglar ett kliniskt viktigt och relevant effektmått. EMA bedömer vidare att en långtidseffekt av baricitinib har påvisats för upp till 52 veckor.

Inga av studierna har genomförts i europeiska länder. Subgruppsanalyser, som granskats av EMA, visar dock inga effektskillnader för patienter från olika regioner. Baricitinib finns redan på den svenska marknaden godkänd för andra indikationer. Farmakokinetiska studier för dessa indikationer visar att behandling med baricitinib inte är känslig för etniska faktorer vilket troligtvis betyder att effekten av baricitinib hos europeiska patienter med AA inte kommer att avvika från den effekt som uppnåddes i de kliniska studierna.

När det gäller den uppmätta kliniska effekten i studierna bedömer TLV att patienterna som behandlats med placebo i de pivotala studierna motsvarar de patienter som kan vara aktuella för behandling i Sverige. Det är därför rimligt att utgå ifrån effektresultaten i de pivotala studierna i den hälsoekonomiska analysen av Olumiant.

Behandlingseffekten av Olumiant avseende patienternas livskvalitet utgör en viktig del i företagets hälsoekonomiska analys. Resultaten från de pivotala studierna visar att behandling med Olumiant har en måttlig effekt på patienternas livskvalitet. EQ-5D är ett utvärderingsverktyg som inte är specifikt framtaget för patienter med AA men som är ett verktyg utvecklat för att kunna särskilja mellan olika hälsotillstånd. I de kliniska studierna uppmättes inga statistiskt signifikanta skillnader i EQ-5D mellan behandlade och obehandlade patienter. Till skillnad från EQ-5D så uppmättes statistiskt signifikanta skillnader i HADS- och Skindex-16-poäng för patienter behandlade med baricitinib jämfört mot placebo för en del av parametrarna som studerades. HADS är ett verktyg som har anpassats för många olika sjukdomar för att kunna utvärdera psykologiska symtom, vilket inkluderar många dermatologiska sjukdomar [16] och Skindex-16 har anpassats för AA. Dessa två verktyg har dock aldrig blivit validerade för AA. Det är därför oklart hur stor förbättring i HADS- och Skindex-poäng som ger en kliniskt meningsfull förbättring i livskvalitet för patienter med AA. TLV:s kliniska expert menar att det är svårt att med dagens kunskapsläge bedöma den potentiella vinsten av behandling med Olumiant när det gäller påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten, depression och ångest i jämförelse mot patienter som inte får behandling men som får psykologstöd och uppnår en acceptans av sin sjukdom. Experten lyfter även att det är oklart hur en förhoppning om håraterväxt som inte går i uppfyllelse hos de som inte svarar på behandling påverkar deras livskvalitet. Då Olumiant inte är en botande behandling, finns det en risk att patienternas oro och nedsatta livskvalitet kvarstår även vid behandling med Olumiant eftersom patienterna behöver behandlas kontinuerligt under en lång tid för att håraterväxten ska kvarstå. TLV bedömer att det också är oklart om behovet av psykolog eller kuratorbesök helt kommer att upphöra för patienter som svarar på behandling, en bedömning som verifieras av TLV:s kliniska expert.

TLV:s bedömning:

Baserat på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärderingsrapport, och i likhet med EMA, bedömer TLV att de pivotala studierna visar på en statistiskt signifikant klinisk effekt av baricitinib i det primära effektmåttet SALT \leq 20 jämfört mot placebo.

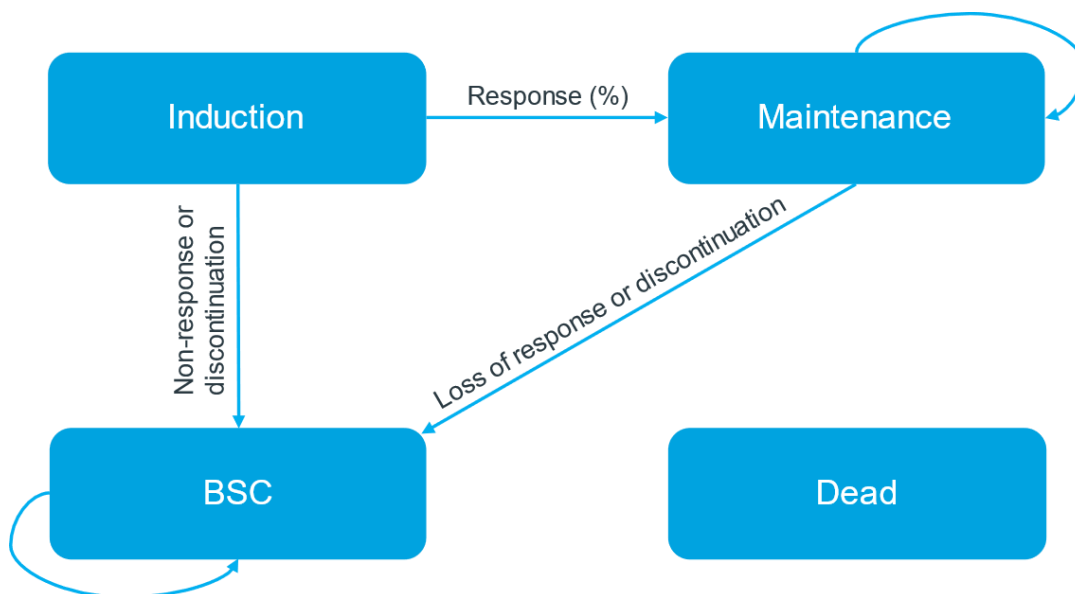
När det gäller den uppmätta kliniska effekten i studierna bedömer TLV att patienterna som behandlats med placebo i de pivotala studierna motsvarar de patienter som kan vara aktuella för behandling i Sverige. Det är därför rimligt att utgå ifrån effektresultaten i de pivotala studierna i den hälsoekonomiska analysen av Olumiant.

Det kliniska underlaget som företaget kommit in med baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till den avsedda patientgruppen vilket gör att osäkerheterna i den kliniska evidensen är *låg*. Osäkerheterna i underlaget ligger i bedömningen av den potentiella vinsten av behandling med Olumiant för hälsorelaterad livskvalitet, depression och ångest jämför med placebo.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där Olumiant jämförs mot enbart bästa understödjande behandling för Alopecia Areata (AA). Företagets hälsoekonomiska modell bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell. En schematisk figur av hälsostadierna som inkluderas i företagets modell visas i figur 2 nedan.



Figur 2. Schematisk figur av företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsostadier över tid

Företagets hälsoekonomiska modell är uppbyggd av fyra hälsostadier, ett induktionsstadium, ett underhållsstadium, bästa understödjande behandling (BSC, *best supportive care*) och ett dödstadium. Patienter förflyttas mellan de olika stadierna baserat på behandlingsrespons. Alla patienter börjar i induktionsstadiet som varar i [-----]. Baserat på om patienten uppnår behandlingsrespons flyttas patienten antingen till underhållsstadiet alternativt till BSC-stadiet. Patienter som avbryter behandling med Olumiant under underhållsstadiet flyttas till BSC-stadiet. Patienter som befinner sig i BSC-stadiet antas stanna i det stadiet tills de dör. I företagets grundscenari antas patienter uppnå behandlingsrespons om de når $SALT_{75}^5$, vilket motsvarar en 75 procentig förbättring i SALT-score från baslinjen.

Baslinjedata i analysen såsom startålder ([----]) och kroppsvikt är hämtade från fas III-studierna, likaså effektdata. Företaget inkluderar enbart patienter med svår AA, vilket innebär att de har förlorat mer än 50 procent av håret ($SALT \geq 50$). Tidshorisonten i modellen motsvarar [-----]. En cykellängd i modellen motsvarar [-----]. Kostnader och livskvalitet har diskonterats med tre procent.

TLV:s diskussion

Eftersom det idag saknas behandlingsalternativ för patientpopulationen med svår AA anses företagets val av jämförelsealternativ, bästa understödjande vård, vara rimlig (se avsnitt 5 för en mer detaljerad beskrivning av valet av jämförelsealternativet). TLV anser även att företagets val av modellstruktur är relevant för att utvärdera sjukdomens progression. Företaget modellerar dock enbart en behandlingssekvens, det vill säga patienter som avbryter behandling antas

⁵ SALT står för Severity of Alopecia Tool

inte kunna behandlas med Olumiant igen vid ett senare skede. En osäkerhet är därför i vilken utsträckning flera behandlingssekvenser över tid skulle påverka resultaten.

TLV har dessutom identifierat ett flertal osäkerheter kopplade till företagets parametrar och antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Dessa osäkerheter beskrivs löpande i detta avsnitt och gör att kostnaden per vunnet QALY (ICER) överstiger vad TLV vanligtvis accepterar med hög marginal. Mot bakgrund av de stora osäkerheterna samt den höga kostnaden per vunnet QALY har TLV inte tagit fram ett grundscenario utan redovisar enbart scenarioanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur i den hälsoekonomiska analysen är rimlig och i hög grad speglar behandlingsförloppet.

Mot bakgrund av att TLV identifierat ett flertal osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys som gör att kostnaden per vunnet QALY överstiger vad TLV vanligtvis accepterar redovisar TLV inget grundscenario, utan enbart scenarioanalyser.

7.2 Effektmått

Det viktigaste kliniska effektmåttet som inkluderas i modellen är hårtillväxt mätt med SALT skalan. Företaget har inte inkluderat påverkan av biverkningar i den hälsoekonomiska analysen.

7.2.1 Klinisk effekt

Modellen tillämpar effektdata från de två fas III-studierna BRAVE-AA1 och -AA2, där behandlingseffektsdata från dessa två studier har poolats samman och sedan stratifierats till SALT responskategorier (SALT_{30- <50}, SALT_{50- <75} och SALT_{≥75}). Företaget har inte i de kliniska studierna mätt påverkan på mortalitet, utan endast inkluderat mortalitetsrisk från den generella populationen anpassad efter ålder och kön. Företaget antar varken att sjukdomen eller behandling med Olumiant påverkar överlevnad.

Behandlingsvar

Patienter påbörjar behandling i induktionsstadiet som antas vara i [-----]. Patienter som uppnår behandlingsvar som motsvarar minst SALT₇₅, vilket motsvarar en förbättring om minst 75 procent jämfört med baslinjen, flyttas till underhållsstadiet. Uppnår patienter inte SALT₇₅ flyttas de till BSC-stadiet. Patienter i underhållsstadiet befinner sig i det stadiet tills de avbryter behandling eller dör. Patienter som avbryter behandling flyttas till BSC-stadiet där de befinner sig tills de dör. I företagets grundscenario antas att cirka [--] procent av patienterna som behandlas med Olumiant uppnår behandlingsrespons och flyttas till underhållsstadiet efter induktionsfasen, se tabell 3.

Tabell 3 Andel patienter som svarar på behandling efter induktionsfasen

Intervention	SALT _{30- <50}	SALT _{50- <75}	SALT _{≥75}
Olumiant	[-----]	[-----]	[-----]
Jämförelsearm	[-----]	[-----]	[-----]

Patienter väntas behålla det behandlingsvar de uppnådde under induktionsfasen till dess att de avbryter behandling.

Behandlingsavbrott

Tabell 4 redovisar avbrottsfrekvensen per cykel för behandling med Olumiant och för jämförelsearmen. Avbrottsfrekvensen skiljer sig mellan induktionsfasen och underhållsfasen. Poolad data från de två fas III studierna ligger till grund för avbrottsfrekvensen i den hälsoekonomiska analysen. Under induktionsfasen inkluderas inte avbrott till följd av att patienten inte har uppnått behandlingsrespons för att undvika dubbelräkning. Under induktionsstadiet antas cirka [---] procent av patienterna avbryta behandling med Olumiant och

flyttas till BSC-stadiet, i underhållsstadiet antas cirka [---] procent av de som uppnått behandlingssvar avbryta behandling per år.

Tabell 4 Behandlingsavbrott

Intervention	Induktionsfas [-----]	Underhållsfas [-----]
Olumiant	[-----]	[-----]
Jämförelsearm	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Företaget antar att samtliga patienter som inte uppnått SALT₇₅ efter induktionsperioden avbryter behandling omedelbart. TLV bedömer att det är osäkert om patienter som uppnår en lägre respons skulle kvarstå på behandling i klinisk praxis eller inte. Förutsatt exempelvis att en andel patienter som uppnår SALT₅₀ kvarstår på behandling efter induktionsperioden blir kostnaden per vunnet QALY högre. Detta eftersom patienter som fått ett lägre behandlingssvar antas kvarstå på behandling till samma kostnader efter induktionsperioden. TLV redovisar påverkan av olika antaganden avseende behandlingsrespons i scenarioanalyser.

Företaget har varken inkluderat påverkan eller kostnader till följd av biverkningar. Detta trots att risken för att få relativt allvarliga biverkningar är hög för Olumiant, se avsnitt 6. TLV bedömer att det finns risk att kostnaden per vunnet QALY underskattas i analyserna på grund av att biverkningar exkluderas.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert om patienter som uppnår ett lägre behandlingssvar än SALT₇₅ skulle kvarstå på behandling efter induktionsperioden i klinisk praxis eller inte. TLV redovisar påverkan av olika antaganden avseende behandlingsrespons i scenarioanalyser.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I de kliniska studierna mättes livskvalitet och psykiska besvär med EQ-5D-5L respektive HADS (*Hospital anxiety and depression scale*). Resultaten från dessa två mätningar har sedan mappats över till EQ-5D-3L. Livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario byggs dock inte på data från de kliniska studierna. I stället används livskvalitetsvikter från en Adelphi DSP studie [17].

I tabell 5 redovisas livskvalitetsvikterna från de olika mätningarna. I Adelphi studien har patienterna en lägre livskvalitet vid baslinjen, jämfört med livskvaliteten som uppmättes i de kliniska studierna med EQ-5D-5L och HADS. Påverkan av behandlingssvar (SALT₇₅) på livskvalitet är dock betydligt högre i Adelphi studien och motsvarar +0,115 jämfört med [-----] (HADS) och [-----] (EQ-5D).

Tabell 5 Livskvalitetsvikter

	Baslinjen	CFB* SALT 30- <50	CFB SALT 50- <75	CFB SALT ≥75 (företagets grundscenario)
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Adelphi (företagets grundscenario)	0,781	0,000	0,073	0,115

*CFB = Change from baseline

TLV:s diskussion

I företagets grundscenario tillämpar företaget inte livskvalitetsvikter som har uppmätts i de kliniska studierna. I stället har företaget använt sig av en Adelphi studie för att skatta dessa. Företaget anser att de livskvalitetsvikter som mättes i de kliniska studierna nästan är samma som för den generella populationen och att man därför har nått en takeffekt, vilket medför att effekten av Olumiant inte kommer att speglas i de uppmätta livskvalitetsvikterna. Företaget

noterar även att i de kliniska studierna exkluderades patienter med neuropsykiatriska sjukdomar och att Adelphi studien ger en mer rättvis bild av patientpopulationen då patienter med neuropsykiatriska sjukdomar inte exkluderas.

TLV instämmer i att livskvalitetsvikterna vid baslinjen kan anses vara höga, men noterar att det som påverkar de hälsoekonomiska resultaten är förbättringen i livskvalitet som tillämpas vid ett behandlingssvar (det vill säga för patienter som uppnår SALT₇₅), snarare än vikterna som tillämpas vid baslinjen. Genom att tillämpa Adelphi studien antar företaget därför en förbättring i livskvalitet som är drygt [----] gånger högre än det som observerades i de kliniska studierna (+0,115 snarare än [-----]). Företagets antagande har mot bakgrund av detta en betydande påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns stora osäkerheter med företagets skattning av livskvalitet samt användning av livskvalitetsdata som inte har uppmätts i de kliniska studierna. Företagets antagande har en stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Mot bakgrund av detta varierar TLV livskvalitetsvikterna som tillämpas i scenarioanalyser.

7.3 Kostnader

I företagets grundscenario inkluderas endast direkta kostnader. Företaget redovisar läkemedelskostnader, behandlingsrelaterade kostnader, samt kostnader för vårdutnyttjande.

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Olumiant tillhandahålls i två olika styrkor (2 mg och 4 mg) och i två olika förpackningsstorlekar (28 och 98 tabletter). Ansökt pris för Olumiant är 27 796 kronor (AUP) för 98 tabletter, vilket motsvarar 98 dagars behandling. Kostnaden för de olika förpackningsstorlekarna redovisas i tabell 6. Enligt produktresumén är rekommenderad dos av Olumiant fyra milligram dagligen, en dos om två milligram dagligen rekommenderas för vissa patienter som löper högre risk för vissa biverkningar. I företagets hälsoekonomiska modell räknar de med en dos om fyra milligram dagligen och på förpackningsstorleken 98 tabletter. Detta ger en årlig behandlingskostnad på [-----] kronor per patient.

Tabell 6 Kostnad för läkemedlet

Styrka	Förpackningsstorlek	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per enhet (AUP)
Olumiant 2 mg	28	7 972,29 kr	284,72 kr
	98	27 795,50 kr	283,63 kr
Olumiant 4 mg	28	7 972,29 kr	284,72 kr
	98	27 795,50 kr	283,62 kr

Olumiant är även godkänt för andra indikationer och har inkluderats i förmånerna sedan år 2017. Sedan inträdet i förmånerna har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring. Den nu gällande sidoöverenskommelsen (dnr 3340/2022) upphör att gälla den 30 september 2023. Företaget har tillämpat kostnad med hänsyn taget till innehållet i sidoöverenskommelsen (kostnad efter återbäring) i sitt grundscenario.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjandet skiljer sig mellan patienter som behandlas med Olumiant och patienter i jämförelsearmen. Tabell 7 redovisar frekvensen av resursutnyttjandet både under induktionsfasen samt i underhållsfasen för patienter i båda jämförelsearmar som uppnår behandlingsrespons (SALT₇₅). Företaget antar att patienter som har uppnått behandlingsrespons inte längre kommer att vara i behov av peruk och psykologisk hjälp under underhållsfasen.

Tabell 7 Frekvens resursutnyttjande för patienter som uppnår och behåller behandlingsrespons, SALT₇₅

Vårdresurs	Kostnad (SEK)	Behandlingsarm		Jämförelsearm		Andel patienter (%)
		Induktionsfas	Underhållsfas	Induktionsfas	Underhållsfas	
Läkarbesök dermatologi	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Besök annan HS-personal dermatologi	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Blodprov	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Ersättning peruk	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Läkarbesök peruk	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Ersättning ögonfransar och ögonbryn	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

I tabell 8 nedan redovisas den årliga frekvensen av resursutnyttjandet för patienter i båda behandlingsarmar som befinner sig i bästa understödande vård-stadiet. Företaget antar att det som ingår i detta stadie skiljer sig mellan behandlingsarmen och jämförelsearmen.

Tabell 8. Frekvens resursutnyttjande för patienter som övergår till bästa understödande vård-stadiet

Vårdresurs	Kostnad (SEK)	Frekvens (årlig)		Andel patienter (%)	
		Behandlingsarm	Jämförelsearm	Behandlingsarm	Jämförelsearm
Läkarbesök dermatologi	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Besök annan HS-personal dermatologi	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Läkarbesök vårdcentral	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Dagsbesök dermatologi	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Ersättning peruk	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Läkarbesök peruk	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Ersättning ögonfransar och ögonbryn	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Psykologbesök	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
DPCP-salva	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Genomsnittskostnad per patient och år				Behandlingsarm [---]	Jämförelsearm [---]

Företaget antar i sin analys att [-----] av patienterna i jämförelsearmen kommer att behandlas med den topikala immunoterapin, DPCP⁶, se avsnitt 5 för mer information. DPCP behandling utförs enbart på en klinik i Sverige och behöver administreras av sjukvårdspersonal. Företaget antar i sin analys att den ges [---] gång i veckan under [----] månader, vilket innebär ett antagande på [-] behandlingstillfällen i genomsnitt per år. Patienter i Olumiant-armen som inte uppnått behandlingssvar (SALT₇₅) eller har avbrutit behandling med Olumiant av andra skäl antas inte ha tillgång till DPCP-behandlingen. Detta medför att i behandlingsarmen antas kostnaden för patienter som inte uppnått effekt med Olumiant eller avbrutit behandling vara cirka [-----] kronor i genomsnitt per år och i jämförelsearmen cirka [-----] kronor per år.

⁶ Diphenylcylopropenone-salva

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets inkludering av DPCP-behandling medför stora osäkerheter. Som tidigare noterat utförs denna behandling endast på ett ställe i Sverige, nämligen Karolinska Sjukhuset i Solna. TLV anser att detta medför ojämlig tillgång till behandling för patienter i Sverige. Dessutom är det oklart vilka kriterier patienter behöver uppfylla för att vara aktuella för denna behandling, samt hur stor andel av patienter med svår AA skulle vara aktuella för behandlingen. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är osäkert hur relevant det är att inkludera behandlingen i analysen.

Företaget har dessutom inte inkluderat någon effektfördel av DPCP behandling, utan inkluderar enbart kostnader. Företaget uttrycker att effekten verkar vara särskilt låg hos patienter med svår AA och att det är svårt att dra slutsatser kring effekten. Vidare noterar företaget att behandling med DPCP är kopplad till risk för biverkningar hos både sjukvårdspersonal och för patienten själv. TLV instämmer med företaget i att det finns osäkerheter kopplade till effekten av DPCP men bedömer att det är orimligt att inte inkludera någon effekt av behandlingen.

Företaget antar att enbart patienter i BSC-stadiet i jämförelsearmen kommer att behandlas med DPCP. Detta innebär ett antagande om att patienter i Olumiant-armen som inte uppnår behandlingsrespons efter induktionsperioden eller avbryter behandling aldrig kommer att behandlas med DCPC över ett livstidsperspektiv. Detta anser TLV vara ett orimligt antagande. Majoriteten av patienter i behandlingsarmen hamnar till slut i BSC-stadiet eftersom enbart [-] procent av patienterna står kvar på behandling efter induktionsfasen och den årliga avbrottsfrekvensen antas vara relativt hög. För att redovisa hur detta har modellerats har TLV tagit fram en figur som illustrerar andelen patienter i respektive behandlingsarm som förflyttas till BSC-stadiet över tid samt vilka kostnader som tillämpas i respektive BSC-stadie, se figur 3 nedan.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3. Andel patienter i respektive behandlingsarm i de olika stadierna i modellen över tid, samt genomsnittlig kostnad per patient och år i BSC-stadiet.

Mot bakgrund av osäkerheterna kopplade till företagets inkludering av DPCP-behandling samt den stora påverkan som företagets antaganden får på de hälsoekonomiska resultaten redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser.

Slutligen antar företaget att patienter som uppnår SALT₇₅ inte längre kommer vara i behov av peruk och psykologbesök. TLV:s expert har dock noterat att det är rimligt att anta att patienter som har fått en hårtillväxt men som inte har återfått allt hår på huvudet ändå skulle efterfråga peruk och psykologisk hjälp. TLV noterar att exkluderingen kan innebära att kostnaden per vunnet QALY underskattas.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns stora osäkerheter kopplade till företagets inkludering och antaganden avseende DPCP-behandling. Behandlingen utförs enbart på en klinik i Sverige vilket medför ojämlig tillgång. Dessutom antar företaget att behandlingen inte tillför någon effektfördel och att kostnader för behandlingen enbart tillämpas för patienter i jämförelsearmen.

TLV noterar att oavsett om DPCP-behandlingen inkluderas eller inte överstiger kostnaden per vunnet QALY det som TLV vanligtvis accepterar, även för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad, vilket är den högsta svårighetsgraden. Mot bakgrund av osäkerheterna kopplade till företagets inkludering av DPCP-behandling samt den stora påverkan som företagets antaganden får på de hälsoekonomiska resultaten redovisar TLV inget grundscenario, utan enbart scenarioanalyser.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets kostnadsnyttoanalys antas behandling med Olumiant vara kostnadsbesparande och mer effektiv jämfört mot enbart bästa understödande vård. Företagets resultat redovisas i avsnitt 8.1.

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen anses vara förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället har flera scenarioanalyser gjorts, vilka presenteras i sektion 8.2.

8.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

I företagets grundscenario görs en rad viktiga antaganden som listas nedan:

- Endast patienter i jämförelsearmen behandlas med DPCP-behandlingen
- [---] procent av patienterna i jämförelsearmen behandlas med DPCP
- [---] procent av patienterna i behandlingsarmen får psykologiskbehandling
- Företaget antar en [-----]
- Företaget använder sig av livskvalitetsvikter från en Adelphi studie
- Företaget antar att patienter får en behandlingsrespons om de uppnår SALT₇₅
- Företaget antar att patienter som uppnår behandlingsrespons inte längre kommer behöva psykologisk hjälp eller peruk/lösögonfransar/bryn

8.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario är behandling med Olumiant jämfört med bästa understödande vård kostnadsbesparande och mer effektiv, det vill säga dominant. I tabell 9 redovisas totala läkemedelskostnader, sjukvårdskostnader tillsammans med antal vunna QALYs både för behandling med Olumiant och för endast bästa understödande vård. Övriga sjukvårdskostnader inkluderar vårdresursförbrukning. Som tidigare noterat har företaget som marknadsför Olumiant tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring. Företaget har tillämpat kostnad med hänsyn taget till innehållet i sidoöverenskommelsen (kostnad efter återbäring) i sitt grundscenario.

I resultatet framgår det att läkemedelskostnaderna är högre för Olumiant, men att övriga sjukvårdskostnader är lägre. Behandling med Olumiant innebär en total kostnadsbesparing om [---] kronor och 0,24 vunna QALYs, i företagets grundscenario.

Tabell 9 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Olumiant	Bästa understödande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	-	-	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,24
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

8.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört ett flertal deterministiska känslighetsanalyser där ICERn i samtliga utfall är dominant, vilket innebär att behandling antas vara kostnadsbesparande och mer effektiv jämfört mot enbart bästa understödande vård.

Företaget har i deras känslighetsanalyser varierat behandlingsresponsen från SALT₇₅ till SALT₅₀. De har även diskonterat kostnaderna och QALYs med noll respektive fem procent. Samt satt upp ett scenario där de diskonterar kostnaderna med tre procent, men QALYs med noll procent.

Tabell 9 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader (SEK)	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----]	0,24	Dominant
Behandlingsrespons	SALT ₅₀	[-----]	[----]	Dominant
Diskonteringsränta	Kostnader 0%, effekt 0%	[-----]	[----]	Dominant
	Kostnader 5%, effekt 5%	[-----]	[----]	Dominant
	Kostnader 3%, effekt 0%	[-----]	[----]	Dominant

8.2 TLV:s grundscenario

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället har flera scenarioanalyser gjorts, vilka presenteras i denna sektion.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan listas de antaganden som görs i TLV:s grundscenario som skiljer sig från företagets antaganden:

- TLV tar inte fram ett grundscenario utan utgår från två scenarioanalyser
 - I den ena analysen har DPCP-behandlingen exkluderats i båda behandlingsarmar
 - I den andra analysen har DPCP-behandlingen inkluderats i båda behandlingsarmar till skillnad från företaget som enbart inkluderar DPCP i jämförelsearmen
- TLV utgår i båda scenarioanalyser från livskvalitet mätt med HADS som har mappats till EQ-5D-3L
- TLV undersöker även hur följande parametrar och antaganden påverkar resultaten i scenarioanalyserna:
 - Livskvalitetsvikter mätte med EQ-5D-5L från den kliniska studien
 - Livskvalitetsvikter från en Adelphi studie
 - Lägsta behandlingssvar för fortsatt behandling: SALT₅₀
 - Lägsta behandlingssvar för fortsatt behandling: SALT₃₀

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV redovisar två tabeller med scenarioanalyser. I tabell 12 har behandling med DPCP exkluderats från båda behandlingsarmarna. Tabell 13 inkluderar behandling med DPCP i båda Olu-miantarmen samt i jämförelsearmen. TLV utgår i scenarioanalyserna från livskvalitet uppmätt med HADS som sedan har mappats över till EQ-5D.

ICERn hamnar i ett spann mellan cirka 2,5 miljoner och 2,9 miljoner kronor beroende på om man exkluderar eller inkluderar behandling med DPCP då man utgår från HADS vikter, behandlingsrespons vid SALT75 och ett livstidsperspektiv. Inkluderas alla TLV:s scenarioanalyser hamnar spannet mellan cirka 900 tusen till 9 miljoner. Resultaten i majoriteten av analyserna motsvarar en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis accepterar, även vid sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad. Mot bakgrund av detta har TLV inte landat i någon bedömning av svårighetsgrad, se avsnitt 2.1 för mer information.

TLV har tillämpat kostnad med hänsyn taget till innehållet i sidoöverenskommelsen i samtliga analyser förutom en (se AUP scenario).

Tabell 10 Resultat i TLVs scenarioanalyser där behandling med DPCP exkluderas i båda behandlingsarmarna

	Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	ICER
HADS, SALT ₇₅ , [-----]	[-----]	[-----]	2 925 967
HADS, SALT ₇₅ , [-----] (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikter EQ-5D	[-----]	[-----]	8 798 800
Livskvalitetsvikter Adelphi	[-----]	[-----]	1 071 158
Behandlingssvar SALT ₅₀	[-----]	[-----]	3 488 222
Behandlingssvar SALT ₃₀	[-----]	[-----]	3 833 271
Tidshorisont [-----]	[-----]	[-----]	2 990 387
Tidshorisont [-----]	[-----]	[-----]	3 246 554
Tidshorisont [-----]	[-----]	[-----]	5 009 063

Tabell 11 Resultat i TLVs scenarioanalyser där behandling med DPCP inkluderas i båda behandlingsarmarna

	Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	ICER
HADS, SALT ₇₅ , [-----]	[-----]	[-----]	2 549 950
HADS, SALT ₇₅ , [-----] (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikter EQ-5D	[-----]	[-----]	7 668 062
Livskvalitetsvikter Adelphi	[-----]	[-----]	933 503
Behandlingssvar SALT ₅₀	[-----]	[-----]	3 014 641
Behandlingssvar SALT ₃₀	[-----]	[-----]	3 346 277
Tidshorisont [-----]	[-----]	[-----]	2 614 168
Tidshorisont [-----]	[-----]	[-----]	2 869 485

8.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	TLV bedömer att osäkerheten gällande den hälsoekonomiska modellens struktur är låg, eftersom den speglar ett rimligt sjukdomsförlopp med rimliga hälsotillstånd. Dock finns det osäkerheter kring företagets antagande om att patienter endast kommer att ta Olumiant en gång om de inte uppnår behandlingsrespons. Eftersom Olumiant antas vara en livslång behandling är det rimligt att tro att patienter eventuellt kommer att testa behandling med Olumiant igen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) DPCP-behandling	Mycket hög	Mycket hög osäkerhet gällande företagets antagande om DPCP behandling ska inkluderas eller exkluderas i den hälsoekonomiska modellen. I företagets grundscenario inkluderas endast DPCP-behandling i jämförelsearmen. Om

		DPCP-behandlingen inkluderas i båda armarna eller exkluderas i båda armarna ökar kostnaden per vunnet QALY markant.
ii) Livskvalitetsvikter	<i>Hög</i>	I företagets grundscenario används livskvalitetsvikter som inte har uppmätts från de kliniska studierna. TLV anser att detta medför en hög osäkerhet på resultatet. I TLVs scenarioanalyser används livskvalitetsvikter uppmätta i de kliniska studierna, vilket medför att kostnaden per vunnen QALY ökar.
iii) Behandlingssvar	<i>Medelhög</i>	I företagets grundscenario antas patienter uppnå behandlingssvar om de når en 75 procentig förbättring från baslinje. Om de inte når denna förbättring kommer de att avbryta behandling med Olumiant. TLV bedömer det osäkert om patienter kommer att avbryta behandling med Olumiant om de uppnår en lägre behandlingsrespons och har därför varierat behandlingssvar i scenarioanalyserna. Kostnaden per vunnen QALY ökar vid ett lägre behandlingssvar.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	TLV bedömer att osäkerheten i den uppskattade kostnaden per QALY är mycket hög på grund av osäkerheterna i inkluderandet och företagets antaganden avseende DPCP-behandling, de uppmätta livskvalitetsvikterna samt vid vilken nivå patienten räknas uppnå behandlingssvar. Osäkerheten gällande om kostnaden per vunnen QALY överstiger vad TLV vanligtvis accepterar är dock låg.

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] "Alopecia areata: Clinical manifestations and diagnosis, UpToDate, april 2023, available: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>."
- [2] A. G. Messenger, J. McKillop, P. Farrant, A. J. McDonagh, and M. Sladden, "British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012," *Br J Dermatol*, vol. 166, no. 5, pp. 916-26, May 2012, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10955.x.
- [3] S. Vano-Galvan *et al.*, "Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study," *Skin Appendage Disord*, vol. 5, no. 5, pp. 309-315, Aug 2019, doi: 10.1159/000496708.
- [4] J. H. Lee, S. H. Eun, S. H. Kim, H. J. Ju, G. M. Kim, and J. M. Bae, "Excimer laser/light treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analyses," *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, vol. 36, no. 6, pp. 460-469, Nov 2020, doi: 10.1111/phpp.12596.
- [5] S. A. Mirzoyev, A. G. Schrum, M. D. P. Davis, and R. R. Torgerson, "Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009," *J Invest Dermatol*, vol. 134, no. 4, pp. 1141-1142, Apr 2014, doi: 10.1038/jid.2013.464.
- [6] M. Benigno *et al.*, "A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States," *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 13, pp. 259-266, 2020, doi: 10.2147/CCID.S245649.
- [7] B. Burroway, J. Griggs, and A. Tosti, "Alopecia totalis and universalis long-term outcomes: a review," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 34, no. 4, pp. 709-715, Apr 2020, doi: 10.1111/jdv.15994.
- [8] M. Senna *et al.*, "Predictors of QOL in Patients with Alopecia Areata," *J Invest Dermatol*, vol. 142, no. 10, pp. 2646-2650 e3, Oct 2022, doi: 10.1016/j.jid.2022.02.019.
- [9] L. Y. Liu, B. A. King, and B. G. Craiglow, "Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review," *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, no. 4, pp. 806-812 e3, Oct 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.035.
- [10] A. Toussi, V. R. Barton, S. T. Le, O. N. Agbai, and M. Kiuru, "Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review," *J Am Acad Dermatol*, vol. 85, no. 1, pp. 162-175, Jul 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.047.
- [11] "Håravfall, Nationellt klinikst kunskapsstöd available: https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/Stockholm/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/?uuid=eb6d84ec-ea67-4cbd-94f1-8f8e88d20cbd&selectionCode=profession_primarvard."
- [12] B. King *et al.*, "Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata," *N Engl J Med*, vol. 386, no. 18, pp. 1687-1699, May 5 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2110343.
- [13] "FASS. (2023, 2023-05-23). Olumiant SmPC. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20160127000018>."
- [14] "Janus kinase inhibitors (JAKi), European Medicines Agency, januari 2023, available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>."
- [15] "Assessment report, Olumiant, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-ii-0029-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf."
- [16] M. Hansson, J. Chotai, A. Nordstom, and O. Bodlund, "Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9," *Br J Gen Pract*, vol. 59, no. 566, pp. e283-8, Sep 2009, doi: 10.3399/bjgp09X454070.
- [17] "Adelphi DSP study, Data on file Eli Lilly."