

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Litfulo (ritlecitinib)

Utvärderad indikation

Patienter över tolv år med svår alopecia areata.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Litfulo (ritlectinib), hård kapsel, ATC-kod: L04F08
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter över tolv år med svår alopecia areata (1870 patienter) ¹
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor år 2026 (motsvarar [---] patienter)
Trepartsöverläggning	Ja
Sista beslutsdag	2026-11-14

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Litfulo, kapslar	50 mg	30 st	8 250,00	8 504,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (senior medicinsk utredare), Daniela Wikström (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

¹ Baseras på statistik från Socialstyrelsens statistikdatabas avseende patienter med alopecia areata i slutenvård och/eller specialiserad öppenvård, år 2024.

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Med hänsyn tagen till den data och de studier som finns att tillgå för det utvärderade tillståndet bedömer TLV att svårighetsgraden av svår alopecia areata på gruppnivå är låg, men att individuell variation i svårighetsgrad förekommer inom patientpopulationen.</p> <p>Svår alopecia areata är en kronisk autoimmun sjukdom med återkommande episoder av omfattande hårfall, som i vissa fall blir bestående. Tillståndet medför i regel inga andra fysiska symtom eller allvarliga hälsokomplikationer även om viss irritation i ögon och näsa samt nagelförändringar kan förekomma. Sjukdomen påverkar inte heller rörlighet, förmåga att sköta daglig hygien eller livslängd. Däremot har sjukdomen en negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, särskilt vad gäller emotionellt välbefinnande, självkänsla, social interaktion och psykisk hälsa.</p> <p>TLV bedömer att den utvärderade patientpopulationen, det vill säga patienter med svår alopecia areata, innefattar en heterogen population där den psykiska upplevelsen av hårfallet och av sjukdomens kroniska karaktär varierar mycket. Spridningen vad gäller påverkan på hälsorelaterad livskvalitet bedöms vara stor inom denna grupp. Sannolikt har majoriteten av patienterna besvär av en låg svårighetsgrad. Samtidigt har en andel patienter besvär av en högre svårighetsgrad, men det är svårt att estimerar hur den faktiska fördelningen ser ut.</p>
Relevant jämförelsealternativ	<p>TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Litfulo utgörs av inget tillägg till bästa understödjande vård.</p> <p>Det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ till Litfulo vid behandling av svår alopecia areata. Patienter i Sverige får oftast endast bästa understödjande vård.</p>
Relativ effekt och säkerhet	<p>I den pivotala studien ALLEGRO 2b/3 visades en statistiskt signifikant bättre effekt av ritlecitinib jämfört med placebo avseende det primära effektmåttet, andelen patienter som uppnådde behandlingssvar vid vecka 24. Behandlingssvar definierades som ett SALT-värde på 10 eller lägre ($SALT \leq 10$). Statistiskt signifikanta resultat observerades även för samtliga sekundära effektmått. TLV bedömer, i likhet med den europeiska läkemedelsmyndighet, EMA, att den observerade effektskillnaden mellan ritlecitinib och placebo är kliniskt relevant.</p> <p>Förekomsten av allvarliga biverkningar var låg vid behandling med den rekommenderade dosen av ritlecitinib och i linje med vad som är känt för läkemedelsklassen (JAK-hämmare). Uppföljning av långsiktig säkerhet pågår, och relevanta varningar har inkluderats i produktresumén.</p> <p>TLV bedömer sammantaget, baserat på redovisade studiedata, att den relativa behandlingseffekten för ritlecitinib är statistiskt signifikant bättre än för relevant jämförelsealternativ och att effektskillnaden är kliniskt relevant. Osäkerheten i den kliniska evidensen bedöms som låg, då det vetenskapliga underlaget utgörs av en studie med ändamålsenlig design, god kvalitet och god överförbarhet till den aktuella patientpopulationen.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	<p>Den hälsoekonomiska analysen bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell som jämför behandling med Litfulo mot endast bästa understödjande vård. Hälsoillstånderna baseras på hur mycket hår patienten har förlorat. TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen är rimlig att använda för att utvärdera behandling med Litfulo för patienter med svår alopecia areata.</p>
Modellering av klinisk effekt	<p>Det primära kliniska effektmåttet som modelleras är patienters hårtillväxt mätt i SALT-skalan. Det behandlingssvar som patienten hade vid vecka 48 i den kliniska studien antas patienten behålla till dess att den avbryter behandling. Företaget antar att behandlingseffekten avtar gradvis då patienten har avbrutit behandling med Litfulo. TLV bedömer att det finns stora osäkerheter gällande hur snabbt behandlingseffekten avtar och anser att företaget har överskattat tiden det tar för patienten att återgå till baslinjen. TLV utgår dock från företagets antagande i sitt grundscenario.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>Företaget har använt en vinjettstudie för att skatta livskvalitet för respektive hälsotillstånd. Detta eftersom de, med stöd av publicerade studier, anser att generiska livskvalitetsmått som EQ-5D riskerar att underskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet. TLV anser att företagets vinjettstudie är behäftad med osäker-</p>

	heter och riskerar att överskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet. TLV anser, likt företaget, att det finns belägg för att anta att livskvalitet mätt med EQ-5D riskerar att underskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet. TLV bedömer därför att det är rimligt att ta fram ett flertal analyser där källan för livskvalitet varierar mellan företagets vinjettstudie samt studien av Vaño-Galvan, där livskvaliteten har mätts med EQ-5D.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna som inkluderas i den hälsoekonomiska analysen är kostnaden för läkemedlet och kostnader för resursutnyttjande. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från företagets skattning av resursutnyttjande, men TLV uppdaterar enhetskostnaderna till södra sjukvårdsregionens prislista 2026. Vidare har företaget även inkluderat patientens egenutlägg för peruk och ögonbrynstatuering. TLV exkluderar dessa kostnader i sitt grundscenariot då dessa anses vara indirekta kostnader.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att den största osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är valet av livskvalitetsvikter. TLV har tagit höjd för denna osäkerhet genom att variera källan för livskvalitet i sina analyser.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s analyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan [-----] kronor och [-----] kronor utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 110 tusen kronor och 350 tusen kronor.
Sammanvägd bedömning	TLV har valt att redovisa ett flertal analyser där livskvalitetsvikterna varierar till följd av de osäkerheter som föreligger med bägge källor för livskvalitet. TLV kan inte med säkerhet säga exakt vart i detta spann det mest troliga utfallet ligger. Men eftersom majoriteten av analyserna understiger vad TLV vanligtvis accepterar bedömer TLV att det mest sannolika utfallet inte överstiger den kostnad som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med låg svårighetsgrad.

Innehåll

1	Företagets ansökan	6
2	Svår alopecia areata	6
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	7
3	Läkemedlet	8
3.1	Indikation.....	8
3.2	Verkningsmekanism	8
3.3	Dosering/administrering.....	8
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	8
5	Jämförelsealternativ	9
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	10
6.1	Kliniska studier	10
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	18
7.3	Kostnader	20
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	20
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	20
7.3.3	Övriga direkta kostnader.....	20
7.3.4	Indirekta kostnader.....	21
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	22
8.1	Företagets grundscenario.....	22
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	22
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	22
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	23
8.2	TLV:s analyser	23
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s analyser	23
8.2.2	Resultat i TLV:s analyser	23
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	24
8.3	Samlad bedömning av resultaten	25
9	Regler och praxis	27
9.1	Den etiska plattformen	27
9.2	Författningstext m.m.	27
9.3	Praxis.....	27
10	Referenser	27
	Bilagor	29
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	29

1 Företagets ansökan

Litfulo (ritlecitinib) är en peroral janusassocierat kinas (JAK)-hämmare avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna och ungdomar från tolv års ålder. Företaget ansöker om generell subvention.

TLV har tidigare utvärderat Litfulo i subventionsansökningarna med dnr 419/2024 respektive 3464/2024. I ärendet med dnr 419/2024 ansökte företaget om [-----]. Pfizer AB (företaget) valde dock att återkalla sin ansökan innan beslut fattades, varför ärendet avskrevs. I dnr 3464/2024 ansökte företaget om en begränsad subvention, i första hand för patientpopulationen 12–25 år och i andra hand för 12–17 år. Ansökan avlogs eftersom kostnaderna för användning av Litfulo inte bedömdes stå i rimlig proportion till nyttan av behandlingen.

I den nu aktuella ansökan har företaget lämnat in en marginellt reviderad version av tidigare subventionsansökningar. Företaget ansöker om generell subvention till samma pris som i dnr 3464/2024. Företaget framhåller, i likhet med tidigare, att de livskvalitetsvikter som tagits fram i deras vinjettstudie bäst återspeglar patientpopulationen samt att EQ-5D inte är ett lämpligt mått för denna patientgrupp. I den aktuella ansökan har företaget dock ytterligare utvecklat sitt resonemang och inkommit med en valideringsstudie av vinjettstudien.

I samband med aktuell ansökan uttryckte företaget intresse för trepartsöverläggningar med TLV och regionerna, vilket regionerna nu har tackat ja till. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Litfulo inom läkemedelsförmånerna från och med den 1 juni 2026. Genom överenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Litfulo till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

2 Svår alopecia areata

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Nationellt kliniskt kunskapsstödet för håravfall [1] och från Läkemedelsboken [2, 3].

Alopecia areata är en autoimmun sjukdom som drabbar hårsäckar och resulterar i håravfall. Huden är retningsfri. Hos vissa patienter drabbas även naglarna vilka blir sköra. Tillståndet kan debutera efter infektion eller stress men oftast saknas känd utlösande orsak. Det finns en viss samsjuklighet med andra autoimmuna sjukdomar till exempel sköldkörtelsjukdomar, vitiligo, atopisk dermatit och systemisk lupus erythematosus.

Svår alopecia areata definieras som 50 procent eller mer håravfall i hårbotten. Några patienter med svår alopecia areata har alopecia totalis vilket innebär totalt håravfall i hårbotten, och vissa har alopecia universalis som innebär håravfall på alla hårbevuxna kroppsytor. I vissa fall ses spontan hårväxt inom ett till två år, dock drabbas de flesta patienter av cykliska recidiv av omfattande håravfall. För vissa patienter är avsaknad av hår bestående, särskilt för de med en omfattande alopecia.

Tillståndet medför, utöver håravfall, vanligen inga andra symtom såsom klåda eller smärta och leder inte heller till några allvarliga hälsokomplikationer men att förlora sitt hår kan vara traumatiskt och innebär för många en psykosocial påfrestning.

Studier av prevalensen av alopecia areata är begränsade och uppskattningarna varierar avsevärt. I Sverige beräknas mellan 100 000 och 300 000 personer vara drabbade av tillståndet.

Cirka 5–10 procent av patienterna med alopecia areata har de mer omfattande formerna alopecia totalis eller alopecia universalis. Det är oklart hur stor andel av dessa som är aktuella för behandling med Litfulo.

Enligt statistik från Socialstyrelsen sökte 1 870 patienter med alopecia areata slutenvård och/eller specialiserad öppenvård under 2024. Denna siffra bedöms sannolikt underskatta det faktiska antalet patienter som kan vara aktuella för behandling. Det har hittills saknats behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna, vilket kan ha medfört att en del patienter inte har sökt vård. Vid ett eventuellt bifallsbeslut som innebär att Litfulo omfattas av högkostnadsskyddet kan efterfrågan på vård för denna patientgrupp därför förväntas öka.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Svår alopecia areata är en kronisk autoimmunsjukdom med långvariga skov. De flesta patienter drabbas av cykliska recidiv av omfattande hårbortfall, och för vissa patienter är hårförlusten bestående.

Tillståndet medför, utöver håravfall, vanligen inga andra symtom såsom klåda eller smärta och leder inte heller till några allvarliga hälsokomplikationer. Viss irritation i ögon och näsa kan dock förekomma till följd av avsaknad av ögonfransar och näshår, liksom ökad känslighet för temperaturväxlingar och solbränna på grund av hårförlust. Hos vissa personer påverkas även naglarna, som kan bli gropiga, räfflade eller sköra.

Tillståndet påverkar inte patientens rörlighet eller förmåga att sköta daglig hygien. Ingen påverkan på livslängd kan kopplas till sjukdomen, och studier visar motstridiga resultat avseende en eventuell ökad suicidrisk [4-6].

Svår alopecia areata har en negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Påverkan avser främst emotionellt välbefinnande, självkänsla, social interaktion och psykisk hälsa, då hårförlust särskilt hos yngre patienter kan vara känslomässigt påfrestande [5, 7-14].

Heterogenitet kring den psykiska upplevelsen av håravfallet och av sjukdomens kroniska karaktär beskrivs som stor bland patienter. Vissa upplever betydande psykiskt lidande och omfattande sociala effekter. Oro för att förlora mer/allt hår kan leda till ångest och nedstämdhet. Känslor av skam och rädsla för stigmatisering kan leda till att patienter undviker sociala sammanhang, exponering i sociala medier och aktiviteter som riskerar exponering, såsom träning och simning, vilket kan bidra till social isolering. För vissa kan sjukdomen få en dominerande roll i livet.

Samtidigt finns patienter som helt eller delvis accepterar sin sjukdom och endast upplever milda eller inga psykosociala besvär. Den psykiska upplevelsen förändras också ofta över tid. I samband med diagnos och i ett tidigt skede upplevs håravfallet ofta som traumatiserande, medan många patienter efter en tid hamnar många i ett stadie av acceptans av sjukdomen (coping) och uppnår en livskvalitet i nivå med den allmänna befolkningen.

TLV:s bedömning: Med hänsyn tagen till den data och de studier som finns att tillgå för det utvärderade tillståndet bedömer TLV att svårighetsgraden av svår alopecia areata på gruppnivå är låg, men att individuell variation i svårighetsgrad förekommer inom patientpopulationen.

Svår alopecia areata är en kronisk autoimmun sjukdom med återkommande episoder av omfattande håravfall, som i vissa fall blir bestående. Tillståndet medför i regel inga andra fysiska

symtom eller allvarliga hälsokomplikationer även om viss irritation i ögon och näsa samt naggförändringar kan förekomma. Sjukdomen påverkar inte heller rörlighet, förmåga att sköta daglig hygien eller livslängd. Däremot har sjukdomen en negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, särskilt vad gäller emotionellt välbefinnande, självkänsla, social interaktion och psykisk hälsa.

TLV bedömer att den utvärderade patientpopulationen, det vill säga patienter med svår alopecia areata, innefattar en heterogen population där den psykiska upplevelsen av håravfallet och av sjukdomens kroniska karaktär varierar mycket. Spridningen vad gäller påverkan på hälsorelaterad livskvalitet bedöms vara stor inom denna grupp. Sannolikt har majoriteten av patienterna besvär av en låg svårighetsgrad. Samtidigt har en andel patienter besvär av en högre svårighetsgrad, men det är svårt att estimerar hur den faktiska fördelningen ser ut.

3 Läkemedlet

Litfulo innehåller den aktiva substansen ritlecitinib. Läkemedlet fick centralt godkännande från Europeiska kommissionen den 15 september 2023.

3.1 Indikation

Litfulo är avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna och ungdomar från tolv års ålder.

3.2 Verkningsmekanism

Ritlecitinib är ett immunsuppressivt medel vilket innebär att det minskar immunsystemets aktivitet. Ritlecitinib är en så kallad janusassocierat kinashämmare (JAK-hämmare). Det verkar genom att hämma effekten av janusassocierat kinas 3 (JAK3) och av tyrosin-proteinkinaser som uttrycks i hepatocellulärt karcinom (TEC), enzymer som spelar en viktig roll i inflammationsprocessen vid alopecia areata. Genom att blockera dessa enzymer minskar ritlecitinib inflammationen och möjliggör återväxten av hår hos personer med svår alopecia areata.

3.3 Dosering/administrering

Litfulo ska tas peroralt. Rekommenderad dos är 50 mg en gång dagligen.

Behandlingen ska sättas in och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnostisering och behandling av alopecia areata.

Behandlingens nytta-riskförhållande ska utvärderas regelbundet utifrån den enskilda patienten. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte visar några tydliga tecken på terapeutisk nytta efter 36 veckor.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendation för alopecia areata finns som en del av nationellt kliniskt kunskapsstöd för håravfall [1].

I Sverige behandlas patienter med svår alopecia areata oftast inte alls med läkemedel. Behandling med topikala steroider dagligen på de kala fläckarna kan prövas under en period på upp till sex månader. Alternativ behandling är topikal takrolimus (off-label). Topikala behandlingar har dock begränsad effekt vid svår alopecia areata.

Av kunskapsstödet framgår vidare att i nuläget förskrivs ingen systemisk behandling vid alopecia areata inom offentlig vård.

Patienterna erbjuds viss ersättning för kosmetiska åtgärder såsom peruk, ögonbrynstatuering och fransrad (varierar mellan regionerna). Psykologiskt stöd i form av besök hos psykolog eller kurator kan behövas.

Vid svår alopecia areata finns, utöver Litfulo, immunsuppressiv behandling med JAK-hämmaren Olumiant (baricitinib) att tillgå. Behandling med Olumiant omfattas dock inte av läkemedelsförmånerna eftersom TLV bedömt att kostnaden inte är rimlig (dnr 318/2023).

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Litfulo. Bästa understödjande vård utgörs i Sverige, enligt företaget, av kosmetiska åtgärder såsom perukanvändning och ögonbrynstatuering samt psykologbesök. Behandling med topikala steroider kan provas under någon/några månader. Företaget påpekar dock att effekten av topikala steroider vid svår alopecia areata är mycket begränsad och osäker.

Företaget uppger att det enligt ett publicerat konsensusuttalande av europeiska experter [15] rekommenderas JAK-hämmare till patienter med svår alopecia areata. I uttalandet anges dock ingen preferens mellan Olumiant och Litfulo.

Olumiant finns tillgängligt i Sverige, men företaget bedömer att det inte utgör ett relevant behandlingsalternativ till Litfulo, eftersom Olumiant inte ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av svår alopecia areata.

TLV:s diskussion

Det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ till Litfulo.

I Sverige behandlas patienter med svår alopecia areata i regel inte med läkemedel, förutom ett eventuellt behandlingsförsök med topikala steroider eller takrolimus salva (se avsnitt 4). Förutom Litfulo finns JAK-hämmaren Olumiant tillgänglig i Sverige och är godkänd för behandling av svår alopecia areata. TLV har dock tidigare bedömt att användning av Olumiant vid svår alopecia areata inte uppfyller 15 § läkemedelsförmånslagen, vilket utesluter detta behandlingsalternativ som relevant jämförelsealternativ till Litfulo.

Patienter i Sverige med svår alopecia areata får bästa understödjande vård som omfattar, förutom ett eventuellt behandlingsförsök med topikala steroider, viss ersättning för kosmetiska åtgärder såsom peruk, ögonbrynstatuering och fransrad (varierar mellan regionerna) samt besök hos psykolog/ kurator vid behov (se avsnitt 4).

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Litfulo utgörs av inget tillägg till bästa understödjande vård.

Det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ till Litfulo vid behandling av svår alopecia areata. Patienter i Sverige får oftast endast bästa understödjande vård som kan omfatta ett behandlingsförsök med topikala steroider, viss ersättning för kosmetiska åtgärder såsom peruk, ögonbrynstatuering och fransrad (varierar mellan regionerna) samt besök hos psykolog/ kurator vid behov.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten för ritlecitinib utvärderades i en pivotal fas IIb/III-studie (ALLEGRO 2b/3) hos patienter med svår alopecia areata [16, 17]. Studien sammanfattas i Tabell 1 samt beskrivs nedan.

Tabell 1. Sammanfattning av den pivotala studien ALLEGRO 2b/3.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ALLEGRO 2b/3 (NCT03732807) <i>King et al. 2023 [17]</i>	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas IIb/III-studie 24 veckors placebokontrollerad behandlingsperiod + 24 veckors okontrollerad förlängningsperiod 1) 200 mg QD* i 4 veckor följt av 50 mg QD 2) 200 mg QD i 4 veckor följt av 30 mg QD 3) 50 mg QD [‡] 4) 30 mg QD 5) 10 mg QD	Placebo	718 vuxna och ungdomar ≥12 år med svår alopecia areata med SALT-värde ≥50 [#]	En signifikant större andel patienter behandlade med ritlecitinib uppnådde det primära effektmåttet SALT≤10 vid vecka 24 jämfört mot placebo (14% respektive 2%, p=0,0003)

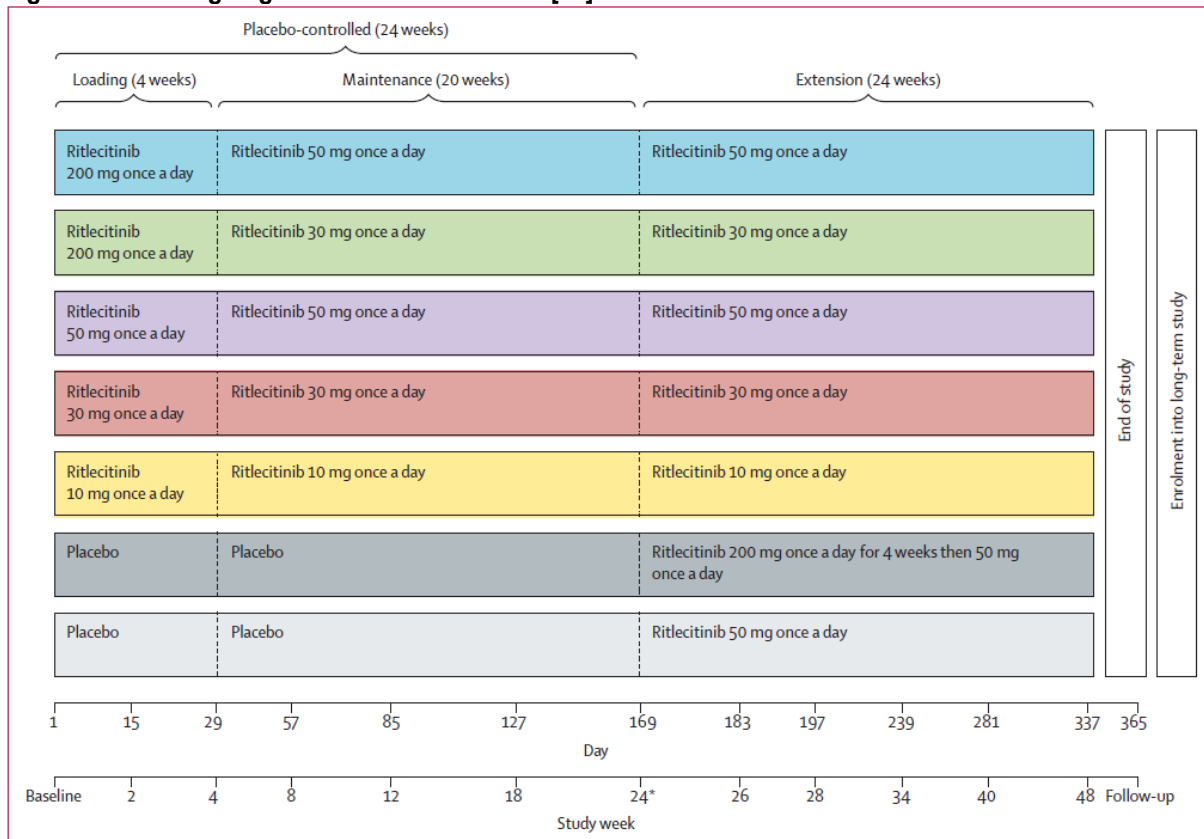
*QD: en gång dagligen. #SALT: Severity of Alopecia Tool. [‡]50 mg QD är den godkända dosen.

Metod

Den pivotala studien ALLEGRO 2b/3 var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas IIb/III-studie på vuxna och ungdomar tolv år eller äldre med alopecia areata och åtminstone 50 procent håravfall i hårbotten uppmätt med *Severity of Alopecia Tool* (SALT). SALT är ett validerat och standardiserat verktyg för att gradera utbredning av alopeci. SALT bygger på att hårbotten delas in i fyra olika områden som vart och ett utvärderas separat. Den procentuella yta som saknar hår bedöms för varje område och summeras till ett gemensamt resultat i form av den totala procentuella alopecin, s.k. SALT-värde (0 betyder att hela hårbotten är täckt av hår; 100 betyder att hela hårbotten är hårlös).

Patienterna randomiserades (2:2:2:2:1:1:1) till en av sju olika behandlingsregimer, se Figur 1. Randomiseringen stratifierades utifrån SALT-värde vid baslinjen och ålder, så att liknande andel patienter med alopecia totalis och universalis (vilka har ett SALT-värde på 100) samt liknande andel patienter under 18 år inkluderades i samtliga behandlingsarmar.

Figur 1 Behandlingsregimerna i ALLEGRO 2b/3 [18].



Studiens effektmått

Studiens primära effektmått var andelen patienter som svarade på behandling vid vecka 24 (dvs i slutet av den placebokontrollerade perioden). Behandlings svar definierades som ett SALT-värde på tio eller mindre ($SALT \leq 10$).

Det viktigaste sekundära utfallsmåttet var andelen patienter med ett *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C)-svar på noll ("våldigt mycket förbättrade") eller ett ("mycket förbättrade") vid vecka 24 (PGI-C 0/1). PGI-C är ett självskattningsinstrument för att utvärdera patientens bedömning av förändring i sitt tillstånd sedan behandlingsstart. Patienterna skattar sin övergripande förändring i tillståndet på en skala från noll ("våldigt mycket förbättrade") till sex ("våldigt mycket försämrade").

Andra relevanta sekundära utfallsmått var:

- andelen patienter som uppnådde $SALT \leq 10$ vid vecka 48,
- andelen patienter med PGI-C 0/1 vid vecka 48,
- andelen patienter som uppnådde ett SALT-värde på 20 eller mindre ($SALT \leq 20$) vid vecka 24 samt vid vecka 48.

Resultat

Den godkända dosen av ritlecitinib är 50 mg en gång dagligen. Mot bakgrund av detta redovisas nedan endast resultaten för denna behandlingsarm och placebo.

Baslinjeegenskaper

Totalt inkluderades 718 patienter i ALLEGRO 2b/3, varav 62 procent var kvinnor. Den genomsnittliga åldern för patienterna var 33,7 år, 15 procent var ungdomar (12–17 år). Det genomsnittliga SALT-värdet vid baslinjen var cirka 90 och 46 procent av patienterna hade alopecia totalis eller universalis. Mediantid sedan diagnos var 6,9 år. Demografiska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen var väl balanserade mellan behandlingsarmarna.

Åttiosex procent av alla randomiserade patienter fullgjorde studien.

Klinisk effekt

SALT \leq 10

Studiens primära effektmått uppnåddes. En signifikant större andel patienter uppnådde SALT \leq 10 med ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (14% respektive 2%, $p=0,0003$).

Vid vecka 48 uppnådde 31 procent av patienterna som behandlades med ritlecitinib från studiens start SALT \leq 10. De patienter som enligt studiedesign bytte från placebo till ritlecitinib efter vecka 24, visade ett genomsnittligt behandlingssvar (SALT \leq 10) vid vecka 48 som liknade det som sågs vid vecka 24 för de patienter som behandlades med ritlecitinib från studiens start (14%).

PGI-C

Studiens viktigaste sekundära effektmått uppnåddes. En signifikant större andel patienter uppnådde PGI-C 0/1 med ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (49% respektive 9%, $p<0,0001$).

Vid vecka 48 uppnådde 56 procent av patienterna som behandlades med ritlecitinib från studiens start ett PGI-C 0/1. Andelen patienter som enligt studiedesign bytte från placebo till ritlecitinib efter vecka 24 och som uppnådde PGI-C 0/1 liknade det som sågs vid vecka 24 för de patienter som behandlades med ritlecitinib från studiens start (44%).

SALT \leq 20

En signifikant större andel patienter uppnådde SALT \leq 20 med ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (23% respektive 2%, $p<0,0001$).

Vid vecka 48 uppnådde 43 procent av patienterna som behandlades med ritlecitinib från studiens start SALT \leq 20. De patienter som enligt studiedesign bytte från placebo till ritlecitinib efter vecka 24 visade ett genomsnittligt behandlingssvar för SALT \leq 20 vid vecka 48 som liknade det som sågs vid vecka 24 för de patienter som behandlades med ritlecitinib från studiens start (19%).

Subgruppsanalyser

I förspecifierade subgruppsanalyser visade behandling med ritlecitinib liknande resultat avseende SALT \leq 10, PGI-C och SALT \leq 20 vid vecka 24 hos ungdomar jämfört med vuxna.

I förspecifierade subgruppsanalyser var behandlingssvar (SALT \leq 10 och SALT \leq 20) vid vecka 24 lägre hos patienter med alopecia totalis eller alopecia universalis jämfört med övriga patienter i studien. Däremot var PGI-C-svaret likartat mellan dessa subgrupper.

Långtidseffekt

Preliminära resultat från en öppen förlängningsstudie (ALLEGRO-LT, NCT04006457) tyder på att andelen patienter med SALT \leq 10 fortsätter att öka i upp till 15 månader vid fortsatt behandling med ritlecitinib och bibehålls i åtminstone 24 månader [16, 19].

Biverkningar

Vanligaste biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var diarré (9,2%), akne (6,2%), övre luftvägsinfektioner (6,2%), nässelutslag (4,6%), hudutslag (3,8%), hårsäcksinflammation (3,1%) och yrsel (2,3%) [20].

Allvarliga biverkningar och dödsfall

Allvarliga biverkningar och dödsfall var ovanliga i de kliniska studierna[16]. Om alla exponeringar för 50 mg ritlecitinib kombineras så utgör infektioner den högsta andelen av alla rapporterade allvarliga biverkningar (n=12, 0,8%), följt av maligniteter (n=9, 0,6%). Det har även rapporterats två fall av allvarliga kardiovaskulära händelser (akut hjärtinfarkt och hjärt-andningsstillestånd) samt ett fall av lungemboli².

Hematologiska avvikelser

Behandling med ritlecitinib har förknippats med ett minskat antal lymfocyter³ och blodplättar samt med förhöjda kreatinkinas-nivåer⁴ i blodet [16].

TLV:s diskussion

Godkännandet av Litfulo baseras på den pivotala studien ALLEGRO 2b/3, där ritlecitinib visade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebo vid behandling av patienter med svår alopecia areata, avseende utfallsmåtten SALT \leq 10, SALT \leq 20 och PGI-C vid vecka 24.

TLV anser att den inkluderade studiepopulationen i ALLEGRO 2b/3, det vill säga patienter med alopecia areata och ett SALT-värde på 50 eller högre (inklusive patienter med alopecia totalis och alopecia universalis) varav 15 procent var ungdomar (12–17 år), är representativ för populationen subventionsansökan avser. Exklusionskriterierna i ALLEGRO 2b/3 anses inte vara alltför restriktiva utan gäller främst säkerhetsåtgärder mot bakgrund av kända klasseffekter av JAK-hämmare (till exempel allvarliga infektioner, tromboemboliska händelser och maligniteter).

Studiens valda effektmått (SALT \leq 10 och PGI-C) är i linje med CHMP:s vetenskapliga råd [16] och anses av TLV relevanta för att påvisa behandlingens nytta. SALT är ett standardiserat och validerat verktyg för att objektivt bedöma utbredning av alopecia areata och PGI-C är ett validerat mått på subjektiv behandlingsnytta utifrån patienternas perspektiv vars resultat är lätt att tolka.

Både det primära effektmåttet (SALT \leq 10 vid vecka 24) och det viktigaste sekundära effektmåttet (PGI-C 0/1 vid vecka 24) uppnåddes. Beträffande andelen patienter som uppnådde SALT \leq 10 vid vecka 24 var medelskillnaden mellan ritlecitinib och placebo tolv procent. Även om behandlingseffekten i SALT \leq 10 som primärt resultat förefaller numeriskt liten, var skillnaden mot placebo statistiskt signifikant och effektskillnaden ansågs av EMA vara kliniskt relevant[16]. Anledningen till detta är att SALT \leq 10 är ett mycket strikt effektmått (SALT \leq 10 betyder att nästan hela hårbotten är täckt av håret), och 24 veckor är en relativt kort tidsperiod för att utvärdera det. Dessutom stöds den kliniska relevansen av de mer uttalade behandlingseffekterna i SALT \leq 20 (sekundärt effektmått) och PGI-C 0/1.

Subgruppsanalyser visar att behandlingseffekten avseende SALT \leq 10, PGI-C 0/1 och SALT \leq 20 hos ungdomar är i enlighet med resultaten hos vuxna vid vecka 24. Viss osäkerhet kring effektstorleken av ritlecitinib vid behandling av patienter med alopecia totalis och universalis finns dock. Andelen patienter med alopecia totalis eller alopecia universalis som uppnådde både SALT \leq 10 och SALT \leq 20 vid vecka 24 var lägre jämfört med övriga patienter i studien. Detta kan i alla fall delvis förklaras av den relativt korta tidsperioden för utvärdering av SALT \leq 10 och SALT \leq 20 (för patienter med ett baslinje SALT-värde på 100 krävs det möjligtvis en längre tid för att uppnå SALT \leq 10 och SALT \leq 20 än för patienter med en mindre omfattande alopeci). Andelen patienter med alopecia totalis eller alopecia universalis som uppnådde PGI-C 0/1 var i enlighet med resultaten hos övriga patienter i studien.

Behandlingstiden för svår alopecia areata kommer sannolikt att vara länge än 24 veckor. Resultaten från förlängningsfasen av ALLEGRO 2b/3 visar att andelen patienter med lågt SALT-

² En blodpropp som följer med blodet och fastnar i lungan kallas för lungemboli.

³ Lymfocyter är en typ av vita blodkroppar.

⁴ Kreatinkinas är ett enzym som har en betydande roll för kroppens muskler. En av de vanligaste orsakerna till förhöjda kreatinkinas-nivåer är muskelskador.

värde fortsätter att öka med ritlecitinib bortom 24 veckor och preliminära resultat från den öppna förlängningsstudien ALLEGRO-LT tyder på att andelen patienter med $SALT \leq 10$ fortsätter att öka i upp till 15 månader vid fortsatt behandling med ritlecitinib och bibehålls i åtminstone 24 månader [16, 19].

EMA bedömde att ALLEGRO 2b/3 var metodologiskt adekvat för att utvärdera effekten av ritlecitinib hos patienter med svår alopecia areata[16]. Vidare bedömde EMA att behandlingseffekten var tillräckligt påvisad av primära och sekundära resultat vid olika tidpunkter och även i olika patientsubgrupper.

Säkerhetsprofilen för ritlecitinib är enligt EMA överlag acceptabel[16]. När det gäller de vanligaste biverkningar anses säkerhetsprofilen för ritlecitinib hanterbar. Allvarliga biverkningar (allvarliga kardiovaskulära händelser, venös tromboembolism, malignitet, allvarliga infektioner) förekom hos patienter som behandlats med den godkända dosen av ritlecitinib, om än i låg frekvens. Kausalitet kunde inte fastställas med tanke på den begränsade tillgängligheten av långsiktiga säkerhetsdata, men kan enligt EMA inte heller avfärdas med hänsyn tagen till de kända klassriskerna för JAK-hämmare. Allvarliga kardiovaskulära händelser, tromboemboliska händelser (som inkluderar hjärtinfarkt och venös tromboembolism), och maligniteter kommer därför att följas upp efter godkännande. Lämpliga varningar inkluderas dessutom i produktresumén.

TLV:s bedömning: I den pivotala studien ALLEGRO 2b/3 visades en statistiskt signifikant bättre effekt av ritlecitinib jämfört med placebo avseende det primära effektmåttet, andelen patienter som uppnådde behandlingssvar vid vecka 24. Behandlingssvar definierades som ett SALT-värde på 10 eller lägre ($SALT \leq 10$). Statistiskt signifikanta resultat observerades även för samtliga sekundära effektmått. TLV bedömer, i likhet med den europeiska läkemedelsmyndighet, EMA, att den observerade effektskillnaden mellan ritlecitinib och placebo är kliniskt relevant.

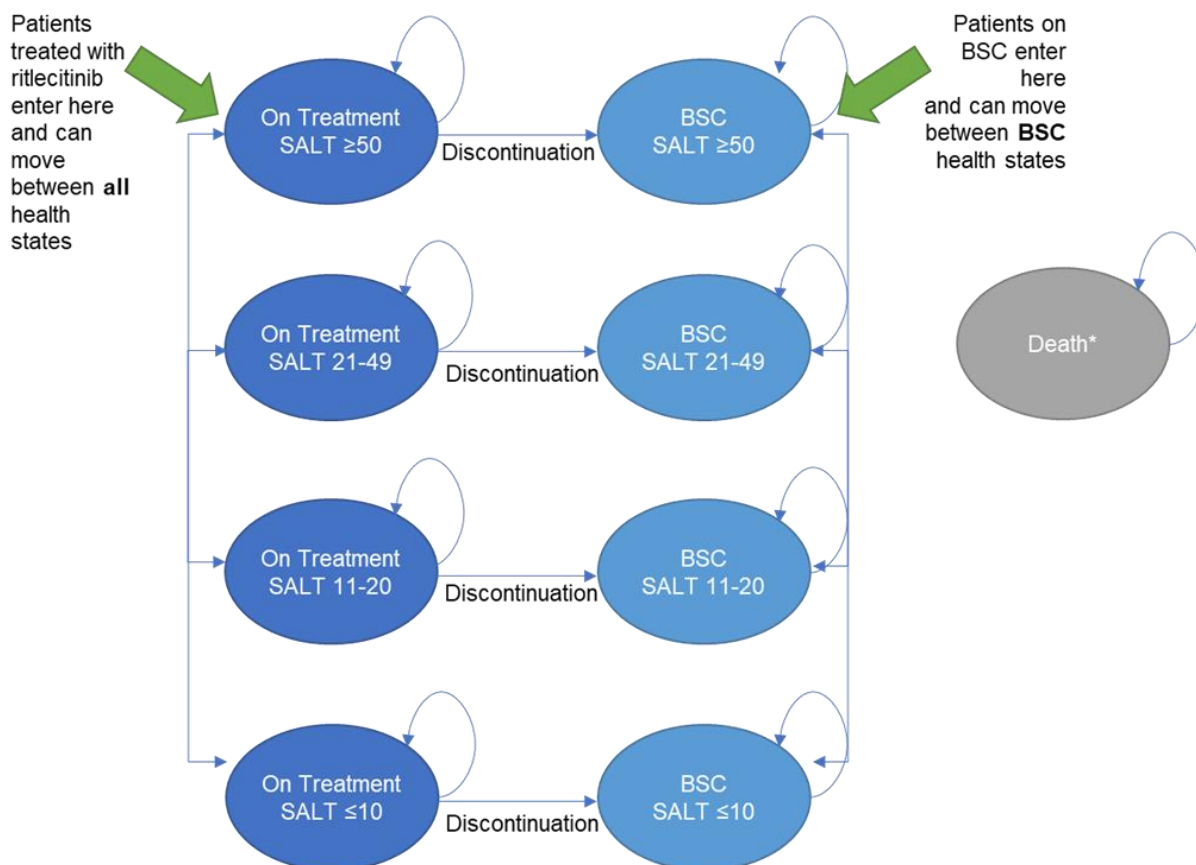
Förekomsten av allvarliga biverkningar var låg vid behandling med den rekommenderade dosen av ritlecitinib och i linje med vad som är känt för läkemedelsklassen (JAK-hämmare). Uppföljning av långsiktig säkerhet pågår, och relevanta varningar har inkluderats i produktresumén.

TLV bedömer sammantaget, baserat på redovisade studiedata, att den relativa behandlingseffekten för ritlecitinib är statistiskt signifikant bättre än för relevant jämförelsealternativ och att effektskillnaden är kliniskt relevant. Osäkerheten i den kliniska evidensen bedöms som låg, då det vetenskapliga underlaget utgörs av en studie med ändamålsenlig design, god kvalitet och god överförbarhet till den aktuella patientpopulationen.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Litfulo jämförs mot bästa understödande vård för patienter med svår alopecia areata (AA). Företagets hälsoekonomiska modell bygger på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell. En schematisk figur av hälsotillstånden som inkluderas i företagets modell visas nedan i figur 4.



Figur 4. Schematisk figur av företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsotillstånd över tid. (BSC, bästa understödande vård).

Företagets hälsoekonomiska modell är uppbyggd av fyra hälsotillstånd och ett dödsstadie. Hälsotillstånden definieras utifrån det kliniska utfallsmåttet SALT (se avsnitt 6.1 för mer information om SALT-måttet). I enlighet med den godkända indikationen inkluderar företaget enbart patienter med svår AA vid baslinjen i analysen, vilket innebär att de har förlorat 50 procent eller mer av håret ($SALT \geq 50$). Patienter förflyttas mellan de olika tillstånden baserat på behandlingsrespons. I företagets grundscenari antas patienter uppnå behandlingsrespons och kvarstå på behandling med Litfulo om de uppnår $SALT \leq 20$ (mindre än 20 procent håravfall) vid vecka 48. Patienter som avbryter behandling med Litfulo över tid flyttas till bästa understödande vård.

Baslinjedata och effektdata i analysen är i huvudsak hämtade från studien ALLEGRO 2b/3. Startåldern i modellen är [--] år. Tidshorisonten i modellen motsvarar ett [-----] och en cykellängd motsvarar [--] veckor. Kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) har diskonterats med tre procent årligen.

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

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Det primära effektmåttet som inkluderas i den hälsoekonomiska analysen är hårtillväxt mätt med SALT-skalan. Företaget antar varken att sjukdomen eller behandling med Litfulo påverkar patientens överlevnad, företaget modellerar den allmänna befolkningens mortalitetsrisk anpassad efter ålder och kön.

Behandlingssvar

Företaget har modellerat behandlingssvar genom att tillämpa stoppkriterier vid vecka 24 respektive vecka 48. Stoppkriteriet vid vecka 24 innebär att patienter som har visat en initial försämring jämfört med baslinjen avbryter behandling. Det slutliga stoppkriteriet vid vecka 48 innebär att patienter som inte har uppnått åtminstone SALT ≤ 20 antas avbryta behandling med Litfulo. I tabell 2 nedan redovisas andelen patienter som uppnår behandlingssvar och därför kvarstår på behandling vid vecka 48 i företagens analys. Patienter väntas behålla det behandlingssvar de uppnådde under induktionsfasen på 48 veckor till dess att de avbryter behandling.

Tabell 2. Andel patienter som antas kvarstå på behandling vid vecka [---].

	SALT 11–20	SALT ≤ 10	Totalt
Litfulo	[-----]	[-----]	[-----]
BSC	[----]	[----]	[----]

Patienter i jämförelsearmen som uppnår tillstånd motsvarande SALT 21–49 antas återgå till tillståndet SALT 50–100 vid vecka 24. I företagens analys motsvarar detta ungefär [---] procent av patienterna i jämförelsearmen.

Behandlingsavbrott

För att estimerar behandlingsavbrott över tid hos patienter som uppnått SALT ≤ 20 vid vecka 48 har företaget tagit fram och jämfört ett flertal parametriska fördelningar. Fördelningarna baseras på subgruppsdata från förlängningsstudien ALLEGRO-LT. Företaget utgår från en exponentiell fördelning i sitt grundscenario. Valet av extrapoleringskurva motiverar företaget genom att genomföra statistiska tester (Akaike Information Criterion, AIC och Bayesian Information Criterion, BIC) i kombination med en visuell uppskattning av kurvans passform i förhållande till kliniska data. Figur 5 nedan visar företagens extrapolering avseende behandlingsavbrott över tid hos den andel patienter som kvarstår på behandling vid vecka 48.

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

Figur 5. Behandlingsavbrott över tid hos den andel patienter som behandlas med Litfulo och kvarstår på behandling vid vecka 48.

Behandlingseffekt efter avbruten behandling

Företaget antar att när en patient avbryter behandling med Litfulo så avtar effekten gradvis. Under den första cykeln i modellen hamnar patienten i ett BSC stadie med samma SALT-värde som när de stod på behandling. Sedan förflyttas patienten till ett sämre hälsostadie efter varje cykel tills de hamnar i $BSC \geq 50$.

TLV:s diskussion

Utvärdering av behandlingssvar

I produktresumén för Litfulo står det att utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte visar några tydliga tecken på terapeutisk nytta efter 36 veckor. Företaget har i deras analys antagit att behandlingen dels avbryts vid vecka 24 för de som har försämrats jämfört med baslinjen och dels vid vecka 48 för de som inte uppnår $SALT \leq 20$. Produktresumén lägger ingen vikt vid vad terapeutisk nytta faktiskt innebär, detta medför att det i praktiken skulle kunna innebära att patienter står på behandling längre än vad företaget antar. Detta i sin tur resulterar i en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. TLV väljer att utgå från företagets antagande att behandlingssvar motsvarar $SALT_{20}$, men tillämpar endast en stoppregel vid vecka 36, i enlighet med produktresumén.

Behandlingseffekt efter avbruten behandling

TLV anser att det finns stora osäkerheter gällande företagets modellering av hur effekten avtar efter att patienten har avbrutit behandling med Litfulo. TLV anser likt företaget att det kan finnas en individuell variation, vissa patienter kan troligen börja tappa håret direkt efter utsättning av läkemedlet, medan för vissa andra patienter dröjer det längre tid. Företaget hänvisar till en kinesisk studie där bland annat återfallsfrekvens hos patienter som behandlas med standardbehandling har studerats. Denna studie visar på en individuell variation i återfallsfrekvens [21]. TLV anser att det är osäkert huruvida denna studie kan appliceras på patienter som har behandlats med Litfulo. TLV ser att det finns en viss modellteknisk påverkan på detta antagande. Eftersom patienterna förflyttar sig till ett sämre hälsotillstånd per modellcykel har modellcykelns längd en stor påverkan på detta antagande. Eftersom en modellcykel motsvarar 12 veckor tar det mycket längre tid för patienten att återgå till baslinjen än om cykeln hade varit kortare. TLV kan inte på ett tillförlitligt sätt justera denna parameter i den hälsoekonomiska modellen. TLV utgår därför från företagets antagande, men betonar att detta är behäftat med stor osäkerhet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer likt företaget att det är rimligt att utgå från att behandlingssvar uppnås vid SALT20. Dock bedömer TLV att det endast ska tillämpas en stoppregel där behandlingssvaret utvärderas vid vecka 36, i enlighet med läkemedlets produktresumé.

Vidare bedömer TLV att det finns stora osäkerheter gällande företagets modellering av behandlingseffekt efter att patienten har avbrutit behandling. Då TLV inte har möjlighet att justera detta antagande på ett tillförlitligt sätt utgår TLV från företagets antagande, men betonar att detta är förknippat med stor osäkerhet.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den hälsoekonomiska analysen tillämpar företaget livskvalitetsvikter från en vinjettstudie. I den vinjettstudien har cirka 50 personer från den generella befolkningen i Storbritannien fått skatta livskvalitet baserat på fem vinjetter som representerar de olika hälsotillstånden, se bilaga 3. Vinjetterna har tagits fram baserat på intervjuer med patienter, anhöriga till patienterna och sjukvårdspersonal. Företaget har även kommit in med en valideringsstudie där patienter med alopecia areata har fått skatta livskvalitet baserat på vinjetterna. Valideringsstudien visar att den allmänna befolkningen och patienterna skattar ungefär samma livskvalitet baserat på vinjetterna. Livskvalitetsvikterna från vinjettstudien som tillämpas i respektive hälsotillstånd redovisas nedan i tabell 3.

Tabell 3. Livskvalitetsvikter för respektive hälsotillstånd som tillämpas i företagets grundscenario.

	Hälsotillstånd			
	SALT ≤10	SALT 11–20	SALT 21–49	SALT ≥50
Livskvalitetsvikt	0,931	0,871	0,673	0,537

I den kliniska studien ALLEGRO 2b/3 skattades livskvalitet med EQ-5D. Resultatet visar ingen egentlig skillnad mellan de olika hälsotillstånden och slutsatsen var att detta beror på en takeffekt. Företaget motiverar användning av vinjetten i stället för EQ-5D med att de generiska måtten inte är tillräckligt specifika eller känsliga för att fånga sjukdomens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet.

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets val av livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen är behäftade med mycket stor osäkerhet. Företaget har valt att använda sig av en vinjettstudie för att hämta livskvalitetsvikter för respektive hälsotillstånd då de anser att generiska mått för att skatta livskvalitet riskerar att underskatta sjukdomens påverkan på patienternas livskvalitet. TLV ser att det troligt finns en stor individuell variation av livskvalitet hos den aktuella patientpopulationen. Det är sannolikt att en andel patienters livskvalitet påverkas i hög grad av sjukdomen, samtidigt som en annan andel patienter har en mycket mindre påverkan.

Vinjettstudier brukar generellt anses ha en lägre validitet än patientskattad livskvalitet. TLV anger i sina allmänna råd (TLVAR 2017:1) att patientskattad livskvalitet föredras över livskvalitet som har skattats av den allmänna befolkningen. Även NICE har publicerat en hierarki för vilka livskvalitetsvikter som ska användas i hälsoekonomiska analyser, i den publikationen anges att vinjettstudier endast ska användas då inga andra lämpliga alternativ finns tillgängliga [22]. I vissa fall kan det vara aktuellt att använda en vinjettstudie som underlag för att hämta livskvalitet om det saknas möjlighet att använda patientskattade livskvalitetsvikter. Det finns ett flertal publicerade studier som visar att generiska mått som EQ-5D riskerar att underskatta hur alopecia areata påverkar patienters livskvalitet [23, 24]. Vidare kan sjukdomen anses vara ett tillstånd som har liten påverkan på de fysiska dimensionerna (rörlighet/egenvård) och den största påverkan på patienternas psykosociala mående. För sådana typer av sjukdomar finns det ytterligare publicerade studier som visar på att EQ-5D riskerar att underskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet [25-27].

Den vinjettstudie som företaget har kommit in med anser TLV är behäftad med osäkerheter och riskerar att överskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet hos de patienter som har förlorat mest hår. Företagets vinjetter finns bifogade i bilaga 3. De vinjetter som används för hälsotillstånden SALT₂₁₋₄₉ och SALT_{≥50} anser TLV är formulerade utifrån att patienten har en stor psykosocial påverkan och inte vill delta i sociala sammanhang. TLV anser att det är mycket osäkert om dessa vinjetter skulle representera den genomsnittliga patienten. TLV menar att det är troligt att en andel patienter har en väldigt stor påverkan på det psykosociala måendet, men TLV anser inte att detta är representativt för alla patienter. TLV finner därför det inte rimligt att alla patienter som befinner sig i hälsotillståndet SALT_{≥50} har en livskvalitet om 0,537. TLV anser till följd av att vinjetterna inte kan anses spegla den genomsnittliga patienten att det inte är rimligt att enbart utgå från dessa livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen.

I den hälsoekonomiska analysen är det möjligt att använda livskvalitetsvikter från en publicerad studie av Vaño-Galvan [14]. I den studien har livskvalitet mätts med EQ-5D av ett hundratal patienter. Dessa livskvalitetsvikter redovisas i tabell 4. Som ovan nämnt finns det publicerade studier som visar på att generiska livskvalitetsmått som EQ-5D riskerar att underskatta livskvalitetspåverkan hos denna patientgrupp. TLV anser därför att det vore konservativt och inte representativt för denna patientgrupp att enbart använda sig av denna studie för att skatta livskvalitet i den hälsoekonomiska studien.

Tabell 4. Livskvalitetsvikter för respektive hälsotillstånd från studien av Vaño-Galvan.

	Hälsotillstånd			
	SALT ≤10	SALT 11–20	SALT 21–49	SALT ≥50
Livskvalitetsvikt	0,89	0,89	0,85	0,77

Till följd av de stora osäkerheterna gällande vilken källa för livskvalitet som är mest representativ för den aktuella patientgruppen kommer TLV att redovisa ett flertal analyser som använder både företagets vinjettstudie och Vaño-Galvan. I TLV:s analyser kommer livskvalitetsvikterna att varieras mellan de två källorna. Ett urval av livskvalitetsvikter vid respektive analys redovisas i tabell 5.

Tabell 5. Ett urval av livskvalitetsvikter i respektive analys i TLV:s analyser. Källan har varierats mellan företagets vinjettstudie och studien av Vaño-Galvan.

Källa för livskvalitet		Hälsotillstånd			
Procentandel Vaño-Galvan	Procentandel Vinjettstudien	SALT ≤10	SALT 11–20	SALT 21–49	SALT ≥50
100%	0%	0,89	0,89	0,85	0,77
80%	20%	0,898	0,886	0,815	0,723
70%	30%	0,902	0,884	0,797	0,700
50%	50%	0,910	0,881	0,762	0,654
30%	70%	0,919	0,877	0,726	0,607
20%	80%	0,923	0,875	0,708	0,584
0%	100%	0,931	0,871	0,673	0,537

Sammanfattningsvis anser TLV att det finns stora osäkerheter med respektive källa för livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen. TLV skulle helst velat att företaget, då det finns evidens att generiska livskvalitetsmått riskerar att underskatta påverkan på livskvalitet hos denna patientgrupp, hade använt livskvalitetsvikter som mätts med ett sjukdomsspecifikt mått. I detta fall anser TLV att enbart använda företagets vinjettstudie riskerar att överskatta livskvalitetspåverkan, medan att enbart använda den publicerade studien av Vaño-Galvan riskerar att underskatta livskvalitetspåverkan. TLV menar att den faktiska genomsnittliga påverkan på livskvalitet hos denna patientgrupp ligger någonstans mellan dessa ytterligheter. Genom att redovisa ett flertal analyser som varierar källan för livskvalitet tar TLV höjd för denna osäkerhet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av källa för livskvalitet är behäftad med osäkerhet. TLV anser att sättet som vinjetterna har formulerats på bidrar till en bias och riskerar att orsaka att de tillfrågade skattar en låg livskvalitet som inte kan anses vara representativ för den genomsnittliga patienten och användas för hela gruppen. Dock är det sannolikt att den skulle kunna vara representativ för en andel av patienterna. Likt företaget och de publicerade studierna, bedömer TLV att det generiska livskvalitetsmättet EQ-5D riskerar att underskatta sjukdomens påverkan på livskvalitet hos patienten. Till följd av osäkerheterna med respektive källa för livskvalitet tar TLV fram ett flertal analyser som använder både företagets vinjettstudie samt studien av Vaño-Galvan.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Litfulo är 8 504,50 kronor (AUP) för en förpackning om 30 kapslar à 50 mg, detta motsvarar 30 dagars behandling. Behandlingskostnaden per patient och år uppgår till cirka 103 500 kronor. I den hälsoekonomiska analysen antar företaget att följsamheten till behandling är 97,4 procent i enlighet med den följsamhet som observerades i den kliniska studien ALLEGRO 2b/3.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att behandling med Litfulo påverkar patienters behov av sjukvårdsresurser och därmed även vårdkostnader. I den hälsoekonomiska analysen inkluderas resursutnyttjande som läkarbesök, perukanvändning, ögonbrynstatuering och psykologiskt stöd. Företaget antar att resursutnyttjandet skiljer sig åt beroende på vilket hälsotillstånd som patienten befinner sig i. Desto lägre SALT-poäng, desto lägre resursutnyttjande. Eftersom fler patienter i Litfuloarmen befinner sig i ett hälsotillstånd med lägre resursutnyttjande är de totala vårdkostnaderna lägre för Litfulo-armen än jämförelsearmen.

Tabell 6. Frekvens av resursutnyttjande i respektive hälsotillstånd per 12 veckors cykel.

Hälsotillstånd	Resursutnyttjande			
	Läkarbesök	Perukanvändning	Ögonbrynstatuering	Psykologstöd
SALT ≤10	[--]	[--]	[--]	[--]
SALT 11–20	[---]	[---]	[---]	[---]
SALT 21–49	[---]	[---]	[---]	[---]
SALT ≥50	[----]	[---]	[---]	[---]
Kostnad	1 905 kr	[-----] kr	[-----] kr	1 224 kr

*[-----]

Utöver ovanstående kostnader inkluderar även företaget kostnader för monitorering av blodvärden hos patienter som behandlas med Litfulo. Kostnaden för monitorering uppgår till 421 kronor per [---] veckors cykel.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för biverkningar. Förekomsten av biverkningar baseras på data från den kliniska studien ALLEGRO 2b/3. Sannolikheten per cykel samt enhetskostnader som tillämpas för biverkningar i företagets analys redovisas nedan i tabell 7. Enhetskostnaderna har baserats på Södra Sjukvårdsregionens prislista [28].

Tabell 7. Sannolikhet för biverkningar per cykel för respektive behandlingsarm.

	Litfulo	BSC	Kostnad per tillfälle
Akne	2,4%	1,8%	[-----] kr
Diarré	2,4%	1,8%	[----] kr
Follikulit	1,6%	1,2%	[-----] kr
Huvudvärk	3,2%	2,5%	[----] kr
Nasofaryngit	3,7%	2,8%	[----] kr

Utslag	1,4%	1,1%	[----] kr
Övre luftvägsinfektion	2,2%	1,7%	[-----] kr
Urtikaria	1,4%	1,1%	[-----] kr

7.3.4 Indirekta kostnader

Företaget har även inkluderat patienters egna utlägg för perukanvändning och ögonbrynstatuering. Detta motiverar företaget med att patienter ofta inte känner sig nöjda med de alternativ som bidraget täcker.

TLV:s diskussion

De enhetskostnader som företaget använder sig av baseras på 2023 års prislista. TLV justerar dessa enhetskostnader så att dessa baseras på 2026 års prislista. Detta har en väldigt liten påverkan på resultatet. Baserat på 2026 års prislista kostar ett psykologbesök 1 475 kronor, ett vårdcentralsbesök 1 998 kronor och kostnaden för provtagning 452 kronor.

TLV anser att det finns en viss osäkerhet gällande företagets skattning av resursutnyttjande för respektive hälsotillstånd, eftersom detta inte har baserats på en svensk studie. För patienter med AA finns det i dagsläget inte mycket behandlingar att tillgå, vilket medför att deras kontakt med vården troligen är ganska liten på årsbasis. Justeringar av resursutnyttjandet har en väldigt liten påverkan på det hälsoekonomiska resultatet och TLV utgår därför från företagets antaganden av frekvensen av resursutnyttjande i detta ärende.

I enlighet med TLV:s rådande praxis inkluderas inte indirekta kostnader i TLV:s analyser. TLV exkluderar därför patienters egna utlägg i sitt grundscenari.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att enhetskostnaderna för sjukvårdsbesök ska utgå från 2026 års prislista från södra sjukvårdsregionens prislista. TLV justerar därför enhetskostnaderna till detta. Vidare bedömer TLV att det föreligger viss osäkerhet i företagets skattning av frekvens av resursutnyttjande. Eftersom justeringar av denna parameter har en liten påverkan på resultatet, utgår TLV dock från företagets antagande i detta ärende. TLV bedömer, i enlighet med rådande praxis, att indirekta kostnader ska exkluderas i TLV:s analyser. Mot denna bakgrund exkluderas patienters egna utlägg för peruk och ögonbrynstatuering i TLV:s grundscenari.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor till ansökt AUP. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1.2 och deras känslighetsanalyser i avsnitt 8.1.3.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Litfulo inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2026. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Litfulo till regionerna. Underlaget till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s analyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka [-----] kronor och [-----] kronor utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 110 tusen kronor och 340 tusen kronor. TLV:s analyser redovisas i avsnitt 8.2.2.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patienter som har försämrats jämfört mot baslinjen avbryter behandling vid vecka 24
- Patienter som inte har uppnått SALT20 avbryter behandling vid vecka 48
- Livskvalitetsvikterna baseras på en vinjettstudie
- Resursutnyttjandet baseras på södra sjukvårdsregionens prislista 2023
- Företaget inkluderar indirekta kostnader (patienters egen utlägg för peruk och ögonbrynstatuering)
- Patienter behåller det behandlingssvar de hade vid vecka 48 i den kliniska studien tills de avbryter behandling
- Patienter som avbryter behandling med Litfulo återgår till baslinjen gradvis

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario redovisas nedan i tabell 8. I företagets grundscenario vinner patienter som behandlas med Litfulo i genomsnitt [---] QALYs jämfört med patienter som behandlas med enbart bästa understödande vård. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY för Litfulo till cirka [-----] kronor, jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario baserat på ansökt AUP, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

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

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Resultatet i några av företagets känslighetsanalyser redovisas i tabell 9 nedan. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka [-----] kronor och [-----] kronor. Den parameter som har störst påverkan på resultatet är valet av källa för livskvalitet.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----] kr
Tidshorisont ([-----])	10 år	[-----] kr
	5 år	[-----] kr
Stoppregel (under och final, SALT ≤ 20)	Endast final	[-----] kr
	SALT ≤ 10	[-----] kr
Extrapolering (exponential)	Weibull	[-----] kr
	Gompertz	[-----] kr
	Log-Log	[-----] kr
	Log-Norm	[-----] kr
Källa för livskvalitet (vinjettstudie)	Vaño-Galvan	[-----] kr

8.2 TLV:s analyser

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- Patienter som inte har uppnått SALT20 vid vecka 36 avbryter behandling med Litfulo
- TLV baserar priserna för resursutnyttjande från Södra Sjukvårdsregionens prislista år 2026
- TLV exkluderar indirekta kostnader (patienters egenutlägg för peruk och ögonbrynsta-tuering)
- TLV varierar källan för livskvalitet mellan studien av Vaño-Galvan och företagets vinjettstudie

8.2.2 Resultat i TLV:s analyser

I TLV:s analyser varierar källan för livskvalitet mellan företagets vinjettstudie och Vaño-Galvan studien. Utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka [-----] kronor och [-----] kronor. Detta redovisas nedan i tabell 10. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 110 tusen kronor och 350 tusen kronor, detta redovisas i tabell 11. Livskvalitetsvinsten varierar mellan [---] och [---].

Tabell 10. Resultat i TLV:s analyser, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Källa för livskvalitet		QALY Vinst	ICER
Procentandel Vaño-Galvan	Procentandel Vinjettstudien		
100%	0%	[-----]	[-----] kr
90%	10%	[-----]	[-----] kr
80%	20%	[-----]	[-----] kr
70%	30%	[-----]	[-----] kr
60%	40%	[-----]	[-----] kr
50%	50%	[-----]	[-----] kr
40%	60%	[-----]	[-----] kr
30%	70%	[-----]	[-----] kr
20%	80%	[-----]	[-----] kr
10%	90%	[-----]	[-----] kr
0%	100%	[-----]	[-----] kr

Tabell 11. Resultat i TLV:s analyser, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Källa för livskvalitet		QALY Vinst	ICER
Procentandel Vaño-Galvan	Procentandel Vinjettstudien		
100%	0%	[-----]	347 903 kr
90%	10%	[-----]	286 618 kr
80%	20%	[-----]	243 690 kr
70%	30%	[-----]	211 946 kr
60%	40%	[-----]	187 519 kr
50%	50%	[-----]	168 141 kr
40%	60%	[-----]	152 393 kr
30%	70%	[-----]	139 342 kr
20%	80%	[-----]	128 350 kr
10%	90%	[-----]	118 965 kr
0%	100%	[-----]	110 860 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört ett flertal envägs-känslighetsanalyser, i vilka en parameter varieras åt gången för att undersöka hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. TLV har baserat sina känslighetsanalyser på de två yttre analyserna, det vill säga att man använder enbart företagets vinjettstudie som källa för livskvalitet eller enbart studien av Vaño-Galvan. TLV:s känslighetsanalyser redovisas nedan i tabell 12–15. De parametrar som har störst påverkan på det hälsoekonomiska resultatet är tidshorisonten samt diskonteringsräntan.

Tabell 6. TLV:s känslighetsanalyser baserat på livskvalitetsvikter från företagets vinjettstudie, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s analys, 100% företagets vinjettstudie		[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Stoppkriterier	SALT≤10	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Ett stoppkriterium vecka [---]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Stoppkriterier vecka [-] och vecka 36	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Stoppkriterier vecka [--] och vecka [---]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Tidshorisont	10 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	15 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Diskontering	0% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	5% kostnader, 5% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	3% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser baserat på livskvalitetsvikter från Vaño-Galvan, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s analys, 100% Vaño-Galvan		[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Stoppkriterier	SALT≤10	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Ett stoppkriterium vecka [---]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Stoppkriterier vecka [-] och vecka 36	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Stoppkriterier vecka [--] och vecka [---]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Tidshorisont	10 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	15 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

Diskontering	0% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	5% kostnader, 5% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	3% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser baserat på livskvalitetsvikter från företagets vinjettstudie, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s analys, 100% företagets vinjettstudie		[-----] kr	[-----]	110 860 kr
Stoppkriterier	SALT≤10	[-----] kr	[-----]	114 970 kr
	Ett stoppkriterium vecka [---]	[-----] kr	[-----]	109 568 kr
	Stoppkriterier vecka [-] och vecka 36	[-----] kr	[-----]	108 391 kr
	Stoppkriterier vecka [--] och vecka [---]	[-----] kr	[-----]	106 745 kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	88 470 kr
Tidshorisont	10 år	[-----] kr	[-----]	126 718 kr
	15 år	[-----] kr	[-----]	118 338 kr
Diskontering	0% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	103 098 kr
	5% kostnader, 5% effekter	[-----] kr	[-----]	115 924 kr
	3% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	81 717 kr

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser baserat på livskvalitetsvikter från Vaño-Galvan, med hänsyn tagen till företagets vinjettstudie.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s analys, 100% Vaño-Galvan		[-----] kr	[-----]	347 903 kr
Stoppkriterier	SALT≤10	[-----] kr	[-----]	359 602 kr
	Ett stoppkriterium vecka [---]	[-----] kr	[-----]	345 945 kr
	Stoppkriterier vecka [-] och vecka 36	[-----] kr	[-----]	340 644 kr
	Stoppkriterier vecka [--] och vecka [---]	[-----] kr	[-----]	337 611 kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	[-----] kr	[-----]	277 640 kr
Tidshorisont	10 år	[-----] kr	[-----]	392 843 kr
	15 år	[-----] kr	[-----]	369 233 kr
Diskontering	0% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	325 435 kr
	5% kostnader, 5% effekter	[-----] kr	[-----]	362 450 kr
	3% kostnader, 0% effekter	[-----] kr	[-----]	257 945 kr

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s analyser varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 110 tusen kronor till 350 tusen kronor, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. TLV har valt att redovisa ett flertal analyser där livskvalitetsvikterna varierar till följd av de osäkerheter som föreligger med bägge källor för livskvalitet. TLV kan inte med säkerhet säga exakt vart i detta spann det mest troliga utfallet ligger. TLV anser dock, eftersom majoriteten av analyserna understiger vad TLV vanligtvis accepterar, att det mest sannolika utfallet ligger under vad TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med låg svårighetsgrad.

Under utredningen av ärendet har det förts trepartsöverläggningar som har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna ett avtal om återbäring sidoöverenskommelse. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget. I en sammanvägd bedömning av ovanstående och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är rimlig.

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.

9.3 Praxis

10 Referenser

- [1] Sveriges Kommuner och Regioner, "Nationellt kliniskt kunskapsstöd - Håravfall," Sveriges regioner, 2025.
- [2] M. F. Lena Hagströmer, "Läkemedelsboken: Alopecia Areata," Läkemedelsverket, 2024.
- [3] M. F. Lena Hagströmer, "Läkemedelsboken: Fläckvis håravfall," Läkemedelsverket, 2024.
- [4] M. A. Gupta and A. K. Gupta, "Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis," (in eng), *Br J Dermatol*, vol. 139, no. 5, pp. 846-50, Nov 1998, doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x.
- [5] 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," (in eng), *J Am Acad Dermatol*, vol. 85, no. 1, pp. 162-175, Jul 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.047.
- [6] R. D. C. Vélez-Muñiz, M. L. Peralta-Pedrero, F. Jurado-Santa Cruz, and M. A. Morales-Sánchez, "Psychological Profile and Quality of Life of Patients with Alopecia Areata," (in eng), *Skin Appendage Disord*, vol. 5, no. 5, pp. 293-298, Aug 2019, doi: 10.1159/000497166.
- [7] A. A. Alzolibani, "Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1)," (in eng), *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, vol. 20, no. 4, pp. 191-8, 2011.
- [8] A. C. Villasante Fricke and M. Miteva, "Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review," (in eng), *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 8, pp. 397-403, 2015, doi: 10.2147/ccid.S53985.
- [9] C. H. Pratt, L. E. King, Jr., A. G. Messenger, A. M. Christiano, and J. P. Sundberg, "Alopecia areata," (in eng), *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, p. 17011, Mar 16 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.11.
- [10] S. Lee, H. Lee, C. H. Lee, and W. S. Lee, "Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis," (in eng), *J Am Acad Dermatol*, vol. 80, no. 2, pp. 466-477.e16, Feb 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.013.

- [11] K. A. Hanson, "Age Differences in Dermatology Life Quality Index Scores in Adults vs. Adolescents with Alopecia Areata," Pfizer, B7981074, 2024.
- [12] N. V. J. Aldhouse *et al.*, ""You lose your hair, what's the big deal? I was so embarrassed, I was so self-conscious, I was so depressed:" a qualitative interview study to understand the psychosocial burden of alopecia areata," (in eng), *J Patient Rep Outcomes*, vol. 4, no. 1, p. 76, Sep 11 2020, doi: 10.1186/s41687-020-00240-7.
- [13] R. T. Burge *et al.*, "26158 The patient-reported burden of alopecia areata by current severity: A real-world study in the US," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 85, no. 3, p. AB86, 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.368.
- [14] S. Vañó-Galván *et al.*, "Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries," (in eng), *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 13, no. 12, pp. 3121-3135, Dec 2023, doi: 10.1007/s13555-023-01057-0.
- [15] L. Rudnicka *et al.*, "European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata," (in eng), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 38, no. 4, pp. 687-694, Apr 2024, doi: 10.1111/jdv.19768.
- [16] European Medicines Agency, "Litfulo : EPAR - Public Assessment Report (EMA/357337/2023)," 2023.
- [17] B. King *et al.*, "Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 401, no. 10387, pp. 1518-1529, May 6 2023, doi: 10.1016/s0140-6736(23)00222-2.
- [18] "Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial," *Lancet*, vol. 401, no. 10387, pp. 1518-1529, 2023.
- [19] Pfizer, "Ansökan om pris inom läkemedelsförmånen: Litfulo (ritlecitinib), Indikation: Alopecia Areata (AA)," 2024.
- [20] Pfizer Europe MA EEIG, "Litfulo 50 mg hårda kapslar: produktresumé," datum för översyn av produktresumén 02/2025, 2025.
- [21] Y. Wenjie, W. Yue, W. Mengjiao, Z. Yumei, and H. Xi, "Longitudinal clinical course, treatment outcomes, and relapse patterns in alopecia areata: a prospective cohort study," (in eng), *Front Med (Lausanne)*, vol. 12, p. 1695618, 2025, doi: 10.3389/fmed.2025.1695618.
- [22] B. J. Rowen D, Wong R, Wailoo A. , "Measuring and valuing health-related quality of life when sufficient EQ-5D data is not available," *NICE DSU Report*, 2020.
- [23] A. Lloyd, D. Aggio, C. Dixon, E. H. Law, and T. Price, "Psychometric Properties of the EQ-5D-5L in Patients with Alopecia Areata," (in eng), *Pharmacoecon Open*, vol. 8, no. 5, pp. 715-725, Sep 2024, doi: 10.1007/s41669-024-00504-8.
- [24] K. A. Hanson *et al.*, "An Evaluation of Generic and Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measures to Assess the Impact of Percentage of Scalp Hair Loss on Health-Related Quality of Life in a European Population," *JEADV Clinical Practice*, vol. 4, no. 2, pp. 451-457, 2025, doi: <https://doi.org/10.1002/jvc2.591>.
- [25] G. Chen and J. A. Olsen, "Filling the psycho-social gap in the EQ-5D: the empirical support for four bolt-on dimensions," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 29, no. 11, pp. 3119-3129, Nov 2020, doi: 10.1007/s11136-020-02576-5.
- [26] J. Connell, A. O'Cathain, and J. Brazier, "Measuring quality of life in mental health: are we asking the right questions?," (in eng), *Soc Sci Med*, vol. 120, pp. 12-20, Nov 2014, doi: 10.1016/j.socscimed.2014.08.026.
- [27] G. Chen and J. A. Olsen, "Extending the EQ-5D: the case for a complementary set of 4 psycho-social dimensions," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 32, no. 2, pp. 495-505, Feb 2023, doi: 10.1007/s11136-022-03243-7.
- [28] Södra sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2026," 2026.

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.

Bilaga 2 - Fördelning av patienter i respektive hälsotillstånd

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

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

Bilaga 3 – Företagets vinjetter

Aggio D, Dixon C, Law EH, Randall R, Price T, Lloyd A. Estimation of health utility values for alopecia areata. *Qual Life Res.* 2024 Jun;33(6):1581-1592. doi: 10.1007/s11136-024-03645-9. Epub 2024 Mar 29. PMID: 38551802; PMCID: PMC11116246.

F2

- You have missing hair on your scalp in a single patch or a few small patches (10% or less of your scalp hair is missing). You may be able to hide the hair loss with your other hair. You have normal eyebrows and eyelashes.
- You rarely don't take part in physical activities or exercise because of your hair loss.
- You do not limit your social interactions with friends and family because of your hair loss and you do not find it difficult to meet new people.
- You rarely lack confidence in your appearance because of your hair loss.
- You rarely feel frustrated and angry about your hair loss.
- You rarely feel self-conscious or embarrassed about your hair loss.
- You rarely feel sad and depressed about your hair loss and you are almost always able to enjoy yourself.
- You occasionally feel anxious and stressed. Worrying thoughts occasionally go through your mind. Your sleep is very rarely disturbed by these worrying thoughts, and you very rarely feel tired.
- You rarely do not feel like yourself.
- You rarely experience mild discomfort on your skin or nails.

B4

- You have patches of missing hair on your scalp (between 11-20% of your scalp hair is missing). You have normal eyebrows and eyelashes.
- Occasionally you do not take part in physical activities or exercise because of your hair loss.
- You limit your social interactions with friends and family because of your hair loss some of the time and you occasionally find it difficult to meet new people.
- You sometimes lack confidence in your appearance because of your hair loss.
- You rarely feel frustrated and angry about your hair loss.
- You occasionally feel self-conscious or embarrassed about your hair loss.
- You occasionally feel sad and depressed about your hair loss but you are frequently able to enjoy yourself.
- You sometimes feel anxious and stressed. Worrying thoughts sometimes go through your mind. Your sleep is rarely disturbed by these worrying thoughts, and you rarely feel tired.
- You occasionally do not feel like yourself.
- You rarely experience mild discomfort on your skin or nails.

G1

- You have considerable hair loss on your scalp (between 21-49% of your scalp hair is missing).
You have normal eyebrows and eyelashes.
- Sometimes you do not take part in physical activities or exercise because of your hair loss.
- You limit your social interactions with friends and family because of your hair loss quite a lot and you often find it difficult to meet new people.
- You often lack confidence in your appearance because of your hair loss.
- You often feel frustrated and angry about your hair loss.
- You often feel self-conscious or embarrassed about your hair loss.
- You often feel sad and depressed about your hair loss. Sometimes the sadness and depression are severe. You are rarely able to enjoy yourself because of your hair loss.
- You often feel anxious and stressed. Worrying thoughts often go through your mind. Your sleep is occasionally disturbed by these worrying thoughts, and you occasionally feel tired.
- You go through periods of not feeling like yourself.
- You occasionally experience mild discomfort on your skin or nails.

A3

- You have extensive hair loss on your scalp (between 50% to 100% of your scalp hair is missing). You have normal eyebrows and eyelashes.
- Most of the time you do not take part in physical activities or exercise because of your hair loss.
- You limit your social interactions with family, friends and colleagues because of your hair loss a lot and you often find it difficult to meet new people.
- You frequently lack confidence in your appearance because of your hair loss.
- You frequently feel frustrated and angry about your hair loss.
- You frequently feel self-conscious and embarrassed about your hair loss.
- You often feel sad and depressed about your hair loss. Sometimes the sadness and depression are severe. You are rarely able to enjoy yourself because of your hair loss.
- You frequently feel anxious and stressed. Worrying thoughts frequently go through your mind. Your sleep is sometimes disturbed by these worrying thoughts, and you sometimes feel tired.
- You go through periods of not feeling like yourself.
- You sometimes experience mild discomfort on your skin or nails.

D5

- You have extensive hair loss on your scalp (between 50% to 100% of your scalp hair is missing). Most or all of your eyebrow and eyelash hair is also missing.
- Most of the time you do not take part in physical activities or exercise because of your hair loss.
- You limit your social interactions with friends, family and colleagues because of your hair loss a lot and you frequently find it difficult to meet new people.
- You very frequently lack confidence in your appearance because of your hair loss.
- You very frequently feel frustrated and angry about your hair loss.
- You very frequently feel self-conscious or embarrassed about your hair loss.
- You frequently feel sad and depressed about your hair loss. Sometimes the sadness and depression are severe. You are rarely able to enjoy yourself because of your hair loss.
- You very frequently feel anxious and stressed. Worrying thoughts very frequently go through your mind. Your sleep is sometimes disturbed by these worrying thoughts, and you sometimes feel tired.
- You go through periods of not feeling like yourself.
- You sometimes experience mild discomfort on your skin, nails or around your eyes.