

**SÖKANDE**

Sanofi AB  
Box 30052  
104 25 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2020-01-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dupixent	Förfylld spruta	200 mg	2 st	042612	10 998,00	11 264,21
Dupixent	Förfylld spruta	300 mg	2 st	132633	10 998,00	11 264,21

**Begränsningar**

Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med högdos inhalationskortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel och:

- som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller
- antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

Dupixent, förfylld spruta 300 mg, ingår i läkemedelsförmånerna sedan maj 2018 med begränsning till patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ (dnr 3413/2017). Sanofi AB har nu ansökt om att läkemedlet Dupixent även ska ingå i läkemedelsförmånerna för patienter med svår astma med typ 2 inflammation. Ansökan innefattar även en ny förpackning av Dupixent, förfylld spruta 200 mg, som inte ingår i läkemedelsförmånerna sedan tidigare.

## UTREDNING I ÄRENDET

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

Företaget har i detta ärende endast kommit in med underlag som omfattar patienter med svår astma med typ 2 inflammation.

Dupixent är bland annat indicerat som tilläggsbehandling för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhalerad kortikosteroid i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling. Den aktiva substansen i Dupixent (dupilumab) är en monoklonal antikropp som hämmar IL-4/IL-13-signaleringsvägen, vilken anses vara involverad i de inflammatoriska processerna vid astma. Detta bidrar till att minska inflammationen och leder till färre astmaanfall och förbättrade symtom.

Företaget har i sin ansökan föreslagit en begränsad subvention för behandling av svår astma hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre) med typ 2 inflammation till två delvis överlappande patientgrupper. Den första avser användning av Dupixent vid samtida förhöjda nivåer av eosinofiler i blodet och förhöjda nivåer av utandad kväveoxid (FeNO). Den andra avser användning av Dupixent vid underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar samt när OCS inte kan användas. Dessa patienter är otillräckligt kontrollerade trots optimerad dos inhalationskortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser som jämför Dupixent med tre olika jämförelsealternativ. Detta beror på att patienter behandlas på olika sätt beroende av exempelvis astmafenotyp. Företagets jämförelsealternativ är Nucala, Xolair och enbart standardbehandling. Standardbehandling definieras i behandlingsstart som optimerad bakgrundsbehandling med inhälerade kortikosteroider i kombination med ytterligare läkemedel för underhållsbehandling. För vissa patienter kan behandling med orala kortikosteroider (OCS) vara aktuellt. Denna behandling ges antingen vid behov (exempelvis exacerbationer som innebär försämringsperioder i lungfunktion) eller som underhållsbehandling.

Företagets hälsoekonomiska analys bygger på uppgifter från en klinisk studie för Dupixent då jämförelse sker mot enbart standardbehandling (QUEST). Jämförelser mot Nucala och Xolair bygger på effektdata från en indirekt justerad jämförelse (så kallad Bucheranalys).

Företaget antar en livstidshorisont och att patienter behandlas med biologiskt läkemedel som längst under tio års tid.

Företaget antar att risken för allvarliga exacerbationer ökar efter uppföljningstiden i de kliniska studierna. Företaget antar att risken för allvarliga exacerbationer ökar mer vid enbart behandling med standardbehandling än vid behandling med biologiskt läkemedel, så som Dupixent och Nucala. Företaget antar även en förhöjd mortalitetsrisk vid allvarlig exacerbation.

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

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Dupixent inom läkemedelsförmånerna från och med den 1 januari 2020. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Dupixent till landstingen. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

I 27 § anges att andra beslut än beslut om sanktionsavgift som Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket eller allmän förvaltningsdomstol meddelar enligt denna lag eller enligt en föreskrift som har meddelats med stöd av lagen ska gälla omedelbart, om inte annat beslutats.

### **TLV gör följande bedömning**

Dupixent används bland annat vid svår okontrollerad astma. Patienter i det aktuella tillståndet kan drabbas av exacerbationer, vilket innebär försämringsperioder i lungfunktion. Dessutom finns en samsjuklighet mellan svår okontrollerad astma och bland annat atopisk dermatit.

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

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

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

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

TLV gör andra antaganden än företaget i sina analyser. Detta gör att TLV:s resultat skiljer sig från företagets och skillnader i antaganden beskrivs nedan.

### *TLV:s antaganden i jämförelsen mot enbart standardbehandling*

TLV inkluderar, till skillnad från företaget, inga kostnader för psykologbesök i sina beräkningar. TLV bedömer att det finns osäkerheter kring antaganden om resursförbrukning i analysen och att det inte finns tillräckligt stöd för att inkludera denna resursförbrukning i beräkningarna.

1733/2019

TLV antar förhöjd risk för allvarlig exacerbation efter uppföljningstiden i den kliniska studien. TLV antar att den förhöjda risken är lika stor oavsett om patienten behandlas med biologiskt läkemedel eller inte. Företaget antar att risken för allvarliga exacerbationer ökar mer vid enbart standardbehandling än vid behandling med biologiskt läkemedel (så som Dupixent och Nucala). Företaget antar i sina analyser redan en effekt av Dupixent baserat på utfall från klinisk studie i jämförelsen mot enbart standardbehandling. Enligt TLV saknas stöd för att justera effektskillnaden ytterligare till fördel för Dupixent.

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

Ovan justeringar görs i samtliga tre jämförelser.

#### *TLV:s antaganden i jämförelsen mot standardbehandling+Nucala*

I jämförelsen mellan Dupixent och Nucala antar TLV jämförbar effekt till skillnad från företaget som antar att Dupixent har en bättre effekt än Nucala. TLV:s antagande grundar sig på osäkerheter i företagets indirekta jämförelse som inte i tillräckligt hög grad visar att det föreligger en effektskillnad. I företagets indirekta jämförelse är skillnaderna inte statistiskt signifikanta i jämförelse mot Nucala i samtliga fall. Det föreligger dessutom skillnader i studieupplägg och definition av utfallsmått i de studier som använts för att ta fram den indirekta jämförelsen. Det finns ingen klinisk studie för Dupixent som inkluderar biologiskt läkemedel som jämförelsealternativ.

TLV antar därutöver att samtliga patienter själva administrerar Dupixent och Nucala, till skillnad från företaget som antar att samtliga patienter får Nucala administrerat av vårdpersonal. TLV:s antagande baseras på att båda läkemedlen finns tillgängliga i samma beredningsform. TLV anser därmed att det inte finns tillräckligt stöd för ett antagande om skillnad i andelen patienter som själva administrerar Dupixent respektive Nucala.

#### *TLV:s antaganden i jämförelsen mot standardbehandling+Xolair*

I jämförelsen mot Xolair antar TLV att Dupixent har en bättre effekt men räknar enbart med en skillnad i effekt under ett år, baserat på den indirekta jämförelse företaget kommit in med. TLV bedömer dock att det finns osäkerheter i företagets indirekta jämförelse. Det finns skillnader mellan studierna för Xolair och Dupixent kring bland annat studieupplägg och utfallsmått. TLV anser därför att företagets antagande om effektskillnad, som kvarstår så länge patienter står på behandling, inte är rimlig.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Dupixent uppskattar TLV följande:

- För *standardbehandling+Dupixent* jämfört med *standardbehandling+Nucala* bedömer TLV att kostnaden för användning av Dupixent understiger kostnaden för användning av Nucala.
- För *standardbehandling+Dupixent* jämfört med *standardbehandling+Xolair* bedömer TLV att Dupixent är förenat med lägre kostnader för användning och högre behandlingsnytta.

1733/2019

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

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

TLV bedömer att kostnaden för användning av Dupixent är rimlig för patienter med samtida förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO. TLV bedömer att det inte är visat att kostnaden är rimlig för användning av Dupixent jämfört med enbart standardbehandling för hela patientpopulationen som är aktuell för behandling enligt indikation (förhöjda nivåer av eosinofiler och/eller FeNO). Beslutet ska därför förenas med begränsning till patienter med förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller de patienter som står på underhållsbehandling med OCS samt patienter som inte kan behandlas med OCS.

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

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 januari 2020, varför TLV finner skäl till att beslutet ska börja gälla först den 1 januari 2020.

Se nedan hur man överklagar.

1733/2019

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkaren Maria Strandberg och docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har den medicinska utredaren Tobias Karlberg och juristen Åsa Carnefeldt Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Konstantin Macheridis

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.