

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Givlaari (givosiran)

Utvärderad indikation

Behandling av akut hepatisk porfyri (AHP) hos vuxna och ungdomar från tolv års ålder.

Företaget ansöker om en begränsad subvention till patienter med:

- bekräftad AHP-diagnos och
- tidigare AHP-attacker och
- sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Givlaari
Aktiv substans	givosiran
ATC-kod	A16AX16
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning
Företag	Alnylam Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-06-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av akut hepatisk porfyri (AHP) hos vuxna och ungdomar från tolv års ålder. Företaget ansöker om en begränsad subvention till patienter med: <ul style="list-style-type: none">• bekräftad AHP-diagnos och• tidigare AHP-attacker och• sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter.
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög för den analyserade patientgruppen
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till bästa understödjande behandling
Antal patienter i Sverige	Cirka [-----] patienter inom den begränsade patientgruppen enligt företaget.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar fullskaleförsäljning om ca [-----] kronor år 2026

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Givlaari	189 mg/vial	1 x 1 ml	489 218,00	490 264,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Annika Bergman (hälsoekonom) och Elin Borg (senior 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.

Klinisk expert: Jonas Peterson överläkare medicinska kliniken i Östersund. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3236/2021

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning senaste 12 månaderna.

Villkorstext

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

- Akut hepatisk porfyri (AHP) är ett samlingsnamn för sällsynta ärftliga metabola sjukdomar som drabbar leverns hemsyntes och orsakar akuta smärtsamma attacker med symtom från buken och nervsystemet.
- Givlaari innehåller den aktiva substansen givosiran som är en dubbelsträngad liten RNA-sekvens som genom RNA-interferens minskar nivåer av de viktigaste faktorerna som orsakar attacker och andra sjukdomsmanifestationer av AHP.
- Givlaari är avsett för behandling av AHP hos vuxna och ungdomar i åldern tolv år och äldre.
- Företaget ansöker om subvention för en begränsad patientgrupp vilka utgörs av patienter med bekräftad AHP-diagnos och tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskar förmåga att utföra dagliga aktiviteter. Företaget anger att populationen har återkommande attacker och enligt företaget motsvarar de som ingick i den kliniska studien ENVISION där patienter skulle ha minst två attacker senaste sex månaderna.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för den analyserade patientpopulationen med återkommande attacker är hög.
- TLV bedömer, i enlighet med företaget, att inget tillägg till bästa understödjande behandling (som inkluderar hemin vid attack) är relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet för givosiran har utvärderats i fas 3-studien ENVISION. Den kliniska studien visar att behandling med givosiran i tillägg till bästa understödjande behandling leder till en statistiskt signifikant relativ sänkning av den årliga attackfrekvensen jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling under den sex månader långa placebokontrollerade studieperioden. Behandlingsresultatet med givosiran bibehålls i åtminstone tre år med fortsatt behandling. TLV bedömer att behandling med givosiran har bättre effekt jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling avseende årlig attackfrekvens. TLV bedömer att det är osäkert om försämringstakten i patientgruppen med inget tillägg till bästa understödjande behandling i ENVISION-studien är representativ för svenska förhållanden.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell som jämför kostnader och effekter av Givlaari, som tillägg till bästa understödjande behandling, med inget tillägg till bästa understödjande behandling för patienter med akut hepatisk porfyri (AHP) som har haft återkommande attacker.
- Företaget ansöker om ett pris per vial (189 mg/ml) på 489 218 kronor (AIP) vilket motsvarar 490 264,25 kronor (AUP). Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient ($\leq 75,6$ kg) och år på cirka 5,9 miljoner kronor. Väger patienten mer än 75,6 kg behövs två vialer vilket innebär att läkemedelskostnaden fördubblas.
- Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Givlaari till regionerna.

- Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Givlaari till 660 000 kronor jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.
- De parametrar som främst påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen, förutom priset för Givlaari, är andelen patienter i de olika hälsotillstånden (främst andel i asymtomatiskt efter behandling av Givlaari och svåraste hälsotillståndet för jämförelsealternativet), [-----], kostnad för en attack, sjukdomsprogression i jämförelsearmen och hur stor andel av patienterna som behöver två vialer.
- Osäkerheten i resultaten bedöms vara hög.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Givlaari bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för den begränsade patientpopulationen inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.
- Beräkningen av kostnaderna för behandling med Givlaari utgår från att de patienter som påbörjar behandling har en svår sjukdomsbild med återkommande attacker. TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att patienter med återkommande attacker har minst fyra attacker under ett år. Subventionen för Givlaari ska därför begränsas till denna patientgrupp.
- För att säkerställa att kostnaden för behandling med Givlaari förblir rimlig kommer TLV att följa upp användningen i svensk klinisk praxis.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning senaste 12 månaderna. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Akut hepatisk porfyri (AHP)	1
2.2	Läkemedlet	4
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Effektått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	22
4.1	Företagets grundscenario.....	22
4.2	TLV:s grundscenario	24
4.3	Budgetpåverkan.....	27
4.4	Samlad bedömning av resultaten	28
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	29
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	29
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	29
6	Regler och praxis.....	30
6.1	Den etiska plattformen	30
6.2	Författningstext m,m,	30
7	Sammanvägning.....	30
8	Referenser.....	32
	Bilagor	34
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m. m.	34
	Bilaga 2 – Analys av data hämtade från Socialstyrelsens patientregister	35

1 Bakgrund

TLV har tidigare handlagt ansökningar om subvention för Givlaari (dnr 392/2020 och dnr 2789/2020). I ärendet (dnr 2789/2020) ägde trepartsöverläggningar rum mellan regionerna, företaget och TLV inom ramen för ärendets handläggning. Överläggningarna ledde inte till en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. TLV:s preliminära bedömning var att kostnaderna för behandling, till ansökt AUP, inte framstod som rimliga i relation till nyttan. Företaget valde då att dra tillbaka sin ansökan.

I nuvarande ansökan (dnr 3236/2021) har företaget gjort vissa uppdateringar av den hälsoekonomiska analysen från tidigare ansökningar. Regionerna tackade ja till trepartsöverläggningar avseende den aktuella ansökan den 27 januari 2022.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan regionerna, företaget och TLV inom ramen för ärendets handläggning.

2 Medicinskt underlag

2.1 Akut hepatisk porfyri (AHP)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd [1].

Akut hepatisk porfyri (AHP) är ett samlingsnamn för sällsynta ärftliga metabola sjukdomar som drabbar leverns hemsyntes och orsakar akuta smärtsamma attacker med symtom från buken och nervsystemet. Hem ingår, förutom i hemoglobin och myoglobin, i flera enzymsystem som omsätter läkemedel och hormoner. Det finns fyra olika former av AHP där varje form är kopplad till sänkt aktivitet av ett specifikt enzym, beroende på mutation i den gen som kodar för respektive enzym. Akut intermitterent porfyri (AIP) är vanligast förekommande, hereditär koproporfyri (HCP) och porfyria variegata (VP) är mer sällsynta och ALAD-porfyri (Aminolevulinsyradehydratas brist porfyri, ADP) extremt sällsynt. Gemensamt för dessa former är att koncentrationerna av aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG), som är delar i hemsyntesen, ökar.

I Sverige, framför allt i Norrland, finns en högre prevalens av AIP jämfört med andra länder beroende på en grundareffekt (founder effect)¹. Det leder till en högre förekomst av denna mutation jämfört med andra populationer. Det finns [-----] patienter med en bekräftad porfyridiagnos registrerade i det svenska porfyriregistret (företagets uppgift). AHP-formerna AIP, HCP och VP nedärvs autosomt dominant medan ADP nedärvs autosomt recessivt. Män och kvinnor har således lika stor risk att bära på sjukdomsanlag men majoriteten av patienterna med symtom är kvinnor, vilket troligtvis beror på hormoner. Omkring en tredjedel av patienter med AIP får enstaka attacker av sjukdomen eller, mera sällan, upprepade skov. Det är sällsynt att barn får symtom på akut porfyri före puberteten. Oftast kommer den första attacken i 20- till 30-årsåldern, men sjukdomen kan visa sig redan under tonåren, alternativt senare i vuxenlivet eller undantagsvis långt upp i åren.

2.1.1 Symtom AIP

Eftersom den vanligaste formen av AHP är AIP och det primära utfallsmåttet i fas 3-studien som ligger till grund för denna ansökan är begränsat till AIP-patienter så beskrivs symtomen i detta avsnitt endast för AIP-patienter. Symtomen för de andra formerna av AHP överlappar med symtomen för AIP, men det finns också skillnader.

¹ Grundareffekt betyder att en eller ett fåtal individer med en mutation gett upphov till en större population.

De akuta symtomen varierar mycket och även om hela nervsystemet berörs vid attackerna är symtomen i allmänhet övergående. Hjärnan, de perifera nerverna och det autonoma nervsystemet påverkas i olika hög grad. Störningen i bildningen av hem kan möjligen leda till nedsatt funktion hos viktiga hemberoende enzymer, framför allt i levern.

Buksmärtor

Det vanligaste symtomet är akuta buksmärtor, som kan vara mycket svåra och liknar andra extremt smärtsamma tillstånd, till exempel tarmvred, njursten eller gallsten. Smärtorna kan utan behandling pågå alltifrån något dygn till en eller ett par veckor. De är oftast diffusa och känns i hela buken men kan ibland vara halvsidiga och lokaliserade till den nedre delen. Smärtorna kan vara så intensiva att vanliga smärtstillande medel är verkningslösa, och morfin kan ha endast begränsad effekt. Under attacken kan urinen rödfärgas. Detta är en signal att PBG ansamlas och utsöndras i urinen. Attacken inleds ofta av illamående, kräkningar, besvärlig förstoppning, oro och sömnlöshet. Blodtrycket är ofta högt och pulsen snabb under attacken.

Neurologiska symtom

Skador på de perifera nerverna kan ge symtom som muskelsmärtor och ryggvärk och förekommer ofta vid akuta attacker. Andra neurologiska symtom är känselnedsättning och muskelsvaghet som snabbt kan utvecklas till förlamning. Förlamningarna kan finnas kvar under lång tid, ibland upp till flera månader, för att sedan oftast försvinna. I allvarliga fall påverkas andningsmuskulaturen, vilket ger svag röst och så småningom andnöd. Mera sällan uppkommer känselnedsättning i huden, övergående svårigheter att tömma blåsan eller tillfällig blindhet orsakat av kärlsammandragning som minskar blodflödet till vissa områden i hjärnan.

Elektrolytpåverkan

Kräkningar och njurpåverkan kan ge störd salt- och vätskebalans. I vissa fall utsöndrar hypofysen under porfyriattacken ökad mängd antidiuretiskt hormon (ADH) som minskar njurarnas utsöndring av vatten. Resultatet blir att blodet blir mer utspätt och att koncentrationen av natrium därför minskar. När natriumvärdet sjunker under en viss gräns påverkas hjärnans funktion, vilket ger symtom i form av förvirring, hallucinationer, känselbortfall, förlamningar och kramper. Mycket låga natriumhalter kan ge bestående hjärnskador. För låga halter av magnesium i blodet kan förklara de farliga rubbningar i hjärtats rytm som ibland uppträder.

Psykiska symtom

Om centrala nervsystemet påverkas kan man få övergående psykiska symtom. Vanligast är oro, ängslan, nedstämdhet, irritabilitet och sömnlöshet, men även förvirring, vanföreställningar och hallucinationer förekommer.

Långtidskomplikationer

Långtidskomplikationer är högt blodtryck (hypertoni), njurskador och levercancer. Av dem som har haft attacker av akut porfyri får cirka hälften hypertoni. Njurskador kan uppstå i samband med attackerna, eftersom stresshormon då kan finnas i så höga koncentrationer att njurarnas blodkärl skadas genom kärklamp. Vid återkommande attacker är det inte ovanligt att njurfunktionen försämras men begynnande njurskada kan finnas länge utan att ge symtom. Primär levercancer (cancer som uppstår i levern) är en annars ovanlig cancerform i Sverige som förekommer i ökad utsträckning efter medelåldern hos personer med AIP. Regelbundna, minst årliga, leverundersökningar med ultraljud ökar möjligheten till tidig diagnos och behandling. Enligt TLV:s anlitade expert har patienter inom den analyserade patientgruppen sannolikt kortare förväntad livslängd mot bakgrund av ökad förekomst av hypertoni, njursvikt och levercancer. Vidare lyfter experten fram att det saknas hårda data på livslängd.

Psykologiska och sociala konsekvenser

I likhet med andra kroniska sjukdomar med ständiga krav på restriktioner i livsföringen kan det vara svårt att leva med AIP. Hur livskvaliteten påverkas av själva sjukdomen och/eller av oron för akuta attacker varierar från person till person. Den sociala situationen kan också ha

betydelse för hur sjukdomen upplevs. Oron för att bli akut eller långvarigt sjuk kan vara stor. Arbetsituationen kan kompliceras om man behöver vara sjukskriven ofta.

Utlösande faktorer

Psykisk eller fysisk stress och läkemedel är de vanligaste utlösande orsakerna till en attack. Därefter följer de normala hormonsvängningar som kvinnor har dagarna före menstruation, orsakade av förhöjda nivåer av stresshormon och könshormon. Det ökar behovet av enzym som är beroende av dem för sin funktion. Infektioner och otillräckligt näringsintag, till exempel i samband med fasta, bantning eller långdistansidrott, kan skapa brist på dem genom att påskynda deras nedbrytning och på så sätt öka nybildningshastigheten. Det går ofta att finna en orsak till att porfyriattacken utlösts. Attacken kan ha startats av:

- stress, såväl fysisk som psykisk
- vissa läkemedel, bland annat en del som används inom psykiatri
- könshormoner, till exempel p-piller eller de normala hormonsvängningarna inför menstruation och under en graviditet
- infektioner
- alkohol
- fasta, bantning eller andra orsaker till otillräckligt näringsintag
- organiska lösningsmedel

Förändring av attackfrekvens efter klimakteriet

Hos en del av patienterna med AHP är attackerna kopplade till hormencykeln. När patienter hamnar i klimakteriet kan därför attackfrekvensen förändras. I en studie gjord på kvinnor med DNA-diagnostiserad AIP i norra Sverige (n=166) rapporterade hälften av kvinnorna en minskning av sjukdomssymtom efter klimakteriet, resten av kvinnorna rapporterade oförändrad sjukdomsbild [2]. En annan studie också utförd i norra Sverige rapporterar att för kvinnor med manifest AIP² som ingick i studien (n=96) hade sju procent rapporterat attacker efter menopause [3]. Det saknas publicerad litteratur som undersöker vilken typ av patient (hög eller låg AAR³) som får störst positiv förändring efter klimakteriet.

De experter som företaget har frågat intygar att det är osannolikt att attacker och symtom försvinner efter klimakteriet hos patienter som fortfarande upplever frekventa AHP-relaterade attacker vid inträdet i klimakteriet, medan välkontrollerade patienter har stor sannolikhet att förbli asymtomatiska. Företaget anger att utifrån studierna Anderson och Bylesjö går det inte att få fram attackfrekvens då dessa studier inte rapporterar tidsperioder och att det då inte är samma patienter som skulle vara aktuella för behandling med Givlaari [2,3]. Företaget antar att alla patienter som är attackfria under klimakteriet fortsätter att vara attackfria efter klimakteriet oavsett om de står på Givlaari eller inte. Företaget anger att detta inte är relaterat till behandling utan en del av det naturliga sjukdomsförloppet.

TLV:s kliniska expert anger att flertalet patienter får minskande attacker efter klimakteriet och kan bli symtomfria. Experten uppger att det är svårt att uppge exakta siffror på detta men enligt hans subjektiva tolkning av erfarenhet skulle experten uppskatta följande:

- 80 procent av de attackfria patienterna vid klimakteriet kan förväntas vara attackfria efter klimakteriet, dock kan attacker komma tillbaka (t.ex. vid sjukdom och åldrande)
- För gruppen patienter som i genomsnitt har upp till [--] attacker/år förväntas en halvering av antal attacker
- För den svåraste gruppen patienter, som har [-----] attacker/år, kan inte attackfrekvensen antas minska vid klimakteriet då de är så pass sjuka.

Experten anger vidare för patienter som behandlats med Givlaari som blir attackfria vid klimakteriet är det rimligt att de flesta men inte alla förblir attackfria resten av livet.

² Patienter har manifest AIP då de upplever kliniska symtom av sjukdomen.

³ AAR = Årlig attackfrekvens

2.2 Läkemedlet

Givlaari (givosiran) godkändes 2 mars 2020 genom den centrala proceduren. Givlaari fick sär-läkemedelsstatus 29 augusti 2016 (EU/3/16/1731) för tillståndet Akut hepatisk porfyri. Givlaari blev accepterad för den accelererade processen PRIME (Priority medicines) 23 febru-ari 2017 för indikationen: prevention av akuta attacker av leverporfyri.

2.2.1 Indikation

Givlaari är indicerat för behandling av akut hepatisk porfyri (AHP) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

2.2.2 Verkningsmekanism

Givosiran är en dubbelsträngad liten RNA-sekvens som genom RNA-interferens minskar ni-våer av aminolevulinsyrasyntas 1 (ALAS1) i hepatocyter. Detta leder till minskade nivåer av cirkulerande neurotoxiskt aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG) som är de viktig-aste faktorerna som orsakar attacker och andra sjukdomsmanifestationer av AHP.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen Givlaari är 2,5 mg/kg kroppsvikt en gång i månaden, administre-rat som subkutan injektion. Behandling ska inledas under överinseende av hälso- och sjuk-vårdspersonal med erfarenhet av behandling av porfyri. En injektionsflaska innehåller 189 mg givosiran. Avseende rekommenderad dos behöver patienter som väger mer än 75,6 kg två in-jektionsflaskor per administrering.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens kun-skapsstöd [1].

AHP-attacker behandlas ofta på sjukhus medan vissa patienter kan klara lindrigare attacker utan att uppsöka sjukvård. TLV:s kliniska expert uppger att utav de som uppsöker sjukvård vid en attack är det rimligt att anta att sjukhusinläggning sker i 95 procent av fallen.

Akut attack

Dropp med 10-procentig glukos ges omedelbart och kan stoppa en misstänkt akut attack, som därigenom kan avvärras.

Under en attack ska vätskebalansen, liksom halterna av natrium och magnesium i blodet, kon-trolleras. Det är viktigt att fortsätta med dagliga kontroller tills attacken har avtagit, eftersom halterna snabbt kan sjunka till livshotande nivåer. Om värdena avviker ska dropplösning med tillsats av de aktuella salterna ges för att förhindra komplikationer.

Behandling med humant hemin (hemarginat) är mer effektivt och ska alltid ges tidigt vid svåra attacker. Hemarginat ges intravenöst på kliniker med erfarenhet av behandling av porfyri eller i samråd med porfyriexpert. I regel blir porfyriinverdena normala och smärtorna försvinner inom två till sex dagar.

Magsmärtorna kan vara så svåra att de behöver behandlas med morfinpreparat. Lugnande och sömngivande läkemedel, liksom en ostörd miljö, hjälper till att dämpa besvären. De använd-bara preparaten har ofta också effekt på illamående och kräkningar. Hjärtklappning och för-höjt blodtryck behandlas med betablockerare.

Utsöndringen av PBG i urinen kan vara ett mått på sjukdomens aktivitet även efter attacken. Förflamning av händer och fötter kan uppträda snabbt, och perifer nervfunktion ska därför övervakas noga.

Egenbehandling i hemmet

Vissa patienter kan sköta lindriga attacker i hemmet genom att vila och öka intaget av socker. Stora mängder socker kan göra att patienten går upp i vikt. Vila, regelbundna måltider och tillräckligt med kolhydrater kan också lindra symtomen. Mot smärtor kan man ta paracetamol. Om det inte hjälper ska sjukvården kontaktas.

Levertransplantation

För de patienter som har återkommande akuta attacker används ibland förebyggande heminbehandling, vilket kräver ständig sjukhusvård, ger specifika biverkningar och nedsatt livskvalitet. För denna grupp patienter är levertransplantation ett alternativ [4]. Företagets kliniska expert anger att levertransplantation övervägs endast hos patienter med mycket svår sjukdom och återkommande attacker. Totalt har fyra patienter transplanterats i Sverige sedan år 2000. TLV:s anlitade expert med erfarenhet från norra Sverige uppger att levertransplantation är extremt ovanligt. Under de senaste cirka 30 åren har frågan väckts vid två tillfällen i norra regionen men inte gått till transplantation. Experten känner inte till något så svårt fall i dagsläget. De patienter som var aktuella hade i stort sett kontinuerliga, svåra attacker och de vårdades innekliggande längre tider än de vistades hemma.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Behandlingsstrategier för AHP fokuserar på att undvika faktorer som utlöser attacker, samt att lindra kronisk smärta. Hemin (Normosang) används för behandling av akuta attacker av AHP.

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till bästa understödjande behandling, inklusive hemin som symtomlindring i samband med attack. Detta är den behandling som finns att tillgå för patienter med AHP.

TLV:s diskussion

Givlaari är godkänt för behandling av akut hepatisk porfyri (AHP) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Det finns idag inga andra läkemedel med motsvarande indikation utan dagens behandlingsrekommendationer är i huvudsak inriktade på symtomlindring av akuta attacker. Givlaari kommer att ges i tillägg till bästa understödjande behandling. Avseende levertransplantation noterar TLV att det eventuellt kan vara ett alternativ, men endast för enskilda patienter med kontinuerliga, svåra och återkommande attacker.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att inget tillägg till bästa understödjande behandling (som inkluderar hemin vid attack) är relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Patienter med AHP är en heterogen grupp när det gäller manifestationen av sjukdomen. I Sverige finns det [-----] patienter som bär på genmutation som orsakar AHP (företagets uppgifter med hänvisning till Svenska porfyriregistret) men endast [----] patienter anses enligt företaget vara symptomatiska. Många patienter i den här gruppen har kroniskt förhöjda nivåer av ALA och PBG i urinen men inga akuta attacker, vilket gör dem till så kallade kroniskt höga utsöndrare. Denna patientgrupp kan utveckla kronisk smärta. Av de symptomatiska patienterna har cirka tio procent återkommande attacker. Enligt företagets uppskattning rör det sig om [-----] patienter i Sverige. TLV:s anlitade expert uppskattar att det kan röra sig om 20–30 patienter som har återkommande attacker. TLV:s expert uppger att en patient som har återkommande attacker ofta får flera attacker på kort tid och att de svårast sjuka patienterna med återkommande attacker har minst fyra attacker per år. NICE anger att patienter med återkommande

attacker har minst fyra porfyriattacker inom 12 månader, baserat på utlåtanden från kliniska experter [5].

TLV:s diskussion

Attackfrekvensen för återkommande attacker kan variera, allt mellan en attack varje vecka till ett fåtal attacker per år. Patienter med många attacker har sämre återhämtningsförmåga än de med få attacker [6]. TLV:s anlitade expert uppger att ju fler attacker en patient har desto sämre livskvalitet mellan attackerna eftersom patienterna inte riktigt hinner återhämta sig. Psykiska symtom och depression är vanligt i den här patientgruppen.

TLV:s kliniska expert anger vidare att i de allra svåraste fallen progredierar sjukdomen med kärlskador som kan omöjliggöra såväl behandling med hemin som levertransplantation. En del andra patienter med svår sjukdom går över i ett mer kontinuerligt förlopp med kroniska symtom utan tydligt urskiljbara attacker. I ytterligare andra fall minskar attackfrekvensen och då ofta vid menopaus. Experten uppger att de med flest attacker mer sällan spontanförbättras än de med lindrigare sjukdom. Data från Socialstyrelsen visar att endast enstaka patienter befinner sig i detta hälsotillstånd.

TLV:s bedömning Den utvärderade patientgruppen innefattar patienter med bekräftad AHP-diagnos, tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter. TLV bedömer att den utvärderade patientgruppen har en svår sjukdom med återkommande attacker. TLV anser att dessa patienter, med stöd av TLV:s kliniska expert, har minst fyra attacker senaste tolv månaderna. TLV bedömer att svårighetsgraden för denna patientgrupp är hög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

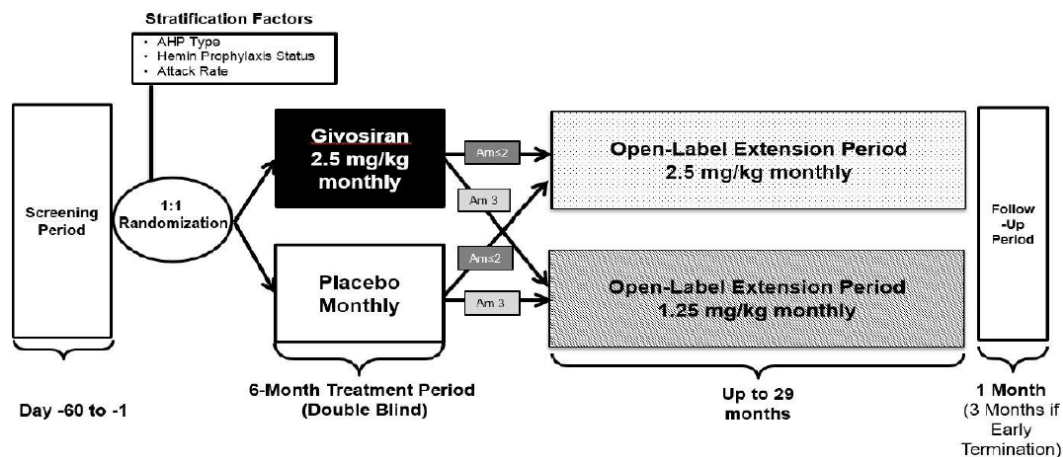
2.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ALN-AS1-003 (ENVISION) [7,8]	En fas 3, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, multicenterstudie med en oblandad förlängningsperiod för att utvärdera effekt och säkerhet av givosiran hos patienter med akut hepatisk porfyri.	Placebo	46 AHP-patienter i placebogruppen och 48 AHP-patienter i givosirangruppen.	Signifikant lägre årlig attackfrekvens hos patienter behandlade med givosiran jämfört med placebo.

Metod

ENVISION är en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie med en oblandad förlängningsperiod med syftet att utvärdera givosirans effekt på porfyriattacker jämfört med placebo. Patienter randomiserades (1:1) till antingen givosiran (2,5 mg/kg kroppsvikt en gång per månad) eller placebo i sex månader. Därefter följde en förlängningsperiod där alla patienter behandlades med givosiran. En ökning av leverenzymerna (aspartat aminotransferas, ASAT, och alanin aminotransferas, ALAT) observerades hos sex av 48 patienter på 2,5 mg/kg givosiran under den dubbelblindade perioden. En lägre dos på 1,25 mg/kg introducerades under den oblandade förlängningsperioden. Studien inkluderade patienter från tolv års ålder med en fastställd diagnos av AHP och en förhöjd nivå av ALA eller PBG i urin.



Figur 1. Illustration av fas 3-studien ENVISION

Vid baslinjen var medelåldern 38,8 år (intervall 19–65 år), 89,4 procent var kvinnor. I genomsnitt vägde patienterna 66,8 kg (min 39,5 kg till max 131,3 kg). ENVISION designades för att undersöka givosirans effekt på attacker hos AHP-patienter med återkommande attacker. För att begränsa till dessa patienter var ett inklusionskriterium att patienterna hade en aktiv sjukdom med minst två porfyriattacker som krävde sjukhusinläggning, besök på akuten eller intravenös heminbehandling i hemmet inom sex månader innan studiestart.

Primärt effektmått:

- Årlig frekvens av porfyriattacker (annualized attack rate, AAR) som krävde sjukhusinläggning, besök på akuten eller intravenös heminbehandling i hemmet hos patienter med AIP under den dubbelblindade sexmånadersperioden.

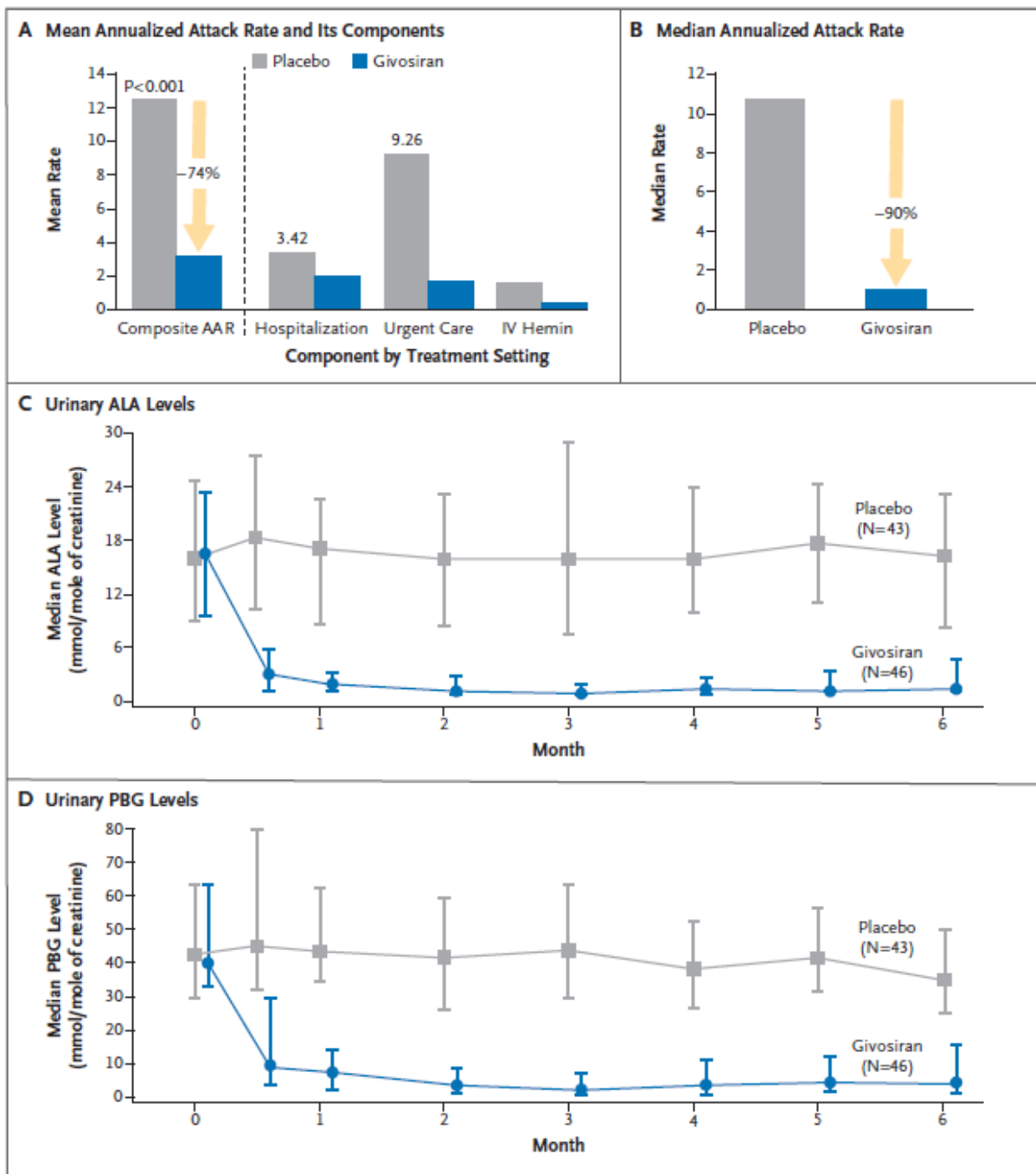
Sekundära effektmått:

- AAR hos AHP-patienter.
- Nivåer av ALA och PBG i urin hos AIP-patienter.
- Antal dagar per år av heminanvändning hos AIP-patienter.
- Patientrapporterade resultat med avseende på smärta, illamående och trötthet hos AIP-patienter.

Explorativa effektmått inkluderade användning av smärtlindring (opioider och icke-opioider), SF-12 frågeformulär för att mäta hälsorelaterad livskvalitet, patienters intryck av förändring av klinisk status (Patient Global Impression of Change, PGIC) och patienters upplevelse av den nya behandlingens påverkan på förmåga att fungera och utföra dagliga aktiviteter (Porphyria Patient Experience Questionnaire, PPEQ).

Resultat

Hos patienter med AIP ledde behandling med givosiran jämfört med placebo till en reduktion av den årliga attackfrekvensen (AAR) med 74 procent ($p < 0,001$) i genomsnitt och en reduktion av median AAR med 90 procent, se Figur 2 nedan. 50 procent av patienterna som behandlades med givosiran fick inga attacker under behandlingsperioden, jämfört med 17 procent i placebogruppen.



Figur 2. Årlig frekvens av porfyriattacker (AAR) (A och B), och nivåer av ALA och PBG hos patienter med AIP (C och D) [7, 8].

Data från både den dubbelblindade sexmånadersperioden och från den oblandade förlängningsperioden (OLE) visar att effekten av givosiran avseende AAR kommer snabbt efter den första dosen och den låga AAR-nivån bibehålls i åtminstone 36 månader med fortsatt behandling.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3. Genomsnittligt antal attacker per patient och månad hos patienter i ENVISION-studien [7, 8].

När det gäller de sekundära utfallsmåtten uppmättes en reduktion i AAR hos patienter behandlade med givosiran – oavsett AHP-typ – med 73 procent jämfört med placebo. (Endast fem patienter hade annan AHP än AIP). Behandling med givosiran sänkte nivåerna av ALA ($p < 0,0001$) och PBG ($p < 0,0001$) i urin jämfört med placebo vid sex månader. Sänkningen skedde snabbt och bibehölls under den dubbelblindade sexmånadersperioden. Behandling med givosiran reducerade antal dagar per år med heminanvändning med 77 procent jämfört med placebo, $p < 0,001$. Givosiran visade också positiva effekter på olika aspekter av patientens välbefinnande såsom smärta och användning av smärtstillande medel mellan attacker, livskvalitet och social påfrestning.

Explorativa utfallsmått visade att behandling med givosiran ledde till lägre andel dagar med behandling med opioider och icke-opioider för smärtlindring jämfört med placebo.

Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterats hos patienter som behandlats med givosiran är reaktioner vid injektionsstället (36 procent), illamående (32,4 procent), och trötthet (22,5 procent). Biverkningar som ledde till utsättning av behandling var förhöjda transaminasnivåer (0,9 procent) och anafylaktiska reaktioner (0,9 procent).

TLV:s diskussion

Behandlingen med givosiran 2,5 mg/kg varje månad resulterade i en statistiskt signifikant minskning (cirka 74 procent i genomsnitt) avseende det primära effektmåttet AAR i AIP-populationen. Den största effekten sågs på antal akutbesök. Den oblidade förlängningsperioden visar att effekten av behandling med givosiran är ihållande. Vid sex månader gick patienterna i placeboarmen över till behandling med givosiran och en minskning i AAR ses även i denna grupp [6]. Med anledning av att det saknas placebokontrollerade resultat efter sex månader råder det osäkerheter gällande den långsiktiga relativa effekten mellan behandlade och obehandlade patienter. Patienter yngre än 19 år och äldre än 65 år inkluderades inte i studierna. De kliniska effekterna för dessa grupper extrapoleras från den vuxna patientpopulationen. EMA anger att ålder inte var en tydlig kovariat i farmakokinetiken av givosiran. Givosirans effekt på långtidskomplikationer såsom högt blodtryck, njurskador och levercancer har inte studerats i studien.

TLV:s bedömning: Behandling med givosiran i tillägg till bästa understödjande behandling leder till en statistiskt signifikant relativ sänkning av den årliga attackfrekvensen jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling under den sex månader långa placebokontrollerade studieperioden. Behandlingsresultatet med givosiran bibehålls i åtminstone tre år med fortsatt behandling.

TLV bedömer att behandling med givosiran har bättre effekt jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling avseende årlig attackfrekvens. TLV bedömer att effekten upp till sex månader är väl etablerad men att den relativa effekten efter sex månader är förknippad med osäkerheter. Detta eftersom det saknas placebokontrollerade data bortom denna tidpunkt.

2.4.2 Jämförelsearmens försämring

Patienter i placeboarmen hade vid baslinjen i genomsnitt 10,7 AAR (median 7,0 AAR). Efter sex månader hade patienterna ökat attackfrekvensen och hade i genomsnitt 12,3 AAR (median 10,7). De patienter som stod för den största ökningen hade tidigare behandlats profylaktiskt med hemin (se tabell 2). Profylaktisk heminbehandling var inte tillåtet i studien.

Tabell 2 Ökningen av AAR i placeboarmen

Tidigare användning av heminprofylax	AAR median (95% konfidensintervall)	
	Baslinje	Efter 6 månader
Ja (n=18)	[-----]	[-----]
Nej (n=28)	[-----]	[-----]

Företaget anger att tidigare användning betyder att patienter kunde behandlats långt tidigare innan studiestart och att eventuell effekt av utsättning av heminprofylax inte fångas i ENVISION. Företaget anger vidare att mängden hemin som patienten erhållit är okänd.

TLV:s expert anger att patienter tillfälligt kan få förändrad attackfrekvens som till exempel när ett nytt läkemedel har satts in men en generell förflyttning av placebopatienter mot ökat antal attacker återspeglar således inte svenska förhållanden. TLV:s kliniska expert anger att några få patienter i Sverige använder heminbehandling profylaktiskt (inte standardbehandling). Experten anger vidare att Sverige har en bättre kontroll av bärandedutationen för sjukdomen och att man generellt upptäcker sjukdomen tidigare i Sverige jämfört med vissa andra länder.

Efter sex månader saknas studiedata på jämförelsearmens försämring. Företaget har i sin analys om hur attackfrekvensen förändras över tid, efter sex månader, utgått från den analys som TLV gjorde, baserat på data från Socialstyrelsens patientregister, inom ramen för förra ansökan. Denna analys definierar en attack som en registrerad ICD-10 diagnoskod inom E80.2 (Annan porfyri) som inkluderar AHP och andra korrelerade underdiagnoser. För att en diagnoskod ska registreras behöver patienten söka läkarvård inom slutenvården eller den specialiserade öppenvården. En patient bedömdes ha frekventa och regelbundna attacker när den årliga attackfrekvensen var minst fem attacker i minst tre av fem år. Endast ett fåtal patienter hade en attackfrekvens som var minst fem attacker under samtliga fem år. Vidare hade patienter i den utvalda patientgruppen stora variationer i deras attackfrekvens från år till år. Totalt avvek tio patienter i genomsnitt med mer än fem attacker från sitt medelvärde. Således blev en relevant patientgrupp svår att isolera. Totalt uppgick den utvalda patientgruppen till 22 individer. Analysen utgick från åren 2015 till 2019. Den skattade linjära trenden indikerar att attackfrekvensen ökar i genomsnitt med 0,4 attacker per år.

TLV:s diskussion

Resultaten från ENVISION-studien visar på en snabb försämringstakt för jämförelsearmen under studiens sex placebokontrollerade månader.

TLV:s anlitade expert anger att det är troligt att den ökade attackfrekvensen som man tycker sig se över tid är en följd av att en tredjedel av patienterna i studien har tecken på iron-overload (järnoverskott) vilket i sin tur indikerar flitigt användande av hemin, vilket i sin tur riskerar leda till takyfyaxi och reboundeffekter. Farhågor för detta har påverkat åtminstone terapitraditionen i norra Sverige mot ett något restriktivare förhållningssätt med avseende på heminbehandling och i synnerhet profylaktisk behandling, vilket kan förklara skillnaderna mellan den kliniska studien ENVISION och expertens erfarenheter.

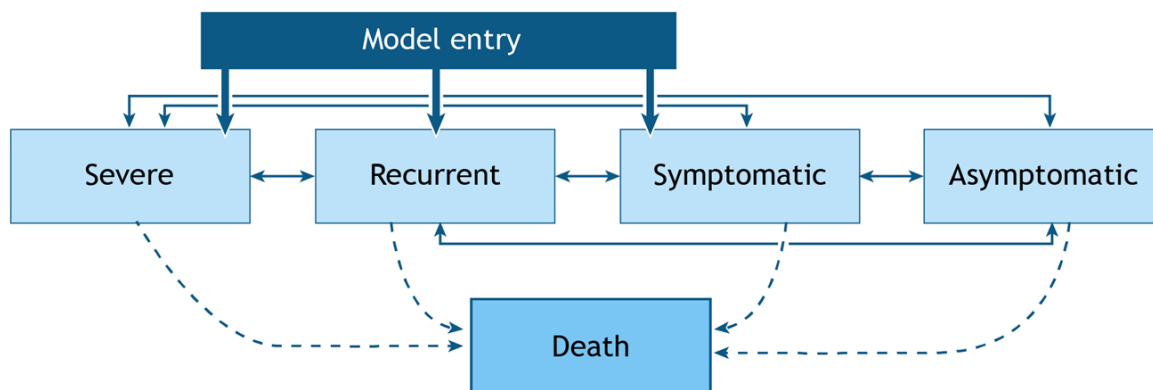
TLV anser att analysen som gjordes inom ramen för förra utredningen inte helt ringar in de patienter som kan komma i fråga för behandling med givosiran. Det är rimligt att anta att i klinisk praxis kommer en behandlande läkare att sätta in behandling om en patient har minst fyra attacker senaste året. För att tydligare åskådliggöra hur attackfrekvensen förändras över tid för patienter utan tillägg till bästa understödjande behandling avseende de patienter som är aktuella för behandling med givosiran har TLV gjort en ny analys baserat på data från Socialstyrelsens patientregister. Se bilaga 2 för detaljer om denna analys.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert om försämringstakten av de patienter som fick inget tillägg till bästa understödjande behandling i ENVISION-studien är representativ för svenska förhållanden. TLV bedömer att försämringstakten i jämförelsearmen för svenska patienter bättre speglas av data från Socialstyrelsens patientregister.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnader och effekter av Givlaari som tillägg till bästa understödande behandling med inget tillägg till bästa understödande behandling för patienter med akut hepatisk porfyri (AHP) som har haft återkommande attacker. Den behandling som finns att tillgå idag ges vid en akut attack och inkluderar läkemedlet Normosang (hemin) medan Givlaari ges som förebyggande behandling.

Den hälsoekonomiska analysen består av en markovmodell med fyra hälsotillstånd som klassificeras utifrån attackfrekvens; patienter kan antingen vara asymtomatiska [-----], symtomatiska [-----], ha återkommande attacker [-----] eller befinna sig i ett svårt tillstånd med [-----]. Patienterna kan närsomhelst förflyttas till tillståndet "död". Vid analysens start befinner sig patienterna i något av hälsostadierna "symtomatisk", "återkommande" eller "svår". Den nytta som behandling av Givlaari tillför patienterna modelleras genom att patienterna som får den behandlingen förflyttas till de mindre svåra hälsotillstånden.



Figur 4 Den hälsoekonomiska modellstrukturen

I modellen analyseras konsekvenserna av AHP genom att ta hänsyn till risken för attacker och symptom relaterade till dessa, inklusive oönskade händelser av akut heminbehandling. Attacker antas uppkomma i varje cykel över modellens tidshorisont och antas ge upphov till en temporär livskvalitetsförlust och kostnader. Analysen tar också hänsyn till kroniska tillstånd och komplikationer som förknippas med attackfrekvens [8] genom den påverkan på livskvalitet och kostnader de medför.

I modellen antas sex månaders cykler med ett livstidsperspektiv (60 år) där kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) diskonteras med tre procent. Patientkaraktäristiska baseras på fas 3-studien ENVISION där patienterna hade en genomsnittlig ålder vid behandlingsstart på 41,64 år och väger i genomsnitt [----] kg. Andelen kvinnor är 85,7 procent.

TLV:s diskussion

Patienternas genomsnittliga ålder vid behandlingsstart motsvarar åldern på patienterna i den kliniska studien ENVISION. Den patientpopulation företaget analyserar har haft återkommande attacker det senaste halvåret. Den första attacken sker oftast i 20- till 30-årsåldern, men sjukdomen kan visa sig redan under tonåren, senare i vuxenlivet eller undantagsvis långt senare. Mot bakgrund av detta är det möjligt att patienterna i svensk klinisk vardag i genomsnitt kan vara yngre än 41 år när de börjar behandling med Givlaari. Indikationen för Givlaari är från tolv år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur speglar en attackfrekvens som kopplas till sjukdomsförloppet av AHP. Däremot finner TLV en osäkerhet i hur gamla patienterna som börjar behandling med Givlaari i svensk klinisk praxis kommer att vara och justerar detta antagande i känslighetsanalyserna.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Vid analysens start befinner sig samtliga patienter i [-----], i enlighet med baslinjedata från fas 3-studien ENVISION [7]. Den årliga attackfrekvensen (AAR) för respektive hälsotillstånd som används i den hälsoekonomiska analysen baseras en genomsnittlig AAR hämtad från både ENVISIONs placebo-kontrollerade del samt från ENVISIONs uppföljningsstudie (öppen studiedesign sex månader till 36 månader) i enlighet med tabell 3.

Tabell 3 Genomsnittlig årlig attackfrekvens (AAR) per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Genomsnittlig AAR (95 % KI)
Asymtomatisk	[-----]
Symtomatisk	[-----]
Återkommande	[-----]
Svår	[-----]

Efter 36 månader antas patienter som behandlas med Givlaari [-----]
-----]
-----].

Företaget har använt data över antalet patienter i respektive hälsotillstånd på Givlaari som grund för beräkning av övergångssannolikheter mellan hälsotillstånden i modellen i enlighet med tabell 4. Den kliniska studien ENVISION visar att efter sex månaders behandling med Givlaari var [-----]
-----].

Mortalitet

I modellen antas att en patient inte kan dö av en akut AHP-attack vilket företaget menar är i linje med svensk klinisk praxis idag. På grund av förbättrad diagnostik, hantering av dessa patienter och bredare användning av hemin för att behandla akut attack, är mortaliteten vid en akut attack mycket lågt [9].

Normalpopulationens mortalitet är ålders- och könsspecifik och hämtas från Statistiska Centralbyråns livslängdstabeller [10]. Utöver normalpopulationens mortalitet inkluderas en högre risk för dödlighet i samband med AHP, vilken appliceras i varje hälsotillstånd över modellens tidshorisont. Baserat på en norsk registerstudie, har företaget antagit en hasardkvot om 1,3 för alla hälsotillstånd [11]. Då det inte finns studier som visar Givlaaris effekt på mortalitet, antas samma mortalitetsrisk för patienter som behandlas med Givlaari och de patienter som står på understödjande behandling.

Kroniska tillstånd

Prevalensen för kroniska tillstånd förknippade med AHP har hämtats från en observationsstudie [12]. Företaget har endast inkluderat de kroniska symtom som bedömdes vara statistiskt signifikanta mellan asymtomatiska och symtomatiska patienter [12]. Endast smärta och neurologiska symtom inkluderades därmed i modellen som AHP-relaterade kroniska tillstånd. Prevalensen antas öka med svårare hälsotillstånd i modellen [12], se Tabell 6. Då det saknas data över prevalens av kroniska symtom för patienter med svår AHP (det vill säga befinner sig i hälsotillståndet svår) gör företaget antagandet att prevalensen är densamma som för patienter med återkommande attacker. Både kostnader och livskvalitetsförlust är kopplade till dessa kroniska tillstånd.

Tabell 6 Prevalens av kroniska symtom som inkluderats i modellen [12].

Kroniska symtom	Återkommande/Svår	Symtomatisk	Asymtomatisk
Smärta	100%	91,7%	30,2%
- Rygg	45,5%	33,3%	7,5%
- Buk	90,9%	79,2%	28,3%
- Övre extremiteten	36,4%	25,0%	3,8%
- Nedre extremiteten	45,5%	25,0%	5,7%
Neurologiska	81,8%	45,8%	17,0%
- Paralys	9,1%	20,8%	1,9%
- Avancerad neuropati /koma/ Andningssvikt	27,3%	20,8%	0,0%

Menopaus

I modellen antas att [-----]. Företagets förklaring till att [-----]. Det är därför [-----].

Enligt företaget antas att [-----]. Patienter som behandlas med Givlaari [-----]. I modellen antas att [-----]. Detta innebär att [-----].

Enligt företagets experter är det inte troligt att attacker och symtom lindras efter menopaus hos patienter som fortfarande upplever frekventa AHP-relaterade attacker. Patienter i hälsotillstånden [-----].

Tidpunkten för menopaus har i modellen beräknats utifrån en svensk kvinnlig kohort och implementeras i modellen som en probabilistisk funktion baserad på normalfördelningen för tidpunkt för menopaus [13]. Medelåldern för menopaus beräknades till 51 år (standardavvikelse 3,7 år).

Avbruten behandling med Givlaari

För patienter som står på behandling med Givlaari inkluderas en funktion för behandlingsavhopp (avhopp på grund av till exempel graviditet eller biverkningar). Andelen patienter som avbryter behandlingen i varje cykel baseras på observerade data från ENVISION-studien (36 månader) för att sedan extrapoleras som överlevnadskurvor över modellens tidshorisont. Vid avbruten behandling antas inga ytterligare behandlingsrelaterade kostnader eller biverkningar för patienter som behandlas med Givlaari. Patienterna antas i stället ha samma övergångssannolikheter som bästa understödande behandling.

Biverkningar

Företagets analys inkluderas behandlingsrelaterade biverkningar och hämtar sannolikheter för att en sådan ska uppstå (i varje cykel) från fas 3-studien, se Tabell 7 nedan.

Tabell 7 Biverkningar

Biverkan	Givosiran	Bästa understödande behandling
Asteni ⁴	0,021	0,000
Ökning av lipas	0,000	0,022
Järnöverskott	0,021	0,000
Huvudvärk	0,021	0,000

TLV:s diskussion

För att få en uppfattning om hur det ser ut för svenska patienter med AHP angående attackfrekvens har TLV analyserat data från Socialstyrelsens patientregister (se Bilaga 2). Denna analys visar att ett visst antal parametrar i den hälsoekonomiska modellen skiljer sig från det som ses i Socialstyrelsedata.

Fördelning av patienter i modellens start

Data från Socialstyrelsens patientregister visar att andelen svenska patienter [-----], se tabell 8. TLV:s anlitate expert uppger att fördelningen av antal patienter i respektive hälsotillstånd överensstämmer med svenska förhållanden, men andelen patienter i [-----] kan vara något överskattad i modellen. Experten anger vidare att om avsikten är att fånga patienter med en mer krävande sjukdom så skulle jag absolut tro att de också klassificeras rätt.

Tabell 8 Fördelning av patienter vid modellens start

Hälsotillstånd	ENVISION	Socialstyrelsen ICD-10*
Asymtomatisk	[-----]	0%
Symtomatisk	[-----]	31%
Återkommande	[-----]	64%
Svår	[-----]	6%

*ICD-10 data baseras på kod E80.2A, 2B, 2D år 2006–2019

Sjukdomsprogression för jämförelsearmen

Data från Socialstyrelsens patientregister visar att en mindre andel patienter som kan vara aktuella för behandling med Givlaari befinner sig i svårt hälsotillstånd än i företagets modell. I företagets modellering når cirka [---] procent av patienterna hälsotillståndet svår efter 13 år. Data från Socialstyrelsen visar att denna andel som har svårast sjukdom är betydligt lägre. TLV anser därmed att andelen patienter i hälsotillståndet svår är överskattad i företagets analys. Data från Socialstyrelsen visar även att attackfrekvensen för den enskilda patienten varierar stort över tid.

⁴ Asteni är en medicinsk term för symtomen av långvarig kraftlöshet, matthet eller orkeslöshet med muskelsvaghet.

Företaget baserar sjukdomsprogressionstakten på en tidigare analys som TLV har utfört där AAR ökningen uppskattades till 0,4 attacker per år. Baserat på nya analyser är denna progressionstakt 0,1. TLV:s expert uppskattar att det generellt sett inte sker en ökning av attackfrekvens per år.

Första cykeln i modellen för bästa understödjande behandling

Företaget baserar första cykeln i modellen på placeboarmen från ENVISION och sjukdomsprogressionen ökar sedan successivt från andra cykeln i modellen. Under de första sex månaderna förflyttades en stor del av patienterna till hälsotillståndet svår ([-----]). Detta anser TLV är förknippat med stora osäkerheter och inte speglar en svensk population.

Menopaus och attackfrekvens

Företaget [-----]. Företaget antar [-----].

TLV finner det troligt att patienter skulle fasa ut behandling över en tidsperiod efter menopaus, vilket även TLV:s anlittande expert hävdar. TLV:s expert uppskattar att cirka 80 procent av kvinnorna som är asymtomatiska vid menopaus fortsätter vara det livet ut. Studien av Bylesjö et al. [3] visade att 93 procent av kvinnor med manifest sjukdom var attackfria efter menopaus. Uppskattningen från studien är inte helt överförbar på den utvärderade patientpopulationen då även patienter med färre antal attacker än de som ingick i ENVISION inkluderades. Sammanfattningsvis anser TLV [-----].

Behandlingsavbrott av annan anledning än menopaus

För [-----]. Eftersom majoriteten av patienterna som behandlas med Givlaari är asymtomatiska, befinner sig dessa patienter i detta hälsotillstånd i ett flertal år men utan att uppbära kostnader för Givlaari, något som TLV inte anser speglar verkligheten. Företaget anser det kliniskt realistiskt för vissa asymtomatiska patienter att förbli attackfria efter en relativt kort period av behandling och hänvisar bland annat till en studie av Poli och medförfattare [14] där 24 patienter ingick. I studien kontrollerades patienter på nivåer av ALA och PBG och utsättning gjordes där nivåerna varit stabila. Behandling sattes ut för tio patienter och den som klarat sig bäst var attackfri 11 månader efter sista injektion. En av tio patienter behövde ytterligare en Givlaari-dos åtta månader efter utsättning. Företaget hänvisar också till deras kliniska expert som hävdar att patienter som svarat på Givlaari och avslutat har varit relativt stabila och inte återvänt till tidigare hälsotillstånd ens upp till ett år efter utsättning.

Givlaari verkar genom RNA-interferens och minskar nivåer av aminolevulinsyrasyntas 1 (ALAS-1). Företaget har inte visat att nivåerna av ALAS-1 är fortsatt låga efter utsättning av Givlaari.

TLV bedömer att studien av Poli och medförfattare [14] inte utgör tillräcklig dokumentation för att hävda en ihållande effekt av Givlaari efter utsättning. I avsaknad av en kontrollerad utsättningsstudie anser TLV att patienter bör antas gå tillbaka till det hälsotillstånd patienter var innan behandling efter en viss tid. Detta med bakgrund av att TLV inte kan anta ihållande effekt av läkemedlet utan evidens för detta.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att fördelningen av patienter i de olika hälsotillstånden vid modellens start bättre speglas av data från Socialstyrelsens patientregister, i stället för den kliniska fas 3-studien ENVISION. Detta framför allt för att bäst spegla en svensk population och andel patienter som har svårast sjukdom (hälsotillstånd svår). Vidare bedömer TLV att sjukdomsprogressionen för jämförelsearmen ska starta från första cykeln i modellen och inte baseras på placeboarmen i ENVISION då även detta inte speglar en svensk population.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter som får bästa underhållande behandling försämras något över tid. TLV antar att det sker en ökning av 0,1 attacker per år över tid baserat på data från Socialstyrelsens patientregister (se Bilaga 2).

Andelen asymtomatiska patienter som fortsätter vara attackfria efter menopaus uppskattade TLV:s expert att 80 procent av kvinnorna kan antas vara asymtomatiska efter menopaus. Studien av Bylesjö et al. [3] visade att 93 procent av kvinnor med manifest sjukdom var attackfria efter menopaus. Uppskattningen från studien är inte helt överförbar på den utvärderade patientpopulationen då även patienter med färre antal attacker än de som ingick i ENVISION inkluderades. I en sammanvägd bedömning anser TLV att det är rimligt att anta att 90 procent fortsätter vara [-----] och att de 10 procent som har fortsatta attacker antas fortsätta att behandlas med Givlaari.

För kvinnor som har attacker bedömer TLV det rimligt att anta en något reducerad attackminskning, för symtomatiskt och återkommande hälsotillstånd, än vad TLV:s expert uppskattar, det vill säga 20 procent helt attackfria och 15 procent reducerade attacker med hälften efter menopaus. För svårt hälsotillstånd antar TLV ingen förbättring baserat på TLV:s experts utlåtande.

TLV bedömer att för patienter som avslutar behandling med Givlaari på grund av biverkningar eller annan anledning än menopaus kan en ihållande verkan inte godtas då det saknas en välkontrollerad utsättningsstudie. TLV bedömer att en återgång till baslinjen efter 12 månader är rimligt att anta då tillbakagången i den hälsoekonomiska modelleringen inte är succesiv.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

För hälsorelaterad livskvalitet utgår företaget från normalpopulationens ålders- och könsspecifika livskvalitetsvikter. Normalpopulationens livskvalitetsvikter hämtades från en studie av Ara and Brazier [15].

I företagets analys antas att varje akut attack är förknippad med en temporär livskvalitetsförlust på [-----]9 som varar i 7,3 dagar [16]. Vid en attack får patienten ofta buksmärter, neurologiska och psykiska symptom, hjärtklappning och högt blodtryck som ger upphov till försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Företaget har hämtat EQ-5D data från en prospektiv studie på naturalförloppet av sjukdomen [16]. EQ-5D-5L data samlades in var sjätte månad och mappades sedan till EQ-5D-3L baserat på metoden ivan Hout och medförfattare [17].

För att spegla att AHP rör sig om ett kroniskt sjukdomstillstånd är de fyra hälsotillstånden i modellen förknippade med långvariga livskvalitetsavdrag som görs mellan varje attacktillfälle genom hela modellens tidshorisont. Vid en attack får patienten ofta buksmärter, neurologiska och psykiska symptom, hjärtklappning och högt blodtryck som ger upphov till försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Företaget har använt sig av en multiplikativ metod för att beräkna livskvalitetsavdrag för kroniska tillstånd hos AHP patienter [18]. De svårare hälsotillstånden är förknippade med ett större livskvalitetsavdrag. Prevalens för kroniska komplikationer i de olika hälsotillstånden presenteras i tabell 6. Livskvalitetsavdrag för kroniska tillstånd förknippade med AHP har inhämtats från litteratur och redovisas i Tabell 9. TLV:s anlitate expert anser att livskvalitetsavdragen verkar rimliga på grund av kroniska symptom, och menar att livskvalitetsavdragen kan anses ännu mer påverkad (det vill säga lägre) hos patienter i de två svåraste hälsotillstånden.

Tabell 9 Långvariga livskvalitetsavdrag per kroniskt hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Livskvalitetsförlust
Asymtomatisk	[-----]
Symtomatisk	[-----]
Återkommande	[-----]
Svår	[-----]

TLV:s bedömning: TLV finner att det är rimligt att utgå från normalpopulationens ålders- och könsspecifika livskvalitetsvikt för att sedan justera för de livskvalitetsförluster som förknippas med AHP-specifika händelser. Varje attack antas medföra en temporär livskvalitetsförlust. Den livskvalitetsförlust som är förknippad med varje attack kommer från studiedata och förefaller rimlig.

Vidare antas att varje hälsotillstånd är förknippat med långvariga livskvalitetsavdrag, det vill säga även mellan varje attacktillfälle, för den andel patienter som har kroniska symtom från AHP. TLV bedömer, med stöd av anlitad expert, att det kan vara rimligt att anta att patienter som har täta återkommande attacker har en försämrad livskvalitet även mellan attacker. Då storleken på dessa kroniska livskvalitetsavdrag har betydelse för resultaten redovisar TLV känslighetsanalyser där livskvalitetsförlusterna varieras.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Givlaari

Företaget ansöker om ett pris per vial (189 mg/ml) på 489 218 kronor (AIP) vilket motsvarar 490 264,25 kronor (AUP). Den rekommenderade dosen Givlaari är 2,5 mg per kg kroppsvikt en gång i månaden, vilket innebär att en vial räcker till en patient som väger upp till 75,6 kg. Väger patienten mindre kasseras resterande innehåll. Det innebär att läkemedelskostnaden per patient ($\leq 75,6$ kg) och år uppgår till cirka 5,9 miljoner kronor. Väger patienten mer än 75,6 kg behövs två vialer vilket innebär att läkemedelskostnaden fördubblas. Företaget har i sitt grundscenario antagit en vial per patient.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar vårdkostnader som uppstår vid en akut attack, vid långvariga komplikationer samt till följd av administrering av Givlaari. Dessa redovisas i tabell 10.

Givlaari administreras som en subkutan injektion. Företaget antar en administreringskostnad motsvarande ett sjuksköterskebesök per administreringstillfälle (en gång i månaden) om 708 kronor [20]. Detta innebär en total kostnad om 4 248 kronor per cykel.

Företaget har gjort en mikrokostnadsanalys över resursutnyttjande och kostnader förknippad med en akut attack som resulterar i sjukhusinläggning i Sverige. Den totala vårdkostnaden per attack har beräknats till 84 557 kronor. Detta inkluderar sjukhusinläggning, omvårdnadsdagar och läkarinsatser per vård dag med priser hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislister 2021 inom verksamhetsområde endokrinologi [20]. Kostnadsposten inkluderar även biverkningar av hemin (såsom huvudvärk, kräkningar, feber, diarré med flera).

Tabell 10 Vårdkostnader vid en akut attack

Vårdkostnadspost	Enhetskostnad	Antal enheter	Kostnad
Sjukhusinläggning, endokrinologi	611,00 kr	1,00	611,00 kr
Sjukhusinläggning, läkarbesök	1 607,00 kr	1,00	1 607,00 kr
Sjukhusvistelse (omvårdnadsdagar)	6 579,00 kr	6,17	40 592,43 kr
Läkarbesök per vård dag	2 143,00 kr	6,17	13 222,31 kr
Biverkningar av hemin	948,67 kr	1,00	948,67 kr
<i>Totala vårdkostnader</i>			
Övriga läkemedelskostnader			
Hemin			[-----]
Opioider			[-----]
Albumin			[-----]
Total kostnad vid akut attack			[-----]

En akut attack antas hanteras på ett sjukhus, ges Normosang (hemin) till en total kostnad om [-----] kronor (3 mg per kg en gång dagligen i fyra dagar). Därtill får patienten 5 mg morfin en gång i timmen i 36 timmar till en total kostnad på [---] kronor samt 250 ml albumin för att minska ödem och för att få normala serumproteinvärden till en total kostnad på [-----] kronor.

Kostnaden som uppkommer vid en akut attack antas vara samma för patienter som står på Givlaari eller bästa understödjande behandling.

Företaget antar att den genomsnittliga vistelsetiden på sjukhus vid en akut attack är 6,17 dagar. Detta har beräknats från ICD-10 data (kod E80.2) då genomsnittslängden var 6,17 dagar. TLV:s anlitade expert bekräftar att detta är ett rimlig antagande.

Därtill innehåller företagets analys av vårdkostnader som uppstår i samband med långvariga komplikationer. Dessa hämtas från litteraturen och kostnader tilldelas sedan den andel av patienterna i respektive hälsotillstånd som antas ha den samsjukligheten, i enlighet med Tabell 11. Samtliga kostnader har inflationsjusterats till 2021 års priser.

Tabell 11 Årliga kostnader vid långvariga komplikationer

Långvarig komplikation	Årlig kostnad	Källa
Smärta		
- Rygg	46 642 kr	Gustavsson et al, 2012 [20].
- Buk	26 217 kr	
- Övre extremiteten	26 217 kr	
- Nedre extremiteten	26 217 kr	
Neurologiska		
- Paralys	85 697 kr	Fineberg et al, 2013 [21].
- Avancerad neuropati	44 909 kr	Gustavsson et al, 2012 [20].

I Tabell 12 redovisas den totala kostnaden för långvariga komplikationer för modellens respektive hälsotillstånd.

Tabell 12 Kostnad per cykel för långvariga komplikationer per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Kostnad
Asymtomatisk	[-----]
Symtomatisk	[-----]
Återkommande	[-----]
Svår	[-----]

Företaget har inkluderat kostnader för biverkningar samt kostnader som uppstår i livets slutskede. Gällande kostnader för biverkningar antar företaget att de som anges i Tabell 7 7 är förknippade med ett läkarbesök i primärvården på 1 737 kronor baserat på Södra sjukvårdsregionens prislista 2021.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Patienter med AHP-relaterad smärta behöver ofta behandlas med opioider vilket leder till en ökad risk för opioidberoende [23]. Företaget har därför antagit en kostnad för opioidberoende i analysen. Kostnaden per år uppskattas till 40 378,90 kronor baserat på en tysk studie från 2019 [24]. Det saknas data över prevalensen av opioidberoende bland patienter med AHP i Sverige. Företaget gör ett antagande om att [--] procent av patienterna i hälsotillståndet återkommande och svår är beroende av opioider.

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader i form av produktionsbortfall som uppkommer vid varje akut attack som en scenarioanalys vid sidan av grundscenariot.

TLV:s diskussion

I företagens grundscenario baseras läkemedelskostnaden per patient för Givlaari på en genomsnittlig vikt från fas 3-studien. Patienter som väger mer än 75,6 kg behöver två vialer. Företaget har upplyst TLV att [--] procent av de europeiska patienterna som inkluderades i ENVISION vägde mer än 75,6 kg. TLV:s expert uppskattar att 20 procent av patienterna behöver två vialer. Detta antagande innebär att läkemedelskostnaden fördubblas för dessa patienter, det vill säga närmare 12 miljoner kronor per år. TLV anser att 20 procent är en realistisk uppskattning av hur många svenska patienter som kan behöva två vialer.

Företaget antar att alla patienter som får attacker läggs in på sjukhus. Resultatet av det primära utfallsmåttet från studien visar att Givlaaris minskade årliga attackfrekvens till viss del består av minskning av de attacker som definieras som besök på akutmottagning något som eventuellt inte ger upphov till sjukhusinläggning. TLV:s expert menar att en del patienter klarar av att behandla en mildare attack i hemmet. Enligt expertens uppskattning läggs 95 procent av de patienter som uppsöker akutmottagning för sin attack i Sverige in på sjukhus.

TLV bedömer att det är osäkert vad den totala kostnaden för en attack är och varierar därmed antagandet i känslighetsanalyser. Vidare är det osäkert hur stor andel av de svenska patienterna som är beroende av opioider och kostnader för dessa i Sverige. TLV:s expert uppskattar att cirka 15 procent av patienterna i de svåraste hälsotillstånden (återkommande och svår) är beroende av opioider.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att 20 procent av patienterna kan antas behöva två vialer vilket innebär en fördubblad läkemedelskostnad för dessa patienter och att 15 procent av patienterna i återkommande och svårt hälsotillstånd är beroende av opioider.

4 Resultat

I företagets grundscenario resulterar behandling med Givlaari i en ökad kostnad på [-----] kronor och en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) på [----] jämfört med bästa understödjande behandling. Enligt företaget grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Givlaari som tillägg till bästa understödjande behandling jämfört med bästa understödjande behandling, för patienter med akut AHP och återkommande attacker till cirka [-----] kronor per vunnet QALY.

Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Givlaari till regionerna.

Enligt TLV:s grundscenario resulterar behandling med Givlaari i en inkrementell kostnad på [-----] kronor utan återbäring och [-----] kronor med återbäring samt en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) om 4,16 jämfört med bästa understödjande behandling. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Givlaari som tillägg till bästa understödjande behandling jämfört med bästa understödjande behandling, för patienter med akut AHP som haft minst två återkommande attacker det senaste halvåret till cirka [-----] kronor per vunnet QALY utan återbäring och till cirka 660 000 kronor med återbäring.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3. TLV:s grundscenario redovisas i avsnitt 4.2.2 och känslighets- och scenarioanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Livstidsperspektiv (60 år)
- Patientkaraktäristika är hämtad från fas 3 studien ENVISION där, genomsnittlig ålder vid behandlingsstart är 41,64 år och genomsnittlig vikt är [----] kg, andelen kvinnor är 85,7 procent.
- Bästa understödjande behandling som inkluderar hemin ges vid en akut attack oavsett behandlingsarm.
- Effekten för Givlaari hämtas från ENVISION för 36 månader och [-----]
- [-----] och för Givlaari-behandlade patienter antas dessa kunna avsluta behandling.
- [-----]
- [-----]
- Varje attack ger upphov till en sjukhusinläggning på i genomsnitt 6,17 dagar
- Livskvalitetsförlust vid varje attack och vid långvariga komplikationer för patienterna
- Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor för Givlaari jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling och med en QALY-vinst på [-----]. Resultatet redovisas tabell 13.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario

	Givlaari	Inget tillägg till bästa understödande behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-administration	[-----]	[-----]	[-----]
-kroniska symtom	[-----]	[-----]	[-----]
-opioidberoende	[-----]	[-----]	[-----]
-kostnader vid livets slutskede	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad attacker	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader, totalt</i>	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY			[-----]

Resultatet i företagets grundscenario påverkas främst av läkemedelskostnaden för Givlaari samt attackkostnader för patienter i hälsotillstånd svår för bästa understödande behandling. Enligt företagets grundscenario härleddes den största delen av hälsovinsten i form av hälsorelaterad livskvalitet som i första hand kopplas till att fler patienter befinner sig i asymtomatiskt hälsotillstånd, det vill säga att fler patienter befinner sig i ett försämrat hälsotillstånd i jämförelsearmen.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras i den hälsoekonomiska modellen. Företagets känslighetsanalyser redovisas i Tabell 14.

Tabell 14 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY	
Företagets grundscenario		[-----]	
Diskontering	3% kostnader, 0 % effekter	[-----]	
	5% kostnader, 5% effekter	[-----]	
	0% kostnader, 0% effekter	[-----]	
Sjukhusinläggningskostnad vid attack baserad på DRG kod (71 499 kr)		[-----]	
10% reduktion av asymtomatiska kvinnor som avslutar behandling		[-----]	
10% reduktion i attackfrekvens post-menopaus hälsotillstånd		[-----]	
[-----]		[-----]	
Ålder vid behandlingsstart: 37 år		[-----]	
Anhörigas livskvalitet inkluderas		[-----]	
Indirekta kostnader inkluderas		[-----]	

Företaget har även inkluderat ett tornadodiagram för att visa vilka parametrar som har störst påverkan för resultatet, se figur 5.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Tornadodiagram över parametrar som har störst påverkan för resultatet

Enligt företaget är följande parametrar de enskilt viktigaste (drivande) för resultatet; diskonteringsräntan, genomsnittsålder för menopaus, kostnad förknippad med varje attack, attackfrekvensen (antal attacker i hälsotillståndet svår).

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Antaganden i TLV:s grundscenario som skiljer sig från företagets grundscenario är följande:

- Hälsostadiernas distribution baslinjen hämtas från Socialstyrelsen ICD-10.
- TLV antar att sjukdomsprogression baserat på Socialstyrelsens patientregister börjar från modellens start.
- Sjukdomsprogressionstakt för patienter som endast får bästa understödande behandling antas vara 0,1 attacker/år (baserat på Socialstyrelsens patientregisterdata).
- Attackreduktion i jämförelsearmen efter menopaus baseras på TLV:s experts utlåtande men TLV har justerat och antar en något lägre attackfrekvensminskning än vad TLV:s expert uppskattar.
- Andel asymtomatiska kvinnor som antas förbli attackfria efter menopaus antas vara 90 procent.
- Patienter som hoppar av behandling återgår till attackfrekvens i baslinjen efter 12 månader.

- Opioidberoende i hälsotillstånd återkommande och svår baseras på TLV:s experts uppskattning om 15 procent.
- Antal patienter över 75,6 kg antas vara 20 procent och baseras på ENVISION (Europeisk population) samt TLV:s experts uppskattning.
- Företaget har gett ett bud om återbäring och en prisreduktion om [-----] procent på AUP.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

Resultatet av TLV:s grundscenari redovisas i 15 och tabell 16.

Tabell 15 Resultat i TLV:s grundscenari (utan sidoöverenskommelse)

	Givlaari	Inget tillägg till bästa understödjande behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-administration	[-----]	[-----]	[-----]
-kroniska symtom	[-----]	[-----]	[-----]
-opioidberoende	[-----]	[-----]	[-----]
-kostnader vid livets slutskede	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad attacker	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader, totalt</i>	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY			[-----]

Tabell 16 Resultat i TLV:s grundscenari (med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse)

	Givlaari	Inget tillägg till bästa understödjande behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-administration	[-----]	[-----]	[-----]
-kroniska symtom	[-----]	[-----]	[-----]
-opioidberoende	[-----]	[-----]	[-----]
-kostnader vid livets slutskede	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad attacker	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader, totalt</i>	[-----]	[-----]	2 745 275kr
Levnadsår (LY)	23,63	23,63	0
QALYs	13,28	9,12	4,16
Kostnad per vunnet QALY			660 379 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultaten från TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 17.

Tabell 17 TLV:s känslighetsanalyser (med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse)

Känslighetsanalyser		+/- Δ Kostnader	+/- Δ QALYs	Kostnad/ QALY
Tidshorisont	20 år	[-----]	[-----]	2 022 452 kr
	30 år	[-----]	[-----]	1 217 118 kr
Ålder vid behandlingsstart (41,64 år)	37 år	[-----]	[-----]	1 053 546 kr
	44 år	[-----]	[-----]	394 991 kr
Sjukdomsprogression jämförelsearm (0,1 AAR ökning/år)	0,4 AAR	[-----]	[-----]	Dominant
	0 AAR	[-----]	[-----]	1 398 697 kr
Genomsnittsålder menopaus (51 år)	47	[-----]	[-----]	36 875 kr
	54	[-----]	[-----]	1 151 622 kr
Procent av asymtomatiska kvinnor vid menopaus som förblir asymtomatiska (90%)	70%	[-----]	[-----]	902 368 kr
	50%	[-----]	[-----]	1 217 619 kr
Andel patienter som behöver två vialer (20%)	0%	[-----]	[-----]	Dominant
	10%	[-----]	[-----]	327 743 kr
	30%	[-----]	[-----]	993 016 kr
Livskvalitetsavdrag per akut attack	+20%	[-----]	[-----]	722 994 kr
	-20%	[-----]	[-----]	582 178 kr
Livskvalitetsavdrag kroniskt tillstånd	+20%	[-----]	[-----]	891 784 kr
	-20%	[-----]	[-----]	566 196 kr
	+50%	[-----]	[-----]	1 136 821 kr
	-50%	[-----]	[-----]	465 471 kr
Kostnad sjukhusvårdad per attack (84 556 kr)	+ 20%	[-----]	[-----]	36 458 kr
	- 20%	[-----]	[-----]	1 284 300 kr
Tid tillbaka till baslinje efter behandlingsavhopp (12 mån)	6 mån	[-----]	[-----]	1 041 179 kr
	24 mån	[-----]	[-----]	371 080 kr
Diskonteringsränta	0% (kostnader)	[-----]	[-----]	Dominant
	0% (effekter)	[-----]	[-----]	410 008 kr
Indirekta kostnader inkluderas		[-----]	[-----]	160 479 kr
Anhörigas livskvalitet inkluderas		[-----]	[-----]	489 445 kr

Resultaten i TLV:s känslighetsanalyser visar att, utöver läkemedelskostnad för Givlaari, att kostnaden för en attack och genomsnittsålder för menopaus har störst betydelse för resultatet. Ytterligare parametrar som har stor betydelse för resultaten är sjukdomsprogression i jämförelsearmen, hur stor andel av patienterna som behöver två vialer och andelen patienter som är asymtomatiska vid menopaus fortsätter vara livet ut samt tidshorisonten.

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV finner att företagets antaganden i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med hög osäkerhet.

TLV har justerat för flera osäkra parametrar i sitt grundscenario för att den hälsoekonomiska analysen bättre ska spegla en svensk AHP population. Därmed har många av justeringarna baserats på data från Socialstyrelsens patientregister. Efter dessa justeringar har osäkerheten i resultaten minskat. Det var framför allt andelen av patienter som hamnar i hälsotillstånd svår som var överskattat i företagets analys jämfört med vad data från patientregistret.

TLV bedömer att det fortfarande råder hög osäkerhet i antagandet i flera av variabler som modellen bygger på. Antaganden kring menopaus (genomsnittsålder för menopaus och vad som händer med kvinnors attackfrekvens efter menopaus) har stor påverkan på resultaten. TLV har justerat antaganden av attackfrekvens efter menopaus i företagets grundscenario för att

minska osäkerheterna. Det föreligger fortfarande osäkerheter kring hur attackfrekvensen minskar samt hur många patienter som är asymtomatiska som kommer att avsluta behandling med Givlaari vid menopaus.

De livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska modellen har stor påverkan på resultatet. Varje attack är förknippad med en temporär livskvalitetsförlust och för patienter i de svåraste hälsotillstånden. Varje hälsotillstånd är även förknippad med en livskvalitetsförlust för kroniska symptom och de svåraste hälsotillstånden har högst prevalens av samsjuklighet och påföljande livskvalitetsavdrag. Andelen patienter som befinner sig i de svåraste hälsotillstånden är högre jämfört med de patienter som behandlas med Givlaari. Den största livskvalitetsförlusten sker för dessa patienter jämfört med patienter som behandlas med Givlaari där en högre andel befinner sig i det asymtomatiska hälsotillståndet. TLV justerar livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser och ser att det är främst *andel* patienter som befinner sig i de olika hälsotillstånden som driver mer än själva livskvalitetsförlusten.

Behandlingseffekten av Givlaari upp till sex månader är väl etablerad och visar att en stor andel av patienterna snabbt blir attackfria, även från de svåraste hälsotillstånden. I hälsotillstånd asymtomatisk genereras inga kostnader för attacker samt att livskvaliteten för dessa patienter är högre. Efter sex månader saknas placebokontrollerade data. Det råder därmed en osäkerhet om den relativa effektskillnaden efter sex månader. Om den relativa effektskillnaden har överskattats skulle detta leda till högre attackkostnader och högre livskvalitetsbortfall för de som behandlas med Givlaari än vad som har demonstrerats i modellen och kostnad per vunnet QALY skulle vara underskattat.

4.3 Budgetpåverkan

I tabell 18 presenteras totala läkemedelskostnader som uppstår vid behandling med Givlaari, med företagets uppskattning av antal patienter. Företaget uppskattar att [---] patienter behandlas med Givlaari till en kostnad om cirka [-----] kronor år 2026 som fullskaleförsäljning. Kostnaderna i tabell 18 inkluderar antagandet att 20 procent av patienterna får två vialer per dosering.

Tabell 18 Totala läkemedelskostnader (AUP) per år med Givlaari

År	Antal patienter	Totala läkemedelskostnader (AUP)
[-----]	[--]	[-----]
[-----]	[--]	[-----]
[-----]	[--]	[-----]
[-----]	[--]	[-----]
[-----]	[--]	[-----]

TLV diskussion

Företaget uppskattar att cirka [---] patienter är aktuella för behandling med Givlaari i Sverige inom subventionsbegränsningen vid fullskaleförsäljning.

Enligt företaget står idag [---] patienter på Givlaari i Sverige inom ett ”compassionate use” program. Företaget uppskattar att ytterligare [---] nya patienter per år kommer få Givlaari.

TLV ser i Socialstyrelsens patientregister att det kan vara ett större antal patienter än företaget anger som har haft fyra eller fler attacker senaste året. För patienter med diagnoskoderna patienter E80.2A, E80.2B och E80.2D var det år 2020 20 patienter som hade fyra attacker för första gången. Därmed är företagets uppgifter något osäkra. TLV avser följa upp antal patienter över tid som behandlas med Givlaari.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattade fullskaliga försäljning kan vara underskattad och avser därför att följa upp antalet patienter som kommer att behandlas med Givlaari. Behandling med Givlaari utgör en ny marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter med Givlaari jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling till cirka [-----] kronor.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Givlaari till 660 000 kronor jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Företagets erbjudande om återbäring innebär att kostnaden för användning för att behandla med Givlaari kommer att minska. TLV bedömer att kostnaden för användning är rimlig med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

TLV har utfört känslighetsanalyser som visar att de parametrar som främst påverkar resultatet, utöver läkemedelskostnad för Givlaari, är kostnaden för en attack och genomsnittsålder för menopaus har störst betydelse för resultatet. Ytterligare parametrar som har stor betydelse för resultaten är sjukdomsprogression i jämförelsearmen, hur stor andel av patienterna som behöver två vialer och andelen patienter som är asymtomatiska vid menopaus fortsätter vara livet ut samt tidshorizonten.

TLV identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. TLV har justerat för flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen vilket minskar dessa osäkerheter. Säkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är trots justeringar i TLV:s grundscenario fortfarande hög. För att säkerställa att kostnaden för behandling med Givlaari förblir rimlig kommer TLV att följa upp användningen i svensk klinisk praxis.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien har utvärderat och rekommenderar behandling med givosiran (Givlaari) år 2021 [2]. Givlaari rekommenderas endast för patienter med minst fyra attacker eller fler inom tolv månader. Rekommendationen gäller endast under förutsättning att företaget tillhandahåller läkemedlet till avtalat rabatterat pris. I Norge ledde utvärderingen samma år till att subvention inte beviljades för Givlaari [25].

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 19 Priser och subventionsbegränsning i andra länder

[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 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.

7 Sammanvägning

Akut hepatisk porfyri (AHP) är ett samlingsnamn för sällsynta ärftliga metabola sjukdomar som drabbar leverns hemsyntes och orsakar akuta smärtsamma attacker. Det vanligaste symtomet vid en attack är akuta buksmärtor som utan behandling kan pågå alltifrån något dygn till en eller ett par veckor. Andra förekommande symtom är muskelsmärtor och störd salt- och vätskebalans.

Den utvärderade patientgruppen innefattar patienter med bekräftad AHP-diagnos, tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter. TLV bedömer att den utvärderade patientgruppen har en svår sjukdom med återkommande attacker. TLV bedömer att svårighetsgraden för denna patientgrupp är hög.

Det finns idag inga andra läkemedel med motsvarande indikation utan dagens behandlingsrekommendationer är i huvudsak inriktade på symtomlindring av akuta attacker. TLV bedömer därför att inget tillägg till bästa understödjande behandling (som inkluderar hemin vid attack) är relevant jämförelsealternativ.

Kliniska studier visar att behandling med givosiran i tillägg till bästa understödjande behandling leder till en statistiskt signifikant relativ sänkning av den årliga attackfrekvensen jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling under den sex månader långa placebo-kontrollerade studieperioden. Behandlingsresultatet med givosiran bibehålls i åtminstone tre år med fortsatt behandling. Mot bakgrund av detta, bedömer TLV att behandling med givosiran har bättre effekt jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling avseende årlig attackfrekvens. Vidare bedömer TLV att den relativa effekten efter sex månader är förknippad med osäkerheter eftersom det saknas placebokontrollerade data bortom denna tidpunkt.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell som jämför kostnader och effekter av Givlaari som tillägg till bästa understödjande behandling med inget tillägg till bästa understödjande behandling för patienter med akut hepatisk porfyri (AHP) med återkommande attacker.

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter med Givlaari jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling till cirka [-----] kronor.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Givlaari till 660 000 kronor jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Givlaari till regionerna.

TLV har utfört känslighetsanalyser som visar att de parametrar som främst påverkar resultatet, utöver läkemedelskostnad för Givlaari, är kostnaden för en attack och genomsnittsålder för menopaus. Ytterligare parametrar som har stor betydelse för resultaten är sjukdomsprogression i jämförelsearmen, hur stor andel av patienterna som behöver två vialer och andelen patienter som är asymtomatiska vid menopaus fortsätter vara livet ut samt tidshorisonten.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för *patienter med bekräftad AHP-diagnos och tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter*. TLV finner dock skäl att i stället begränsa subventionen till den population som ingår i den hälsoekonomiska analysen och som därmed har utvärderats. TLV bedömer att den utvärderade patientgruppen har en svår sjukdom med återkommande attacker. TLV anser att dessa patienter, med stöd av TLV:s kliniska expert, har minst fyra attacker senaste tolv månaderna. Begränsningen innebär att Givlaari endast ska förskrivas till patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning de senaste 12 månaderna innan insättning av läkemedlet.

Företagets erbjudande om återbäring innebär att kostnaden för användning för att behandla med Givlaari kommer att minska. TLV bedömer att kostnaden för användning avseende den begränsade patientpopulation är rimlig med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

TLV identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. TLV har justerat för flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen vilket minskar dessa osäkerheter. Säkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är trots justeringar i TLV:s grundscenario fortfarande hög. För att säkerställa att kostnaden för behandling med Givlaari förblir rimlig kommer TLV att följa upp användningen i svensk klinisk praxis.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning senaste 12 månaderna. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, (22-05), *Akut intermittent porfyri*, Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/akut-intermittent-porfyri/>
- [2] C. Andersson, E. Innala, T. Bäckström, "Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden," *J Intern Med*, vol. 254, pp. 176-183, 2003.
- [3] I. Bylesjö, A. Wikberg, C. Andersson, "Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study," *Scand J Clin Invest*, vol. 69, pp. 612-618, 2009.
- [4] E. S. P. Harper, "Lovande resultat för ny behandling mot akut porfyri," *Läkartidningen*, vol, 15, 2019.
- [5] NICE, "Givosiran for treating acute hepatic porphyria Recommendation". Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/chapter/1-Recommendations>
- [6] E. Pischik and R. Kauppinen, "An update of clinical management of acute intermittent porphyria," *Appl Clin Genet*, vol, 8, pp, 201-14, 2015.
- [7] M. Balwani, E. Sardh, P. Ventura, P. A. Peiro, D. C. Rees, U. Stolzel, *et al.*, "Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria," *N Engl J Med*, vol, 382, pp, 2289-2301, Jun 11 2020.
- [8] Alnylam, "Data on file ENVISION trial," 2021.
- [9] EMA, "Assessment report Givlaari," https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf, 2020.
- [10] Statistikmyndigheten SCB. "Life table by sex and age," http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/en/ssd/START_BE_BE0101_BE0101/LivslangdEttariga/table/tableViewLayout1/, 2020.
- [11] C. M. Baravelli, A. K. Aarsand, S. Sandberg, M. C. Tollanes. "Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, pp. 56, 2020.
- [12] R. A. Neeleman, M. Wagenmakers, R. H. Koole-Lesuis, *et al.*, "Medical and financial burden of acute intermittent porphyria," *J Inherit Metab Dis*. vol. 41, pp. 809-817, 2014.
- [13] I. Rahman, A. Akesson, A. Wolk. "Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure," *Menopause*, vol. 22, pp. 12-16, 2015.
- [14] A. Poli, C. Schmitt, B. Moulouel, *et al.* "Givosiran in acute intermittent porphyria: A personalized medicine approach," *Mol Genet Metab.*, vol. 135, pp. 206-214, 2022.
- [15] R. Ara, J. E. Brazier. "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol 13, pp. 509-518, 2010.
- [16] L. Gouya, P. Ventura, M. Balwani, D. M. Bissell, D. C. Rees, U. Stolzel, *et al.*, "EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks," *Hepatology*, vol. 71, pp. 1546-1558, 2020.
- [17] M. F. J. B. van Hout, Y. S. Feng, T. Kohlmann, J. Busschbach, D. Golicki, *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health*, vol. 15, pp. 708-15, 2012.
- [18] R. Ara, J. Brazier, "Estimating health state utility values for comorbidities," *Pharmacoeconomics*, vol 35, pp. 89-94, 2017.
- [19] J. Brazier, R. Ara, I. Azzabi, *et al.*, "Identification, review, and use of health state utilities in cost-effectiveness models: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force report", *Value Health*, vol 22. Pp. 267-275, 2019.
- [20] Södra Regionsvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2021", 2021.
- [21] A. Gustavsson, J. Björkman, C. Ljungcrantz, *et al.*, "Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain--register data of 840,000 Swedish patients", *Eur J Pain*, vol 16, pp. 289-299, 2012.

- [22] N. A. Fineberg, P. M. Haddad, L. Carpenter, *et al.*, “The size, burden and cost of disorders of the brain in the UK”, *J Psychopharmacol*, vol. 27, pp. 761-770, 2013.
- [23] H. Naik, M. Stoecker, S. C. Sanderson, *et al.*, “Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study”, *Mol Genet Metab*, vol. 119, pp. 278-283, 2016.
- [24] J. Reimer, T. Vogelmann, D. Trumper, N. Scherbaum, “Opioid use disorder in Germany: healthcare costs of patients in opioid maintenance treatment”, *Subst Abuse Treat Prev Policy*, vol. 14, pp. 57, 2019.
- [25] Statens Legemiddelverk. ”Givosiran nye metoder” Available: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/metodevurderingsrapporter-g>

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 – Analys av data hämtade från Socialstyrelsens patientregister

TLV har inhämtat data från Socialstyrelsens patientregister för att undersöka attackfrekvens för svenska patienter. Patientregistret innehåller data från slutenvård och öppen specialistvård. Täckningsgraden för diagnoskoder är god. Patientpopulationen var patienter som registrerats med någon ICD-kod E80.2, inklusive undergrupper som huvud- eller bidiagnos. Merparten av patienter har diagnoskoden E80.2 registrerad utan undergrupp. Bland de individer som har undergrupp registrerad är E80.2A störst.

Företaget anger att ICD-kod E80.2 är för ospecifik och även inkluderar patienter med andra diagnoser. Vidare anser företaget att patienter med ICD-koderna E80.2A (akut intermitterande porfyri), E80.2B (hereditär koproporfyri) och E80.2D (porphyria variegata) mer precist ringar in patienter aktuella för behandling med Givlaari.

TLV har, i likhet med företagens förslag, i denna analys definierat en attack som en registrerad ICD-10 diagnoskod inom E80.2A, E80.2B eller E80.2D. För att en diagnoskod ska registreras behöver patienten söka läkarvård inom slutenvården eller den specialiserade öppenvården. Detta ger en uppskattning av den sanna attackfrekvensen då attacker som inte genererar ett sjukhusbesök inte kommer att registreras. För att utvärdera en representativ population som kan komma att använda Givlaari sätts ett kriterium att startår är det år som en individ första gången har minst fyra attacker. För en individ med år utan registrering mellan två olika år med registrerat vårdtillfälle med någon av de ICD-koder ovan görs en imputation där antalet attacker är noll under åren utan registrerad diagnoskod. Efter sista året med registrerad diagnoskod censureras individen och ingår inte längre i beräkningarna. Data från åren 2006–2019 inkluderas i analysen.

Antalet attacker, baserat på antal vårdtillfällen, är en kontinuerlig variabel men görs om till en kategorisk variabel med indelningen [-----]. Därefter beräknas proportionen av populationen som är i respektive grupp för varje år. Se figur 1 nedan för andelen patienter i respektive hälsotillstånd.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 1. [-----].