TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning av Idefirix (imlifidas)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Utvärderad indikation

- Klarspråkad indikation: Idefirix ska användas för att bryta ner antikroppar hos vuxna patienter som ska genomgå en njurtransplantation och som har antikroppar mot en tillgänglig avliden donators HLA. Idefirix ska endast användas till patienter som har antikroppar riktade mot en så stor andel av potentiella donatorers HLA att en transplantation vore osannolik om inte antikropparna först bryts ner.

Skrivning enligt produktresumén: Idefirix är avsett för desensitisering av högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donator. Användning av Idefirix bör förbehållas patienter som sannolikt inte kommer att transplanteras inom gällande system för allokering av njurar, inklusive prioriteringsprogram för högsensitiserade patienter.

Datum för beslut av underlag: 2021-01-27

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Kristine Lukins (hälsoekonom) och Sofia Palmquist (jurist)

Klinisk expert: Carin Wallquist, överläkare i internmedicin och njurmedicin vid Skånes universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Hansa Biopharma AB

Diarienummer: 3221/2019

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 regionerna 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

- Vissa patienter som ska genomgå njurtransplantation har utvecklat antikroppar mot andra individers HLA (humant leukocytantigen). Sådana antikroppar kan leda till avstötning av organet och förhindrar transplantation. En del patienter har antikroppar mot HLA från en så stor andel av befolkningen att det är osannolikt att hitta en lämplig donator. Dessa patienter är ”högsensitiserade”.
- Idefirix (imlifidas) är ett enzym avsett att bryta ner HLA-antikroppar (desensitisering) hos högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donators HLA. Användning av Idefirix bör förbehållas patienter som sannolikt inte kommer att transplanteras inom gällande system för allokering av njurar.
- Idefirix ges inom ett dygn före planerad njurtransplantation och möjliggör därmed transplantation trots ett positivt korstest mot donatorns HLA.
- Relevant jämförelsealternativ är standardbehandling, vilken består av dialys.
- Effekten av Idefirix har studerats i fyra öppna, okontrollerade fas II-studier. Totalt behandlades 54 patienter med Idefirix. TLV bedömer att behandling med Idefirix är effektivt i att sänka nivån av donatorspecifika HLA-antikroppar till en nivå som möjliggör transplantation.
- Den kliniskt mest relevanta effekten är långtidsöverlevnad och funktion av den transplanterade njuren. Dessa är förknippade med osäkerhet på grund av ett litet dataunderlag och kort uppföljning.
- Idefirix säljs i två förpackningar. Den ena förpackningen består av två vialer som innehåller 11 mg av den verksamma substansen imlifidas vardera och kostar 3 119 606 kronor (AUP). Den andra förpackningen består av en vial som innehåller 11 mg imlifidas och kostar 1 560 337 kronor (AUP). Den genomsnittliga totala kostnaden för Idefirix per patient uppgår till 3 432 000 kronor.
- TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket stor, främst kring mortaliteten för patienter inom indikationen för Idefirix som behandlas med dialys.
- TLV väljer att presentera två scenarioanalyser baserat på två olika källor för mortalitet. TLV bedömer att mortaliteten troligen ligger någonstans emellan dessa två scenarier. I scenario 1 uppgår kostnaden per vunnen QALY till cirka 460 000 medan scenario 2 indikerar att Idefirix är kostnadsbesparande med cirka 170 000 kronor.
- TLV:s känslighetsanalyser för scenario 1 indikerar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan ligga mellan 180 000–610 000 kronor. TLV:s känslighetsanalyser för scenario 2 indikerar att behandling med Idefirix kan variera mellan att vara kostnadsbesparande med 1 000 000 kronor till en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 140 000 kronor.
- TLV bedömer att resultatet är behäftat med mycket hög osäkerhet.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag Idefirix 1

2.1 Donatorspecifika antikroppar vid kronisk njursjukdom stadium 5 1
2.2 Läkemedlet 2
2.3 Behandling 3
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 5

3 Hälsoekonomi Idefirix 15

3.1 Effektmått 16
3.2 Kostnader och resursutnyttjande 20

4 Resultat 25

4.1 Företagets grundscenario 25
4.2 TLV:s scenarioanalyser 26
4.3 Budgetpåverkan 30
4.4 Samlad bedömning av resultaten 31

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder 32

6 Referenser 33

Bilagor 35

Bilaga 1 - Doseringar immundämpande läkemedel 35

1 Bakgrund

NT-rådet publicerade en tidig bedömningsrapport om Idefirix (imlifidas) 30 oktober 2019 och beslutade om nationellt ordnat införande 14 november 2019 [1]. TLV fick det hälsoekonomiska underlaget från företaget 15 juni 2020. Idefirix fick ett villkorat marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen den 26 augusti 2020 (se vidare under avsnitt 2.2). Den 28 oktober 2020 publicerade NT-rådet en rekommendation att avvakta med att införa Idefirix tills NT-rådet har utfört den pågående bedömningen av behandlingens värde [1].

2 Medicinskt underlag Idefirix

2.1 Donatorspecifika antikroppar vid kronisk njursjukdom stadium 5

Kronisk njursjukdom innebär att njurarna har en nedsatt förmåga att filtrera vätska. Sjukdomen delas in i fem svårighetsgrader, som definieras utifrån hur stor volym blod njurarna kan filtrera per minut[1]. Många patienter med den svåraste graden av kronisk njursvikt, grad 5, behöver behandlas med njurersättande behandling. Denna består av antingen dialys eller njurtransplantation. Kronisk njursjukdom förekommer i alla åldrar men incidensen ökar med stigande ålder. När patienterna behöver njurersättande behandling är transplantation vanligast för patienter under 75 år medan det för äldre är vanligast med dialys. De vanligaste medicinska orsakerna till en njurtransplantation är glomerunefrit (inflammation i njuren), diabetes, högt blodtryck och ärftliga njursjukdomar [2].

I vissa fall har patienten som ska transplanteras antikroppar mot andra individers så kallade humana leukocytantigen (HLA), ett protein som finns på nästan alla celler i kroppen. Om antikropparna binder till donatorns HLA när en njure transplanteras aktiveras immunförsvaret vilket orsakar en avstötningsreaktion. Denna kan vara av olika allvarlighetsgrad och kan i värsta fall leda till att det transplanterade organet slutar fungera. Sådana här donatorspecifika antikroppar (DSA) kan ha uppstått om patienten har kommit i kontakt med celler från en annan person med liknande HLA tidigare, till exempel genom en blodtransfusion, en tidigare transplantation eller graviditet. I dagsläget är rekommendationen i gällande riktlinjer, exempelvis från Region Stockholm, att undvika transplantation vid förekomst av DSA [3].

Patienter som är aktuella för transplantation screenas därför för förekomst av HLA-antikroppar. Screeningen sker mot en standardiserad panel av HLA från olika individer som ska vara representativ för de olika typer av HLA som finns i befolkningen. Alternativt används en datorbaserad metod som ska motsvara att testa patientens antikroppar mot en panel av befolkningens HLA. Utifrån detta kan man prognosticera hur sannolikt det är att hitta en donator som patientens immunförsvar inte kommer att reagera mot. Detta anges i värdet ”Panel Reactive Antibodies”, PRA, respektive beräknat PRA, cPRA, för den datorbaserade metoden [4]. Uppemot en tredjedel av alla transplantationspatienter har antikroppar mot något av proverna i panelen, vilket benämns att de är ”sensitiserade”.

Patienter som har antikroppar mot en stor andel av befolkningen är högsensitiserade. Definitionen av högsensitiserad varierar. Enligt European Medicines Agencys (EMA:s) definition är en patient som har antikroppar mot över 80 procent av alla potentiella donatorer (PRA >80 procent) högsensitiserad, medan patienter som har antikroppar mot över 95 procent av alla donatorer enligt EMA:s definition är ”mycket högsensitiserade” [5]. För att öka chansen för transplantation för dessa patienter finns olika program där flera länder samarbetar för att identifiera par av patienter och donatorer som har en acceptabel nivå av DSA. Detta sker i Sverige framför allt genom nätverket ”Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program” (STAMP) som omfattar Sverige, Norge, Danmark, Finland, Island och Estland [6]. Patienter som har en så komplex nivå av DSA att subtypning av HLA krävs är inte aktuella för STAMP

[1]Njurens filtrationsförmåga mäts genom estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR. Vid grad 5 är eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2.

eftersom denna subtypning endast utförs lokalt på varje transplantationscenter. För dessa patienter finns ”Local Acceptable Mismatch Program” (LAMP) som ett alternativ till STAMP.

Det finns olika typer av antikroppar (kallas även immunoglobuliner, Ig) som benämns med olika bokstäver, till exempel IgG och IgM. I den vetenskapliga litteraturen nämns att IgG troligen är den typ av antikroppar som har avgörande betydelse för avstötning av organ. Men det är inte uteslutet att även andra typer av antikroppar kan ha betydelse i vissa fall [7].

Antal patienter

I Sverige genomfördes 435 njurtransplantationer 2018. Idefirix ska dock endast användas när en lämplig donator inte går att hitta inom ramen för de ordinarie programmen för att identifiera lämpliga donatorer. Detta inkluderar enligt företaget STAMP och LAMP-programmen. Enligt företaget väntade omkring 43 patienter på transplantation inom STAMP-programmet 2019, varav […] procent skulle uppfylla Idefirix indikation. Detta betyder att omkring […] patienter på väntelistan för närvarande skulle vara aktuella för behandling med Idefirix. TLV:s kliniska expert uppger att omkring 2-3 patienter per år kommer behandlas med Idefirix i Skåne, som är ett av fyra transplantationscenter i Sverige, när väntelistan är avverkad. Baserat på detta bedömer TLV att omkring 8-12 patienter per år skulle kunna vara aktuella för behandling i Sverige när väntelistan är avverkad.

2.2 Läkemedlet

Idefirix innehåller den verksamma substansen imlifidas och fick ett villkorat godkännande av Europeiska kommissionen den 26 augusti 2020 [5]. Idefirix har särläkemedelsstatus inom EU.

Villkoret innebär att företaget ska redovisa resultat från en deskriptiv långtidsuppföljning av effekten av Idefirix hos högsensitiserade vuxna mottagare av njurtransplantationer med ett positivt korstest mot en avliden donator avseende överlevnad av det transplanterade organet senast december 2023.

Företaget ska även redovisa resultatet av en kontrollerad öppen studie på Idefirix hos samma patientgrupp avseende andelen transplanterade organ som överlevt 1 år efter transplantation senast december 2023, samt resultaten av en prospektiv 5-årsuppföljning av organöverlevnaden senast december 2030.

2.2.1 Indikation

Idefirix är avsett för desensitisering av högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donator. Användning av Idefirix bör förbehållas patienter som sannolikt inte kommer att transplanteras inom gällande system för allokering av njurar, inklusive prioriteringsprogram för högsensitiserade patienter.

Detta innebär enligt TLV:s kliniska expert att patienterna har antikroppar mot >98 procent av alla möjliga donatorer.

2.2.2 Verkningsmekanism

Imlifidas bryter ner antikroppar av typen IgG hos patienter som ska genomgå en njurtransplantation. På så sätt kan njuren transplanteras, trots att patienten har höga nivåer av DSA som annars skulle leda till att njuren stöts bort.

2.2.3 Dosering/administrering

Nedanstående text är hämtad i sin helhet från produktresumén för Idefirix.

Behandling ska ordineras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet både av handläggning av immunsuppressiv behandling och av omhändertagande av sensitiserade njurtransplantationspatienter. Imlifidas får endast användas på sjukhus.

Den rekommenderade dosen är 0,25 mg/kg kroppsvikt hos patienten administrerat som en enkeldos, helst inom 24 timmar före transplantationen. En dos räcker för konvertering av korstest hos de flesta patienter, men en andra dos kan om så krävs administreras inom 24 timmar efter den första dosen.

Efter behandling med imlifidas ska konvertering från positivt till negativt korstest bekräftas före transplantationen.

Premedicinering med kortikosteroider och antihistaminer ska ges för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner i enlighet med transplantationsklinikens rutiner. Eftersom luftvägsinfektioner är de vanligaste infektionerna hos patienter med hypogammaglobulinemi ska profylax med orala antibiotika med ett spektrum som täcker luftvägspatogener läggas till standardbehandlingen i 4 veckor.

Patienter som behandlas med imlifidas ska dessutom få sedvanlig induktionsbehandling med T-cellsdepleterande läkemedel med eller utan tillägg av B-cellsdepleterande läkemedel (se avsnitt 5.1), dvs. imlifidas eliminerar inte behovet av sedvanlig immunsuppressiv behandling i enlighet med klinikens rutiner.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

TLV har inte identifierat några nationella riktlinjer för behandling av patienter som genomgår en njurtransplantation.

Texten i nedanstående avsnitt är om inte annat anges hämtad i sin helhet från regionala riktlinjer för njurtransplantation från Västra Götalandsregionen (VGR) [8] (gäller hela avsnitt 2.3.1). Texten är ett utdrag ur behandlingsrekommendationerna av det som är relevant för detta ärende.

Utredning inför transplantation

Enligt riktlinjerna från VGR bör en noggrann utredning göras för att utvärdera om patienten är lämplig för att genomgå en njurtransplantation. Dels på grund av att både själva ingreppet och den efterföljande immunhämmande behandlingen är riskfyllda, dels på grund av den begränsade tillgången på organ. Bakomliggande sjukdom är en av de faktorer som bör utredas, då den kan påverka funktionen även av den transplanterade njuren [8].

Förekomst av akuta, recidiverande eller kroniska infektioner innebär betydande risker vid en transplantation och efterföljande livslång immunhämning. Pågående infektioner skall uteslutas, särskilt i urinvägar och luftvägar. Flera kroniska sjukdomar, såsom HIV och tuberkulos är generellt kontraindikationer mot transplantation. Även biologisk ålder bör beaktas. För patienter över 70 år bör mycket höga krav ställas på hälsotillståndet för att en njurtransplantation ska vara aktuell [8]. TLV:s kliniska expert tillägger att varje patient bedöms individuellt avseende biologisk ålder och dennes förutsättningar att tolerera operation och efterföljande immunosupressiv behandling.

Matchning donator och patient

Med ”matchning” menas att man väljer donator och mottagare med hänsyn till ett antal faktorer som kan påverka resultatet av transplantationen. Följande donator- och mottagarfaktorer beaktas främst vid matchningen: Blodgrupp, korstest, HLA-match, förekomst av HLA-antikroppar, utbytesregler inom Skandinavien (Scandiatransplant), ålder, tid på väntelistan, förekomst av hepatitsmitta, övriga prioriteringar [8].

Patienter med HLA-antikroppar

Patienter med preformerade antikroppar mot främmande HLA utgör en särskild riskgrupp. Förutom att förekomsten av HLA-antikroppar begränsar urvalet av donatorer, medför det också enligt behandlingsriktlinjerna en sämre överlevnad av transplantat även från korstest-negativa donatorer. Alla potentiella mottagare av transplantat undersöks med avseende på förekomst av HLA-antikroppar [8].

Om patienten har antikroppar mot så stor andel av befolkningen att en transplantation är osannolik finns i första hand STAMP-programmet och i andra hand LAMP-programmet för att identifiera möjliga par av donator och patient. För att vara aktuell för STAMP- programmet ska patienten ha ett så kallat ”transplantability score” (TS) under 2 procent [6]. TS är en utökning av PRA-värdet, som förutom förekomst av DSA även tar hänsyn till förekomst av antikroppar mot blodgrupp (A eller B). En TS <2 procent betyder att under två procent av alla möjliga donatorer skulle vara aktuella för patienten. För att vara aktuell för STAMP-programmet ska patienten även ha stått på väntelista för transplantation under minst ett år [8].

Behandling före, under och efter transplantation

Patienten bör om möjligt vaccineras mot en rad potentiella infektioner, exempelvis pneumokocker, hepatit B, vattkoppor och mässling inför transplantation [8].

Inför och efter transplantation behandlas patienterna med en immunhämmande kombination av läkemedel. Dessa består av steroider, mycofenolatmofetil och takrolimus samt induktionsbehandling som bedöms individuellt. För högriskpatienter och patienter med HLA-antikroppar anpassas doseringsschemat (dos och intervall) av dessa läkemedel. När mer än tre månader gått efter transplantation bedöms varje patient individuellt, beroende på rejektions-, infektions- och biverkningsprofil. På sikt bör en reduktion av immunhämningen eftersträvas genom dosreduktioner. Patienterna får även förebyggande behandling mot CMV och bakteriella infektioner [8].

Vid akut avstötning

Diagnostik bör alltid göras via biopsi om möjligt. Graden av avstötningsreaktion graderas enligt Banff-skalan[2]. Vid mildare former av avstötning ges metylprednisolon i tre dagar. Basal prednisolondos höjs. Till steroidfria patienter ges peroral steroidkur. Individuell bedömning av eventuellt fortsatt steroidbehov. Optimera övrig immunosuppression [8].

Vid steroidresistent eller svårare avstötning (Banff II-III) övervägs behandling med antilymfocytantikroppar (ATG) och/eller byte från cyklosporin till takrolimus. Vid svår klinisk bild med misstanke om antikroppsmedierad avstötning ges förutom steroiderna (och ev. ATG) plasmaferes, intravenöst immunglobulin och eventuellt rituximab [8].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att dialys är relevant jämförelsealternativ. Företagets motivering till detta är att patientgruppen består av personer som behöver njurersättande behandling och att Idefirix indikation endast omfattar patienter där det är osannolikt att hitta en njure som går att transplantera med dagens befintliga program för njurtransplantationer.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att majoriteten av patienterna som kommer att behandlas med Idefirix annars skulle behandlas med dialys. Detta stöds av TLV:s kliniska expert som uppger att det är osannolikt att hitta en lämplig donator för individer inom denna patientgrupp.

[2] En internationellt erkänd skala för att gradera avstötning av njurtransplantat, formulerad av the Banff Classification of Allograft Pathology [9] C. Roufosse, N. Simmonds, M. Clahsen-van Groningen, M. Haas, K. J. Henriksen, C. Horsfield*, et al.*, "A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology," *Transplantation,* vol. 102, pp. 1795-1814, Nov 2018.

TLV:s expert uppger även att det inte finns någon motsvarande behandling för att reducera mängden donatorspecifika antikroppar hos patienter innan transplantation som är aktuell för denna patientgrupp. De andra metoder för desensitisering (baserade på immunoadsorption av antikroppar) som förekommer är enligt TLV:s kliniska expert endast aktuella om patienten har ett fåtal DSA, 1–2 stycken, och i låga nivåer. De patienter som omfattas av Idefirix indikation har däremot antikroppar mot en mycket hög andel av de HLA som finns i populationen (>98-99 procent av alla individer).

De patienter som får behandling med Idefirix får denna med syftet att genomgå en transplantation. Denna transplantation medför kostnader, risker för biverkningar och behandling med bland annat immunhämmande läkemedel. Eftersom patienter i jämförelsealternativet får dialys och inte genomgår transplantation bör även kostnader och biverkningar på grund av denna behandling ingå i jämförelsen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med Idefirix samt efterföljande transplantation och behandling i samband med denna bör jämföras med standardbehandling, vilken för närvarande består av dialys.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Uppgifterna i stycke 2.4.1 är hämtade från European Medicines Agencys utvärderingsrapport (EPAR) om inget annat anges [5].

Den kliniska effekten av imlifidas har studerats i två fas I och fyra fas II-studier. Fas I-studierna utvärderade säkerhet av imlifidas i friska försökspersoner.

De viktigaste delarna av metod och resultat från fas II-studierna redovisas nedan.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella fas II-studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
13-HMedIdeS-02 (S02) Lorant et al (2018) [10]	Öppen okontrollerad fas II studie för att jämföra olika dosers effekt i att minska mängden DSA. 64 dagar	En eller två doser av: • 0,12 mg/kg • 0,25 mg/kg imlifidas	Sensitiserade patienter med CKD5 på väntlista för transplantation i Sverige N=8	Hos 3 av 4 patienter som fick minst 0,25 mg/kg imlifidas reducerades HLA-antikroppar till under gränsvärdet för transplantation.
13-HMedIdeS-03 (S03) Jordan et al (2017) [11]	Öppen okontrollerad fas II studie. 6 månader, transplantation ingick i protokollet.	En dos av: • 0,25 mg/kg • 0,5 mg/kg imlifidas	Sensitiserade patienter med CKD5 på väntelista för transplantation i Sverige. N= 10	Hos samtliga patienter reducerades HLA-antikroppar till en nivå där transplantation bedömdes vara möjlig.
14-HMedIdeS-04 (S04) Jordan et al (2017) [11]	Öppen okontrollerad fas I/II studie, ett center. Patienterna följdes i 6 månader.	En dos av 0,24 mg/kg imlifidas	Högsensitiserade patienter med CKD5 på väntelista för transplantation i USA. N=17	16/17 (84 %) patienter hade ett negativt DSA-prov inom ett dygn efter behandling med imlifidas, dessa transplanterades.
15-HMedIdeS-06 (S06) Opublicerad	Öppen okontrollerad fas II studie. Patienterna följdes i 6 månader.	0,25 mg/kg imlifidas, dosen upprepas vid behov.	Patienter på väntlista för transplantation där det är osannolikt att hitta en passande	17/19 (89,7 %) hade ett negativt korstest inom ett dygn efter behandling med imlifidas.

			donator p g a förekomst av DSA. Utförd i Sverige, Frankrike och USA. N=19	18/19 patienter transplanterades.

CKD5= kronisk njursjukdom stadie 5. DSA= Donatorspecifika antikroppar.

Metod

I studie S02, S03, S04 och S06 var det primära målet att utvärdera effekten av imlifidas i att sänka nivån av HLA-antikroppar till nivåer som möjliggör transplantation [5]. Hur detta definierades och med vilken metod förekomsten av HLA-antikroppar mättes skiljde sig åt mellan studierna. I de studier där transplantation var en del av protokollet (studierna S03, S04 och S06) inkluderades att ett så kallat ”korstest”, där patientens antikroppar mot den tilltänkta donatorns HLA mäts, skulle vara negativt efter behandling med imlifidas [5]. Ett korstest kan bestå av en eller flera olika analyser som mäter antingen om antikropparna binder till donatorns T- eller B-celler, eller om de kan aktivera cytotoxicitet, det vill säga att immunförsvaret aktiveras och dödar cellerna som antikropparna bundit till (detta tyder på höga nivåer av antikroppar). Det finns ingen internationellt vedertagen standard för vilken eller vilka analyser som ska ingå i ett korstest, men varje land har en nationell standard och denna har följts i studierna på imlifidas.

Gemensamma inklusionskriterier var vuxna patienter (minst 18 år) med kronisk njursjukdom stadie 5 som stod på väntelista för transplantation. I Sverige skulle de inkluderade patienterna ha stått på väntelista för transplantation i över ett år. Inklusionskriterier för förekomst av HLA-antikroppar varierade mellan studierna enligt Tabell 2.

Tabell 2 *Inklusionskriterier förekomst av HLA-antikroppar*

Studie	S02	S03	S04	S06
HLA-antikroppar (mätt mot panel)	≥1*	≥1*	cPRA ≥50 %	PRA ≥80 % i Sverige, ≥1 i övriga länder**.
Donatorspecifika HLA-antikroppar (mätt mot tilltänkt donator).	-	-	ja	ja

**) Minst en HLA-antikropp med Mean Fluorescent Intensity (MFI) >3000 mätt med så kallad Single Antigen Beads-analys (SAB-HLA). **) I samtliga länder skulle patienten ha en mycket låg sannolikhet att transplanteras på grund av förekomst av HLA-antikroppar mot en stor andel av panelen.*

I studierna S03, S04 och S06 skulle en lämplig donator, med undantag för korsreaktivitet avseende HLA-antikroppar, vara identifierad. Ett gemensamt sekundärt utfallsmått i dessa studier var funktionen hos den transplanterade njuren sex månader efter transplantation [5].

S02 och S03 – dosresponsstudier

Båda dessa studier var doseskaleringsstudier där det primära syftet var att utvärdera vilken dos av imlifidas som behövs för att sänka nivån av HLA-IgG-antikroppar tillräckligt för att möjliggöra transplantation. Det primära effektivitetsmåttet inkluderade att reducera nivån av HLA-IgG-antikroppar till under gränsvärdet för transplantation inom 24 timmar (definierat som 90:e percentilen av MFI <1100 i SAB-HLA-test).

I studie S02 behandlades patienter med antingen två doser av 0,12 mg/kg imlifidas, en dos av 0,25 mg/kg eller två doser med 0,25 mg/kg imlifidas. Protokollet tillät även att testa doserna 0,5 mg/kg och 1 mg/kg, men detta gjordes inte.

En av patienterna som skulle ha fått en dos av 0,25 mg/kg fick en immunologisk reaktion vid infusionen, varpå infusionen avbröts. Denna patient exkluderades i resultaten från studien.

I studie S03 administrerades en dos av antingen 0,25 mg/kg eller 0,5 mg/kg. Två högre doser var möjliga att testa men detta utnyttjades inte. Det fanns inget strikt kriterium för vid vilken nivå av HLA-antikroppar som en transplantation ansågs vara genomförbar, utan en samlad bedömning gjordes i varje enskilt fall utifrån nivå av antikroppar, tid som organet varit utanför kroppen, etcetera, enligt klinikens ordinarie rutiner.

S04 och S06 – effektstudier
S04 är en stödjande studie medan S06 är huvudstudien för att studera effekt av imlifidas.

Studie S04 är en explorativ, okontrollerad studie för att undersöka säkerhet och tolerabilitet, samt förmåga av imlifidas att förebygga avstötning av njurtransplantat. Det primära utfallsmåttet var effektivitet i att eliminera DSA hos sensitiserade patienter (cPRA > 50 procent). Sekundära utfallsmått var bland annat att utvärdera om imlifidas kan förebygga eller minska förekomsten av akut antikroppsmedierade avstötningsreaktioner.

Deltagarna fick en dos med 0,24 mg/kg imlifidas 4-6 timmar innan transplantation.

I studie S06 var det primära utfallsmåttet förmågan av imlifidas att resultera i ett negativt korstest inom 24 timmar. Studien genomfördes i Sverige, Frankrike och USA. Sekundära utfallsmått inkluderade förekomst av DSA upp till 180 dagar efter behandling med imlifidas.

Deltagarna behandlades med en dos med 0,25 mg/kg imlifidas. Om korstestet inte var negativt efter den första dosen imlifidas kunde en andra dos administreras inom två dagar från den första dosen.

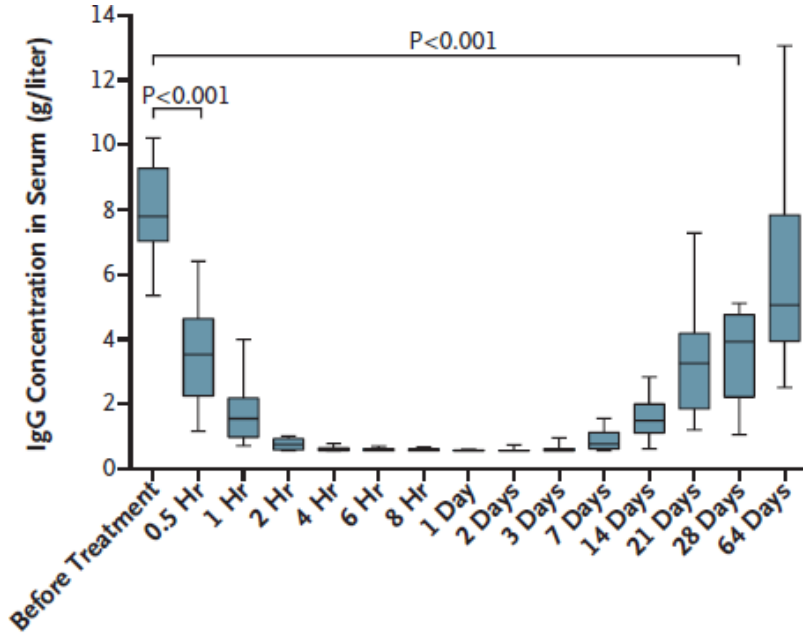
I båda studierna fick patienterna utöver behandling med imlifidas även behandling med immundämpande läkemedel enligt klinikens ordinarie rutiner samt förebyggande behandling med antibiotika för att förebygga infektioner på grund av de låga IgG-nivåerna.

Resultat

Studie S02 och S03
Åtta patienter behandlades med imlifidas i studie S02, varav tre patienter fick en dos av 0,25 mg/kg och två patienter fick två doser med 0,25 mg/kg imlifidas. För en av de tre patienterna som skulle ha fått 0,25 mg/kg avbröts infusionen på grund av en oönskad reaktion. Tre av de fyra patienterna som fullbordade en eller två doser av 0,25 mg/kg imlifidas nådde det primära utfallsmåttet att reducera nivån av HLA-IgG-antikroppar till under gränsvärdet för transplantation inom 24 timmar.

Transplantation var inte en del av protokollet men för en av patienterna blev en lämplig njure tillgänglig 17 timmar efter den andra dosen av imlifidas, varpå denne transplanterades.

Fem patienter i vardera dos-grupp inkluderades i studie S03 (0,25 mg/kg respektive 0,5 mg/kg imlifidas). Mängden donatorspecifika HLA-antikroppar sjönk snabbt, inom en timme, och var fortsatt låga de första 24 timmarna efter behandling med imlifidas för samtliga patienter (i genomsnitt över 99 procents reducering i båda grupperna efter 24 timmar).



Figur 1. Serum-nivåer av IgG i 10 patienter vid olika tidpunkter efter behandling med imlifidas. Patienterna är en sammanställning av patienter i studie S04 [11].

Alla tio patienter i studie S03 bedömdes vara lämpliga för transplantation efter behandling med antingen 0,25 mg/kg eller 0,5 mg/kg imlifidas, det vill säga cPRA bedömdes vara acceptabel samt att korstestet mot den tilltänkta donatorns HLA var negativt. Samtliga patienter fortsatte också till transplantation.

Baserat på resultaten från studie S02 och S03 beslöts att använda dosen 0,25 mg/kg imlifidas, med möjlighet att ge en andra dos om 0,25 mg/kg om den första inte räckte, i studierna S04 och S06.

Studie S04 och S06

För alla utom en av de 17 patienter som inkluderades i studie S04 (84 %) var nivån av samtliga DSA under gränsvärdet sex timmar efter infusionen av imlifidas (primärt utfallsmått). Samtliga patienter genomgick transplantation. För en av patienterna inträffade en akut avstötning som enligt EPAR bedömdes vara medierad av IgM-antikroppar.

Nitton patienter inkluderades i studie S06, varav 16 fullföljde studien. Arton patienter infunderades med den avsedda dosen imlifidas, medan infusionen för en deltagare avbröts på grund av en oönskad reaktion. Tre patienter fick två doser av imlifidas. Sjutton patienter (89,5 procent) uppnådde det primära utfallsmåttet att ha ett negativt korstest mot donatorns HLA inom 24 timmar efter behandling med imlifidas. En patient låg strax över tröskelvärdet och bedömdes trots detta i en samlad bedömning vara aktuell för transplantation. Samtliga 18 patienter som fick den avsedda dosen imlifidas transplanterades därmed.

Sammanlagda resultat för hela studieprogrammet

Totalt behandlades 54 patienter med imlifidas i studie S02, S03, S04 och S06. För två av de 54 patienterna (3,7 procent) avbröts infusionen av imlifidas på grund av en oönskad reaktion. Sammanlagt behandlades 50 patienter med 0,24 till 0,5 mg/kg imlifidas.

Sammantaget transplanterades 46 patienter: 45 patienter från studie S03, S04 och S06 där transplantation var en del av protokollet, samt en patient i studie S02 där en lämplig donator blev tillgänglig inom ett dygn efter behandlingen med imlifidas. Dessa patienter inkluderades i en poolad analys av resultaten. Baslinjekarakteristika för dessa patienter redovisas i Tabell 3.

Tabell 3. Baslinjekarakteristika för transplanterade patienter

Parameter	Värde
Ålder (%)	
<35	28
35-64	68
>64	4
Andel kvinnor (%)	46
Antal tidigare transplantationer (%)	
0	31
1	48
2	17
3	4
Total tid på dialys (år, median)	4,9
Levande donator (n, %)	7, 15
Andel med diabetes (%)	17
cPRA (median)	98,4

Av de 46 patienterna bedömde EMA att 38 uppfyllde den indikation som imlifidas har, det vill säga att de hade höga nivåer av panel-reaktiva HLA-antikroppar, samt förekomst av DSA (detta var inte ett inklusionskriterium för studie S02 och S03). Av dessa hade 35 patienter ett positivt korstest före transplantation, varav 34 (97 %) var korstest-negativa efter behandling med imlifidas. Av samtliga som transplanterades var 43/46 (93 procent) DSA-positiva före behandling med imlifidas, och 38/43 (88 procent) var DSA-negativa 24 timmar efter behandling med imlifidas.

Funktion och överlevnad av den transplanterade njuren

Samtliga 46 transplanterade patienter levde sex månader efter transplantation. Under de första sex månaderna förlorade tre av de 46 transplanterade njurarna sin funktion. En njure stöttes bort direkt under själva transplantationen, en hyperakut avstötning som i efterhand bedömdes vara medierad av HLA-specifika IgM-antikroppar, som imlifidas inte bryter ner.

Två njurar började aldrig fungera fullt ut och dialysbehandling var nödvändig även efter transplantation. Tecken på avstötning visade sig under den första månaden och patienterna fick behandling för detta. I båda fallen konstaterades att njuren saknade funktion efter omkring tre månader. Båda patienterna hade komplexa bakomliggande sjukdomshistorier och orsaken till att njuren slutade fungera blev inte helt klarlagd.

Data för njurfunktion sex månader efter transplantationen finns för 42 av patienterna. Bland dessa motsvarade filtreringshastigheten mild njursjukdom eller en frisk person för 36 procent av patienterna (≥60 mL/min/1,73 m^2), moderat njursjukdom (30-59 ml/min/1,73 m^2) för 55 procent av patienterna och avancerad sjukdom för 9 procent av patienterna (CKD stadie 4-5, <30 mL/min/1.73 m^2).

Studie S14 är en prospektiv långtidsuppföljning (5 år) av de patienter som genomgått transplantation i ovanstående studier. Studien är pågående. Det primära målet med studien är att utvärdera njurtransplantatets överlevnad över tid, och sekundärt utfallsmått är njurfunktion. Studien initierades i samband med att ovanstående studier avslutades och därför saknas flera tidiga datapunkter från de tidigare studierna. Vid den tidpunkt som data sammanställdes i EPAR (30 september 2019) hade 29 av patienterna som genomgått transplantation blivit listade i studie S14. Elva patienter hade inte inkluderats i studien, sex på grund av att de tackat nej och fem för att de inte gått att nå. Utöver detta tillhandahöll företaget information om dödsfall och förlust av transplantatet som inträffat utanför studie S14 som de kände till.

Tre dödsfall rapporterades, alla i perioden 7-12 månader efter transplantation. Dessa bedömdes inte vara relaterade till behandlingen med imlifidas eller till njurfunktion.

Tre förluster av njurtransplantatet har rapporterats i relation till studie S14, alla 2-3 år efter transplantationen. Förlusterna var enligt företaget inte kopplade till behandlingen med imlifidas, då de i två fall berodde på att patienterna inte följde den ordinerade immunhämmande behandlingen, och i ett fall var orsakad av en försenad och utdragen förlust av funktionen i den transplanterade njuren.

Antikroppsmedierad avstötning

En tredjedel av de transplanterade patienterna (15/46) upplevde minst en episod av antikroppsmedierad avstötning (AMR), inklusive de tre patienter där njuren aldrig började fungera som nämnts ovan. AMR var enligt CHMP (EMA:s enhet för utredningar av godkännande av nya läkemedel) mer frekvent i subgruppen patienter som överensstämmer med indikationen för imlifidas (definierad som cPRA>95 procent, avliden donator samt positivt korstest). I denna subgrupp upplevde 7/25 patienter (28 procent) minst en kliniskt märkbar AMR-episod, och 3/25 (12 procent) hade en subklinisk AMR-episod som upptäcktes via biopsi, sammanlagt hade 40 procent någon form av AMR. Motsvarande siffror i den icke högsensitiserade gruppen var 4/21 (19 procent) med klinisk AMR och ingen med subklinisk AMR. Enligt företaget behandlades episoderna med AMR med immunhämmande läkemedel enligt standardprotokoll och funktionen kunde upprätthållas för 12 av de 15 patienterna. Inga episoder av AMR har rapporterats när mer än ett år gått sedan transplantationen, enligt EPAR.

CHMP:s bedömning

CHMP bedömer att det faktum att inga fler förluster av njurtransplantat sågs inom 1-2 år efter transplantation, förutom de inledande tre förlusterna, är lovande, men att underlaget är för litet för att säga något om långtidsöverlevnaden av den transplanterade njuren. Idefirix fick därför ett villkorat godkännande där företaget har åtagit sig att inkomma med mer data på långtidsöverlevnaden och funktionen av den transplanterade njuren. Det faktum att studierna är okontrollerade försvårar en jämförelse av njurfunktion och överlevnad jämfört med transplantationspatienter i stort. CHMP konstaterar att förekomst av donatorspecifika antikroppar försämrar prognosen för organöverlevnad både på lång och kort sikt.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

En tredjedel av patienterna upplevde en eller flera episoder av antikroppsmedierad avstötning under det första året efter transplantation. Dessa behandlades med immunhämmande läkemedel. En njure stöttes av i en IgM-medierad avstötning.

Förutom detta var de vanligast förekommande biverkningarna i studierna infektioner (16,7 procent), inklusive lunginflammation (5,6 procent), urinvägsinfektion (5,6 procent) och sepsis (3,7 procent). Andra förekommande biverkningar var infusionsrelaterade reaktioner (3,7 procent), försämrade levervärden (alanin-aminotransferas 3,7 procent och aspartat-aminotransferas 3,7 procent), myalgi (muskelsmärta, 3,7 procent) och huvudvärk (3,7 procent).

Biverkningar enligt produktresumén

Produktresumén nämner att genomförda vaccinationer tillfälligt ger ett försämrat skydd i upp till fyra veckor efter behandling med imlifidas. Bland läkemedelsinteraktioner nämns att antikroppsbaserade läkemedel såsom intravenöst immunoglobulin (IvIg) kommer att brytas ner av imlifidas, samt att IvIg kan innehålla antikroppar som i sin tur neutraliserar imlifidas. Behandling med IvIg bör därför inte ges fyra veckor innan eller mindre än 12 timmar efter behandling med imlifidas.

TLV:s diskussion

Behandling med imlifidas i de doser som rekommenderas i produktresumén har i de allra flesta fall resulterat i att tillräckligt låga nivåer av DSA för att möjliggöra transplantation uppnåtts. Undantaget är ett fåtal patienter där infusionen fick avbrytas på grund av oönskade reaktioner på själva infusionen.

Det vetenskapliga underlaget består av en sammanvägning av flera studier och har inkluderat ett litet antal patienter. Endast ett fåtal patienter från studierna har följts upp mer än ett år efter transplantation, och flera patienter saknas i långtidsuppföljningen, vilket minskar tillförlitligheten till data på njurens funktion och överlevnad över tid. Protokollen inklusive inklusionskriterier och utfallsmått skiljer sig åt mellan studierna, vilket bidrar till osäkerhet.

Det är allmänt vedertaget inom det kliniska fältet att förekomst av DSA leder till sämre överlevnad av det transplanterade organet både på kort och lång sikt . Enligt studierna återkommer DSA i tidigare nivåer inom ett par veckor efter behandling med imlifidas (se Figur 1). Det är oklart hur detta påverkar njurens funktion och överlevnad på lång sikt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att imlifidas är effektivt för att sänka nivåerna av donatorspecifika antikroppar till tröskelvärdena för transplantation för patienter inom indikationen för Idefirix. TLV bedömer dock att de kliniskt mest relevanta utfallsmåtten är den transplanterade njurens funktion och överlevnad över tid. Det är beskrivet i litteraturen att båda dessa faktorer påverkas negativt av förekomst av donatorspecifika antikroppar. Baserat på det inkomna underlaget är det osäkert hur långtidsöverlevnaden och funktionen av den transplanterade njuren ser ut över tid.

2.4.2 Övriga studier

Långtidsöverlevnad av den transplanterade njuren

För att prognostisera årlig överlevnad av organet i den hälsoekonomiska analysen använder företaget en publicerad prediktionsmodell kallad iBox. Denna prognosticerar långtidsöverlevnad av transplanterade njurar utifrån en rad parametrar som är kända vid transplantationen eller inom det första året efter den. Modellen bygger på prospektivt rekryterade vuxna patienter uppdelade på en undersökningspopulation omfattande 4 000 patienter som genomgått transplantation i Frankrike mellan åren 2005–2013, samt två valideringspopulationer, en i Europa och en i Nordamerika.

Prediktionsmodellen utvärderade 77 olika parametrar för att prognosticera organöverlevnad i en multivariat analys, bland annat patientens och donatorns ålder och hälsostatus, den transplanterade njurens funktion och immunologiska faktorer såsom förekomst av donatorspecifika antikroppar. Biopsier av det transplanterade organet genomfördes när det var motiverat utifrån klinikens ordinarie rutiner. En första biopsi gjordes oftast under det första året efter transplantation och denna användes för prediktionen. Mediantiden för uppföljning var 7,56 år och 715 av patienterna var högsensitiserade.

Åtta parametrar som prognostiserar transplantatets långsiktiga överlevnad identifierades. Dessa utgjordes av olika mått på funktion alternativt skador på den transplanterade njuren, exempelvis filtrationsvolym per minut (eGFR) och tecken på mikrocirkulatorisk inflammation, samt mängd donatorspecifika anti-HLA-antikroppar (mean fluorescence intensity).

Författarna till den vetenskapliga artikeln där prediktionsmodellen iBox beskrivs har publicerat en webbaserad tjänst som företaget har använt för att prognostisera organöverlevnad för patienterna som ingick i studierna på imlifidas. Data från […] patienter från studieprogrammet användes för att förutsäga transplantatens genomsnittliga överlevnad. Av dessa hade […] patienter ([…] procent) ett cPRA >80 procent. Enligt prognosen skulle […] procent av de transplanterade njurarna fortfarande vara funktionella efter tio år. Modellen prognosticerade även årliga sannolikheter för transplantatöverlevnad upp till tio år (se avsnitt 3.1.1).

Mortalitet för transplanterade respektive dialyspatienter

För att beräkna mortaliteten för dialyspatienter respektive för patienter som genomgått transplantation har företaget använt sig av en publicerad vetenskaplig artikel av Boenink et al [12]. Studien bygger på ett europeiskt register som European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) tillhandahåller och som samlar data från olika nationella och regionala register i 12 länder i Europa, däribland Sverige. Studiepopulationen består av 280 000 patienter som var minst 20 år gamla och påbörjade njurersättande behandling (dialys eller transplantation) mellan 2002-2015. Patienter som genomgick en tredje njurtransplantation censurerades vid den tidpunkten. Den rapporterar både total dödlighet och överdödlighet för patientgruppen relativt den generella populationen, uppdelat på bland annat olika åldersspann och olika tidsperioder (kalenderår). I åldersspannet 45–59 år var mortaliteten 10,9 procent för patienter i dialys och 1,4 procent för patienter som transplanterats.

TLV har i sin utredning även identifierat studien Manook et al [13], som utvärderar mortalitet hos högsensitiserade patienter som transplanterats och en ”matchad” patientpopulation som stod kvar på dialys. Studien inkluderade patienter i Storbritannien som var uppsatta på väntelista för njurtransplantation eller som listades 2007-2013, med uppföljningsdata till 31 december 2014. ”Behandlingsarmen” bestod av 213 sensitiserade patienter som fick ett transplantat från en levande donator med ett positivt korstest. För den matchade kontrollpopulationen gjordes ett urval av 852 patienter med liknande karakteristika men som inte genomgick transplantation, utifrån att hade samma genomsnittliga ålder, tid i njurersättande behandling, grad av sensitisering, samt förekomst av typ 2-diabetes, vilket är en riskfaktor som medför ökad mortalitet. Grunddata för de matchade kontrollpatienter som ingick i studien Manook et al redovisas i Tabell 4.

Tabell 4. Baslinjekarateristika dialyspatienter i Manook et al [13]

Parameter	Värde
Ålder (år)	46
cRF* procent (median)	91
cRF >80 procent (%)	70
Andel kvinnor (%)	66
Antal tidigare transplantationer (%)	
0	48
1-2	50
3	2
Diabetes primär orsak till dialys (%)	4
Total tid på dialys (år, median)	8,0

cRF, calculated reaction frequency (motsvarar cPRA, TLV:s anm.)

I denna studie var överlevnaden för patienter som endast fått dialys 91 procent efter fem år (baserat på 67 patienter) och 88,5 procent efter sju år (baserat på 15 patienter). Den senare siffran motsvarar en genomsnittlig årlig mortalitet på 1,74 procent och ligger i linje med den som noteras efter fem år. Överlevnaden skiljde sig inte statistiskt signifikant åt för dialyspatienter och de som fick transplantation. Mortaliteten skiljde sig inte heller åt mellan de som var högsensitiserade (cRF >85 procent) och hela den sensitiserade populationen. En anledning till att så få patienter hade en lång uppföljningstid var att patienterna censurerades, det vill säga togs bort från studien, om de genomgick en transplantation vid ett senare tillfälle.

TLV:s diskussion

Långtidsöverlevnad av den transplanterade njuren

Den publicerade prediktionsmodellen som företaget använder tar hänsyn till förekomst och koncentration av donatorspecifika HLA-antikroppar, samt njurens funktion sex månader efter transplantation, vilket åtminstone delvis fångar det faktum att den förväntade organöverlevnaden är sämre vid förekomst av donatorspecifika HLA-antikroppar än om mottagaren inte har dessa. TLV bedömer att detta gör prediktionsmodellen relativt trovärdig.

Företaget har dock använt ett patientunderlag som input för prognosen som inkluderar en bredare patientpopulation än vad indikationen för Idefirix omfattar. Cirka […] procent av patienterna som användes var högsensitiserade. Vidare baseras prognosen från iBox endast på data från […] patienter som behandlats med imlifidas. Det framgår inte om dessa organ kom från levande eller döda donatorer, ålder på donator och patient med flera faktorer som kan påverka organöverlevnaden. Med tanke på det stora antal faktorer som kan påverka organöverlevnaden, bedömer TLV att patientunderlaget är för litet för att kunna uttala sig med säkerhet om den genomsnittliga organöverlevnaden för patientgruppen inom indikationen för Idefirix, samt att det även kan finnas andra faktorer som prediktionsmodellen inte tar hänsyn till. Det fåtal studier som gjorts av transplantationer på högsensitiserade patienter ger dock visst stöd till att den prognosticerade organöverlevnaden inte är helt orimlig [13, 14].

Mortalitet för transplanterade respektive dialyspatienter

Studien Boenink et al beskriver både den totala mortaliteten och överdödligheten på grund av njursjukdom för samtliga patienter som behandlas med dialys eller transplantation [12]. Av Boenink et al och andra källor framgår att mortaliteten är betydligt högre för äldre patienter som står på dialys, än för yngre patienter [12, 15]. TLV bedömer i likhet med företaget att det är rimligt att ta hänsyn till att mortaliteten är lägre bland yngre patienter, då patienter som är aktuella för behandling med Idefirix i genomsnitt är yngre än genomsnittet för dialyspatienter.

Eftersom studien Boenink et al beskriver samtliga patienter i dialysbehandling tar den inte hänsyn till att den högsensitiserade patientgruppen som är aktuell för behandling med Idefirix kan skilja sig från dialyspatienter i stort avseende andra faktorer än ålder. Enligt TLV:s kliniska expert påverkas mortaliteten bland annat av vilken bakomliggande sjukdom patienten har, samt ökar ju längre patienterna behandlats med dialys. Patienterna behöver även vara relativt friska och ha en viss förväntad livslängd för att bli uppsatta på väntelista för transplantation, vilket betyder att de svårast sjuka patienterna i gruppen som behandlas med dialys som helhet inte är aktuella för behandling med Idefirix. I det avseendet beskriver studien av Manook et al mortaliteten hos en mer relevant grupp av dialyspatienter; sensitiserade patienter som är aktuella för transplantation [13]. Att mortaliteten är betydligt lägre i Manook et al (1,74 procent årligen jämfört med 10,9 procent i det aktuella åldersspannet i Boenink et al) skulle förutom att det kan bero på att patienterna har andra bakomliggande sjukdomar än dialyspatienter i stort och att patienterna behöver vara relativt friska för att bli uppsatta på väntelista för transplantation, även kunna bero på att dialysvården är bättre i Storbritannien än genomsnittet i de länder som inkluderades i studien av Boenink et al. Studien av Manook et al är dock även den osäker avseende hur relevant den är för patienter inom Idefirix indikation, då patienterna hade genomgått något färre tidigare njurtransplantationer i genomsnitt, och endast en liten andel av patienterna hade diabetes, jämfört med de patienter som ingick i studierna på imlifidas. Båda dessa faktorer kan bidra till att studien av Manook et al underskattar mortaliteten i den aktuella patientgruppen. Uppföljningstiden i Manook et al var även relativt kort, endast ett fåtal patienter hade en uppföljningstid på 5-7 år. TLV:s kliniska expert framhåller att resultaten av denna studie är osäker och att mortaliteten för högsensitiserade patienter enligt hennes kliniska erfarenhet stämmer bättre överens med den som rapporteras i studien av Boenink et al. Detta då högsensitiserade patienter generellt behandlats med njurersättande behandling (dialys och tidigare transplantationer) under lång tid, vilket leder till ett ökat biologiskt åldrande. Å andra sidan förbättras överlevnaden för dialyspatienter generellt över tid [2], vilket gör att alla historiska data riskerar att överskatta mortaliteten jämfört med aktuell klinisk vardag.

Även för patienter som genomgår transplantation är mortaliteten för den aktuella patientgruppen osäker. TLV bedömer dock att denna osäkerhet är mindre än för patienter som behandlas med dialys. Detta framför allt för att överdödligheten är betydligt lägre för patienter som genomgår transplantation. Det råder konsensus i fältet att transplantation generellt leder till en bättre överlevnad jämfört med dialysbehandling, bland annat på grund av att dialys leder till

en ökad risk för hjärt- kärlhändelser [16]. Att denna skillnad inte var statistiskt signifikant i studien av Manook et al bedömer TLV mest troligt beror på att det var ett litet patientunderlag och kort uppföljningstid i denna studie. TLV:s kliniska expert belyser även att patienter i Storbritannien som transplanteras trots att de är högsensitiserade behandlas med ett tungt program av bland annat immunhämmande läkemedel som inte används i Sverige på grund av allvarliga biverkningar, vilket skulle kunna leda till en högre mortalitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets analys kan ha överskattat transplantatets överlevnad, eftersom det är osäkert om dataunderlaget är representativt för den mycket högsensitiserade patientgrupp som omfattas av indikationen för Idefirix.

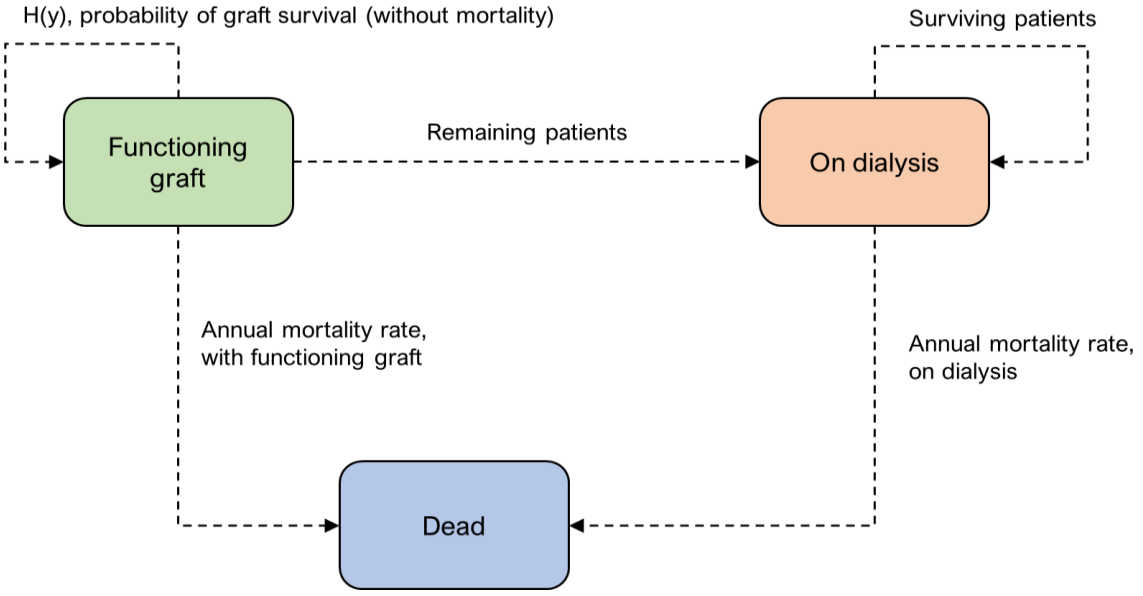
TLV bedömer att mortaliteten för den aktuella patientgruppen under behandling med dialys är mycket osäker. Studien av Boenink et al är inte helt representativ för gruppen högsensitiserade patienter som är aktuella för transplantation då den redovisar mortalitet för hela patientpopulationen som genomgår transplantation respektive behandlas med dialys, oavsett orsak. Mortaliteten kan påverkas av faktorer såsom bakomliggande sjukdom och tid i dialysbehandling, och patientsammansättningen skulle därför kunna vara annorlunda för patientgruppen inom indikationen för Idefirix. TLV bedömer med stöd av studien Manook et al att mortaliteten under de första fem till tio åren efter att patienterna blir uppsatta på väntelista för transplantation troligtvis är lägre för patientgruppen som är aktuell för behandling med Idefirix, än för motsvarande patienter i samma ålder som behandlas med dialys i stort. Detta är den tidsperiod som är mest relevant för denna utvärdering, då tidshorisonten i den hälsoekonomiska analysen är tio år. TLV bedömer att det även finns stora osäkerheter i hur representativ studien av Manook et al är, framför allt på grund av ett litet patientantal och kort uppföljningstid. Sammantaget bedömer TLV att mortaliteten för dialyspatienter inom indikationen för Idefirix i svensk klinisk vardag är mycket osäker, men troligen ligger mellan 1,7 och 11 procent.

3 Hälsoekonomi Idefirix

Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Idefirix mot behandling med dialys för den patientgrupp som för närvarande har godkänd indikation, det vill säga högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donator.

Företagets hälsoekonomiska modell bygger på årliga cykler fram till tidshorisontens slut, 10 år. Vid varje cykel avläser modellen hur stor andel av patienterna som har en fungerande transplanterad njure, får behandling med dialys eller har avlidit. Det är modellens tre hälsotillstånd, se Figur 2.

Figur 2. Hälsotillstånd och övergångar i den hälsoekonomiska modellen



Data för njurfunktion finns endast 6 månader efter transplantation i den kliniska studien. Företaget har därför använt prediktionsmodellen iBox för att informera om förväntad livstid för transplantatet, se avsnitt 2.4.2. iBox kan ta fram validerade prognoser upp till 10 år. Enligt företaget är [… ……] och väljer därför en tidshorisont på 10 år i den hälsoekonomiska modellen.

Företaget har i diskussion med TLV resonerat kring valet av en 10-årig tidshorisont istället för ett livstidsperspektiv. Eftersom prognoser över långtidsöverlevnad av den transplanterade njuren finns i upp till 10 år skulle denna data behöva extrapoleras efter 10 år om ett livstidsperspektiv skulle användas. Företaget bedömer att detta skulle innebära att stora osäkerheter introduceras i modellen. Ett livstidsperspektiv skulle även enligt företaget innebära att långsiktiga data över aspekter som inte är direkt kopplade till behandling med Idefirix behöver tas fram.

Företaget belyser att patienter inom indikationen för Idefirix endast kan behandlas med imlifidas en gång under sin livstid på grund av att antikroppar utvecklas mot substansen. Tiden då den transplanterade njuren fungerar efter behandling med Idefirix är därmed den tidsperiod då den huvudsakliga effekten och kostnaden som behandling med Idefirix leder till inträffar.

Analysen inkluderar kostnader för läkemedlet samt sjukvårdskostnader. Inga kostnader för biverkningar eller följdsjukdomar inkluderas. Patienterna väger i genomsnitt 71 kg. Kostnader och effekter diskonteras med 3 procent årligen i företagets grundscenario. Företaget har utfört känslighetsanalyser.

TLV:s diskussion
TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell fångar aktuell patientpopulation och speglar sjukdomen på ett relevant sätt. TLV bedömer emellertid att modellen är förenklad då grad av njurfunktion, biverkningar och följdsjukdomar exkluderats.

TLV:s kliniska expert uppger att det är rimligt att anta att transplantatet kan överleva i 10 år i genomsnitt.

När mer än 10 år gått efter transplantation kan fler och fler patienter i Idefirixarmen över tid komma att gå över till dialys när transplantatet slutar fungera, medan risken att patienter i dialysarmen avlidit under denna tid är större då dessa patienter behandlats med dialys under en längre tid och dialysbehandling bland annat kan leda till en ökad risk för hjärt- och kärlhändelser, se avsnitt 2.4.2. Det är således möjligt att behandling med Idefirix under tidsperioden bortom modellens tidshorisont kan leda till ökade kostnader, i sådana fall kopplat till fler levnadsår, jämfört med jämförelsealternativet dialys.

I och med att kostnaderna för Idefirix är högst i början och att patienterna har nytta av detta under den tid transplantatet fungerar bedömer TLV att en 10-årig tidshorisont innebär en förenklad modell, men att den i vart fall inte riskerar att överskatta nyttan med Idefirix.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är förenklad men fångar övergripande klinisk verklighet. TLV bedömer i likhet med företaget att en tidshorisont som speglar transplantatets överlevnad fångar in de huvudsakliga resultaten. TLV vill dock belysa att resultaten av analysen bör tolkas med viss försiktighet då ett livstidsperspektiv hade kunnat ge ännu mer träffsäkra resultat.

3.1 Effektmått
Effektmåttet som driver modellen är andelen patienter vars transplanterade njurar överlever.

3.1.1 Klinisk effekt

Årlig överlevnad av transplantatet
Sannolikheten för att transplantatet överlever baseras på årliga värden som tagits fram genom prediktionsmodellen iBox (se avsnitt 2.4.2). I Tabell 4 redovisas de värden som används i modellcykel 1–10.

Tabell 4. Årlig överlevnad av transplantatet

Modellcykel	[…]
1	[…]
2	[…]
3	[…]
4	[…]
5	[…]
6	[…]
7	[…]
8	[…]
9	[…]
10	[…]

Mortalitet för transplantations- och dialyspatienter

Företaget antar att den årliga mortaliteten för patienter som behandlats med Idefirix och transplanterats är 0,4 procent samt att mortaliteten för patienter behandlade med dialys är 6,2 procent.

Andel patienter som kvarstår i hälsotillståndet dialys beräknas genom att totala andelen patienter på dialys vid varje ny cykel subtraheras med 6,2 procent. Som grund för sin beräkning av mortalitet har företaget använt sig av överdödlighet från Figur 2 i Boenink et al (2020), se avsnitt 2.4.2.

För patienter i Idefirixarmen som har ett fungerande transplantat uppskattas mortaliteten vara 0,25 procent, 0,5 procent och 1,5 procent för åldersgrupperna 20–44, 45–64 och 65+. För patienter på dialys uppskattas motsvarande siffror vara 4 procent, 10 procent och 15 procent. Företaget har därefter tagit fram ett viktat medelvärde baserat på andelen patienter i respektive åldersgrupp i den kliniska studien för Idefirix.

TLV:s diskussion

Årlig överlevnad av transplantatet

TLV bedömer att transplantatets förväntade överlevnad präglas av osäkerhet samt att företaget kan ha överskattat antagandena om transplantatets överlevnad, se avsnitt 2.4.2.

Mortalitet för transplantations- och dialyspatienter

TLV bedömer att skattning av transplantations- och dialyspatienternas överlevnad är behäftad med osäkerhet.

TLV bedömer att Boenink et al kan vara en relevant källa för skattningen av patienternas överlevnad men att det är den totala mortaliteten, och inte överdödligheten på grund av njurrelaterad sjukdom, som är relevant för den kliniska nyttan.

TLV har i sin utredning även identifierat studien Manook et al, gjord på högsensitiserade patienter som transplanterats och en ”matchad” patientpopulation som står kvar på dialys i Storbritannien. Överlevnaden för kontrollarmen bestående av patienter som endast fått dialys var 88,5 procent efter 7 år (baserat på 15 patienter), vilket innebär en årlig mortalitet om 1,74 procent. I denna studie skiljer sig inte mortaliteten statistiskt signifikant åt mellan dialyspatienter och de som fick transplantation, se avsnitt 2.4.2.

För att ta hänsyn till osäkerheten avseende mortalitet för dialys- och transplantationspatienter inom indikationen för Idefirix väljer TLV att redovisa två scenarioanalyser baserade på olika antaganden om mortalitet för patientgrupperna. I den ena scenarioanalysen antas mortalitet i enlighet med Boenink et al och i den andra scenarioanalysen antas den mortalitetsdata som finns tillgänglig från Manook et al.

I den scenarioanalys som baseras på Manook et al antas mortaliteten vara 1,74 procent för både dialys- och transplantationspatienter i och med att ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna kunde urskiljas i studien. TLV bedömer att transplantation sannolikt kan leda till en överlevnadsvinst jämfört med dialys och att mortaliteten för dialyspatienter i denna analys kan vara underskattad. TLV antar att 1,74 procent årligen är gällande under hela modellens tidshorisont, med andra ord till år 10. TLV bedömer även att mortaliteten för dialyspatienter i praktiken kan vara högre efter år 7 (den tid som överlevnaden studerats i Manook et al) bland annat då patienterna blivit äldre samt att mortaliteten enligt TLV:s kliniska expert ökar ju längre patienterna står på dialys.

Företaget har i sina mortalitetsberäkningar baserade på Boenink et al utgått ifrån ett viktat medelvärde baserat på åldersfördelningen i den kliniska studien. I TLV:s scenarioanalys som

baseras på Boenink et al utgår TLV från data avseende total mortalitet för åldersspannet 45–59 år i och med att patienterna i genomsnitt var 43 år gamla i den kliniska studien och då TLV:s klinisk expert bedömer att patienter i klinisk verklighet sannolikt kommer vara äldre än i studierna. Mortaliteten uppgår i Boenink et al till 10,9 procent för patienter i dialys och 1,4 procent för patienter som transplanterats. TLV beräknar inte ett viktat medelvärde då patientunderlaget i den kliniska studien för Idefirix är mycket litet.

TLV:s bedömning: För att ta hänsyn till osäkerheten avseende transplantatets förväntade överlevnad illustrerar TLV i känslighetsanalyser hur kostnader och effekter påverkas om årlig förväntad överlevnad av transplantatet är lägre än vad företaget antar.

För att ta hänsyn till osäkerheten avseende mortalitet för dialys- och transplantationspatienter väljer TLV att redovisa två scenarioanalyser baserade antingen på mortalitetsdata från Boenink et al eller från Manook et al.

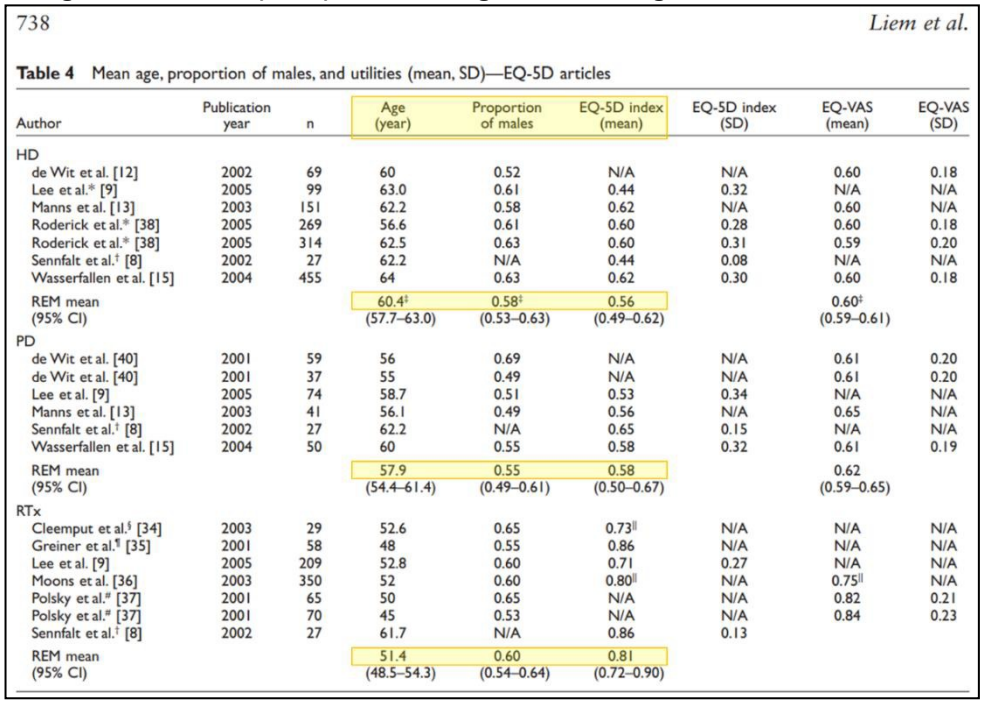
TLV bedömer att mortaliteten för dialyspatienter inom indikationen för Idefirix i Sverige troligtvis ligger mellan den i Manook et al (1,74 procent) och den i Boenink et al (10,9 procent), se avsnitt 2.4.2.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter undersöktes inte i den kliniska studien för Idefirix utan företaget utgår från befintlig litteratur.

Steg 1
Som grund i företagets beräkningar av hälsorelaterad livskvalitet används värden för livskvalitet som uppmätts i en litteraturöversikt av Liem et al. (2008) (se ”EQ-5D index (mean)”) för patienter som genomgått njurtransplantation (”RTx”) eller behandlas med hemo- respektive peritonealdialys (”HD” respektive ”PD”), se Figur 3 för utdrag ur Liem et al (2008) med företagets markeringar för aktuella värden [17].

Figur 3. Utdrag ur Liem et al. (2008) med företagets markeringar.



738 *Liem et al.*

Table 4 Mean age, proportion of males, and utilities (mean, SD)—EQ-5D articles

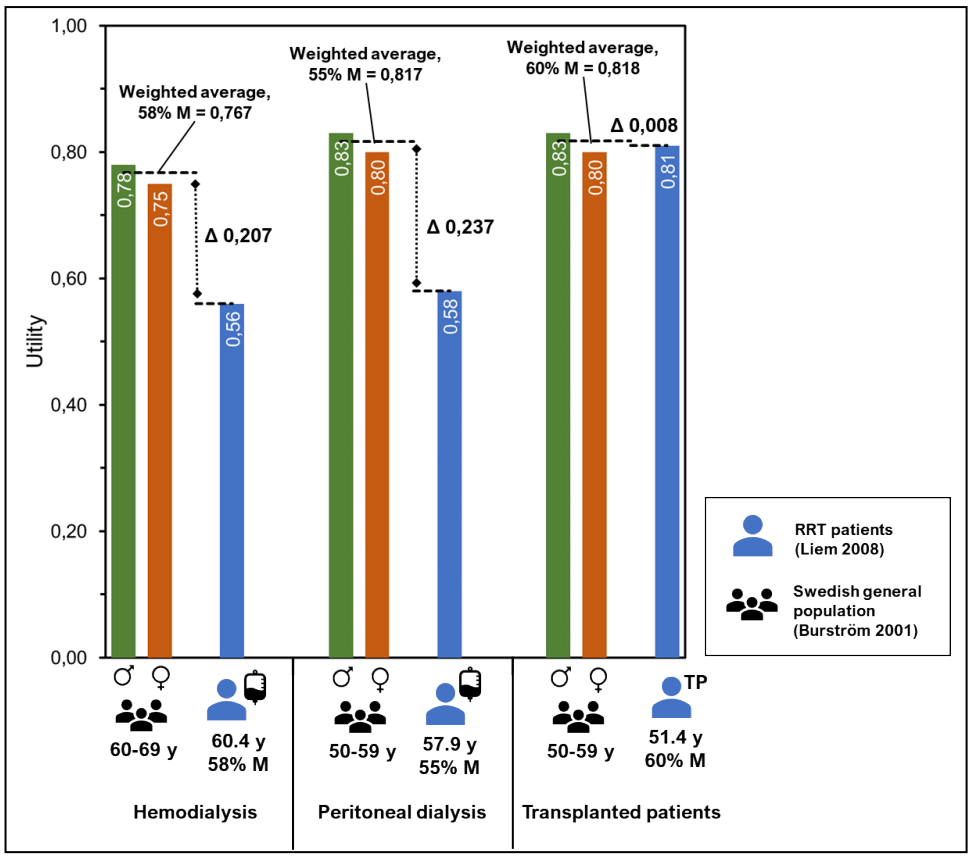
Author	Publication year	n	Age (year)	Proportion of males	EQ-5D index (mean)	EQ-5D index (SD)	EQ-VAS (mean)	EQ-VAS (SD)
HD								
de Wit et al. [12]	2002	69	60	0.52	N/A	N/A	0.60	0.18
Lee et al.* [9]	2005	99	63.0	0.61	0.44	0.32	N/A	N/A
Manns et al. [13]	2003	151	62.2	0.58	0.62	N/A	0.60	N/A
Roderick et al.* [38]	2005	269	56.6	0.61	0.60	0.28	0.60	0.18
Roderick et al.* [38]	2005	314	62.5	0.63	0.60	0.31	0.59	0.20
Sennfalt et al.† [8]	2002	27	62.2	N/A	0.44	0.08	N/A	N/A
Wasserfallen et al. [15]	2004	455	64	0.63	0.62	0.30	0.60	0.18
REM mean (95% CI)			60.4‡ (57.7–63.0)	0.58‡ (0.53–0.63)	0.56 (0.49–0.62)		0.60‡ (0.59–0.61)	
PD								
de Wit et al. [40]	2001	59	56	0.69	N/A	N/A	0.61	0.20
de Wit et al. [40]	2001	37	55	0.49	N/A	N/A	0.61	0.20
Lee et al. [9]	2005	74	58.7	0.51	0.53	0.34	N/A	N/A
Manns et al. [13]	2003	41	56.1	0.49	0.56	N/A	0.65	N/A
Sennfalt et al.† [8]	2002	27	62.2	N/A	0.65	0.15	N/A	N/A
Wasserfallen et al. [15]	2004	50	60	0.55	0.58	0.32	0.61	0.19
REM mean (95% CI)			57.9 (54.4–61.4)	0.55 (0.49–0.61)	0.58 (0.50–0.67)		0.62 (0.59–0.65)	
RTx								
Cleemput et al.§ [34]	2003	29	52.6	0.65	0.73‖	N/A	N/A	N/A
Greiner et al.¶ [35]	2001	58	48	0.55	0.86	N/A	N/A	N/A
Lee et al. [9]	2005	209	52.8	0.60	0.71	0.27	N/A	N/A
Moons et al. [36]	2003	350	52	0.60	0.80‖	N/A	0.75‖	N/A
Polsky et al.# [37]	2001	65	50	0.65	N/A	N/A	0.82	0.21
Polsky et al.# [37]	2001	70	45	0.53	N/A	N/A	0.84	0.23
Sennfalt et al.† [8]	2002	27	61.7	N/A	0.86	0.13		
REM mean (95% CI)			51.4 (48.5–54.3)	0.60 (0.54–0.64)	0.81 (0.72–0.90)			

Företaget använder den uppmätta medelåldern (se ”Age (year)” i Figur 2) i Liem et al. (2008) för aktuell patientgrupp och hämtar sedan hälsorelaterad livskvalitet för motsvarande åldersgrupp i den generella befolkningen från Burström et al. (2001) [18].

Utöver åldersgrupp redovisas i Burström et al. även hälsorelaterad livskvalitet i den generella befolkningen fördelat på kön. Företaget använder den uppmätta könsfördelningen i respektive patientgrupp (”Proportion of males”) i Liem et al. (2008) och tar därefter fram ett viktat medelvärde för hälsorelaterad livskvalitet med avseende på kön för den generella befolkningen från Burström et al. Företaget får då fram tre olika värden för viktat medelvärde i den generella befolkningen baserat på motsvarande åldersgrupp och könsfördelning för transplantations-, hemodialys- samt peritonealdialyspatienter i Liem et al.

Företaget beräknar därefter skillnaden mellan det viktade medelvärdet från Burström et al. och den hälsorelaterade livskvalitet som uppmätts i Liem et al. Företaget antar att denna uppmätta skillnad motsvarar reduceringen i livskvalitet för transplantations-, hemodialys- och peritonealdialyspatienter (0,008, 0,207 respektive 0,237) jämfört med den generella befolkningen, se figur 4.

Figur 4. Företagets illustration av metod för att skapa livskvalitetsvikter för de olika hälsotillstånden i modellen.



Steg 2

I den hälsoekonomiska modellen utgår sedan företaget från att den hälsorelaterade livskvalitet som uppmätts för åldersgruppen 40–49 år (0,86) i Burström et al. motsvarar hälsorelaterad livskvalitet för den generella populationen. Detta värde reducerar företaget sedan med skillnaden i livskvalitet för respektive patientgrupp (transplantation, hemo- eller peritonealdialys), vars beräkningar beskrivits i steg 1. De hälsorelaterade livskvalitetsvikterna som används i företagets modell presenteras i Tabell 5. Företaget beräknar ett viktat medelvärde för de två dialysmetoderna och använder detta medelvärde för hälsotillståndet dialys i modellen (se ”Genomsnitt dialys” i Tabell 5).

Tabell 5. Hälsorelaterade livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet
Fungerande njure	0,852
Hemodialys	0,653
Peritonealdialys	0,623
Genomsnitt dialys	0,647

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företaget överlag har inkluderat livskvalitetsvikter på ett relevant sätt då vikterna baseras på en publicerad litteraturöversikt som inkluderar 27 referentgranskade, prospektiva studier. EQ-5D-studiernas genomsnittliga värden har företaget korrigerat för både ålder och kön. TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter som genomgått njurtransplantation kan antas ha högre livskvalitet än dialyspatienter i stort, men lägre livskvalitet än den generella befolkningen.

TLV bedömer emellertid att det råder viss osäkerhet kring huruvida hälsorelaterad livskvalitet för patientpopulationen inom indikationen för Idefirix skiljer sig från njurtransplantationspatienter i stort. Exempelvis utgör patienter med antikroppar mot främmande HLA enligt riktlinjer en särskild riskgrupp [8]. Detta skulle kunna ha en påverkan på hälsorelaterad livskvalitet som inte återspeglas i företagets livskvalitetsvikter.

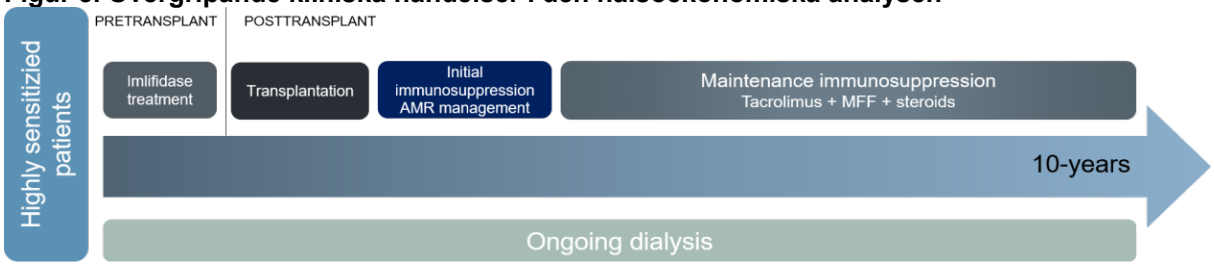
TLV:s bedömning: TLV bedömer att det råder viss osäkerhet kring livskvalitetsvikterna, men att företagets sätt att inkludera hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen trots det är relevant.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Figur 5 beskriver de övergripande kliniska händelserna och behandlingarna som inkluderas i företagets kostnadsnyttoanalys för såväl behandling med Idefirix (övre delen av illustrationen) som behandling med dialys (nedre delen av illustrationen). Behandling med Idefirix innefattar utöver kostnaden för själva behandlingen, även kostnad för transplantation, behandling mot akut antikroppsmedierad avstötning (AMR) samt immundämpande läkemedelsbehandling under alla år då transplantatet överlever.

Figur 5. Övergripande kliniska händelser i den hälsoekonomiska analysen



Kostnad Idefirix

Idefirix säljs i två förpackningar. Den ena förpackningen består av två vialer som innehåller 11 mg av den verksamma substansen imlifidas vardera. Den andra förpackningen består av en vial som innehåller 11 mg imlifidas. Den rekommenderade dosen är 0,25 mg/kg kroppsvikt hos patienten. Företaget uppger att två vialer räcker för patienter som väger upp till 88 kg. Företaget antar i sitt grundscenario att den genomsnittliga patienten väger 71 kg och hänvisar antagandet till den kliniska studien. I den kliniska studien för Idefirix inkluderades patienter från både USA och Sverige. I subgruppen svenska patienter vägde […] procent över 88 kg. Bland

alla studiedeltagare var motsvarande siffra [...] procent. Företaget antar att andelen som väger över 88 kg, och behöver en ytterligare vial, motsvarar andelen svenska patienter i den kliniska studien.

En dos räcker för konvertering av korstest hos de flesta patienter, men en andra dos kan om så krävs administreras inom 24 timmar efter den första dosen. I den kliniska studien krävdes en andra dos för 6,5 procent av patienterna.

Sammanvägt bedömer företaget att i genomsnitt 2,2 vialer Idefirix behövs för att möjliggöra en transplantation, se nedan:

$$([\ldots] \times 2\ \textit{vialer} + [\ldots] \times 3\ \textit{vialer}) + ([\ldots] \times 2\ \textit{extra vialer}) = 2{,}2\ \textit{vialer}$$

Den totala kostnaden för Idefirix per patient uppgår enligt denna beräkning till 3 432 000 kronor, se Tabell 6.

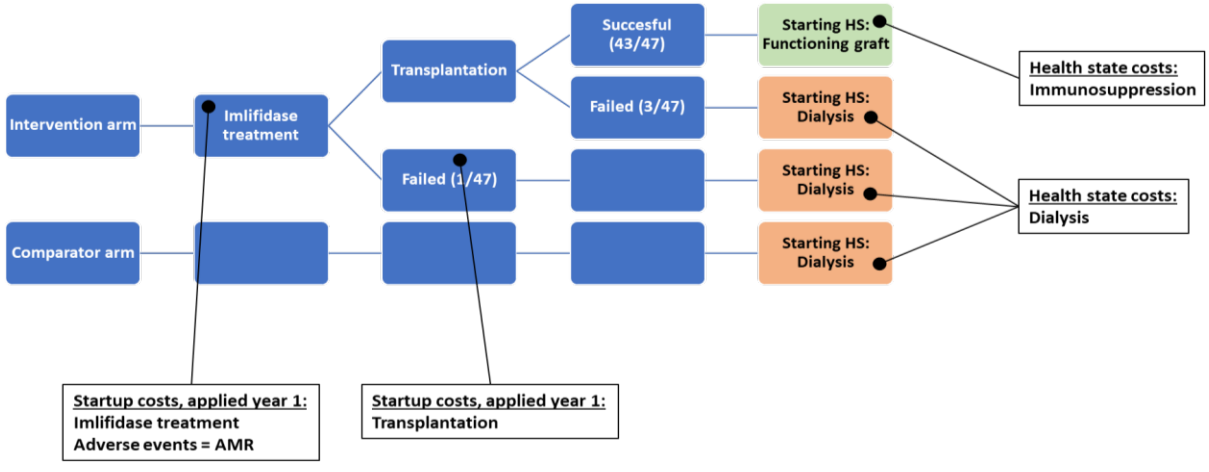
Tabell 6. Genomsnittlig kostnad för behandling med Idefirix

Parameter	Värde
Kostnad per förpackning (AUP), två vialer	3 119 606 kr
Kostnad per förpackning (AUP), en vial	1 560 337 kr
Antal vialer per behandling	2,2 st
Total kostnad per behandling (AUP)	3 431 567 kr

Företaget antar att 2,1 procent av patienterna som behandlats med Idefirix (1 av 47 patienter) avbryter infusionen på grund av en oönskad reaktion, så att en transplantation inte kommer kunna genomföras. Dessa patienter behöver gå över till dialys igen. För dessa patienter uppstår både kostnad för Idefirix och efterföljande dialys.

Företaget antar även att den transplanterade njuren hos tre av de 47 patienter som fick behandling med Idefirix, 6,4 procent, aldrig började fungera fullt ut och dialysbehandling var nödvändig även efter transplantation. För dessa patienter uppstår kostnader för Idefirix, transplantation samt efterföljande dialys. Figur 6 illustrerar kliniska händelser och sannolikheter samt kostnader associerade med Idefirix.

Figur 6. Kostnader och sannolikheter vid behandling med Idefirix.



Kostnad dialys

Den årliga dialyskostnaden är baserad på ett viktat medelvärde av kostnaden för hemodialys (HD) och peritonealdialys (PD). Företaget antar att 80% av patienterna behandlas med HD och övriga 20% med PD. Antagandet baseras på data från Svenska Njurregistret 2019 [19].

Kostnaden för HD hämtar företaget från Södra sjukvårdsregionens prislista (2020). För att få fram årlig kostnad multipliceras kostnaden per behandling med antal behandlingar per år. Företaget antar att patienter behandlade med HD får 160 behandlingar årligen [19].

Företaget uppger att de inte identifierat någon svensk källa för kostnad för PD. De använder istället data från Mohnen et al. (2019) där det i en nederländsk kontext beskrivs att kostnaden för PD uppgår till 97 procent av kostnaden för HD.

Se tabell 7 för sammanställning av företagets kostnader för dialys.

Tabell 7. Kostnad för dialys.

	Värde	Källa
Antal behandlingar HD per år	160 st	Svenska njurregistret 2019
Kostnad per behandling HD	4 743 kr	Södra sjukvårdsregionens prislista 2020
Total årlig kostnad HD	758 880 kr	
Andel patienter som behandlas med HD	80 %	Svenska njurregistret 2019
Årlig kostnad PD	753 804 kr	Mohnen et al. (2019), svenska njurregistret 2019
Andel patienter som behandlas med PD	20 %	Svenska njurregistret 2019
Viktad kostnad för dialys	733 498 kr	

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Transplantation

Sjukvårdskostnaden som företaget inkluderar i sitt grundscenario är kostnaden för transplantation. Företaget hänvisar till Södra sjukvårdsregionens prislista 2020 för denna kostnad som uppgår till 390 605 kronor per transplantation [20].

Immundämpande läkemedel

Efter njurtransplantation krävs immundämpande läkemedel för att hindra kroppen från att stöta bort den nya njuren. Företaget hänvisar antaganden om typ av läkemedel och dosering till basprotokoll vid immunosuppression vid njurtransplantation A från Västra Götalandsregionen [21]. I Tabell 8 specificeras bland annat typ av läkemedel och kostnad per förpackning för de olika immundämpande läkemedlen.

Tabell 8. Läkemedel och kostnader för immundämpande behandling

Läkemedel	Kostnad per förpackning (AUP)	Förpackningsstorlek	Kostnad per mg	Källa
Basiliximab (Simulect)	12 241 kr	20 mg	612,05 kr	Apoteket.se
Steroider (Solu-Medrol)	401 kr	500 mg	0,80 kr	Apoteket.se
Steroider (Prednisolon)	158,14 kr	100 × 10 mg	0,16 kr	Periodens vara, genomsnitt april-juni 2020, TLV.se
MMF(CellCept)	505,25 kr	50 × 500 mg	0,02 kr	TLV.se
Tacrolimus (Dailiport)	1 156,01 kr	50 × 2 mg	11,56 kr	TLV.se

Så länge organet överlever i kroppen behöver patienten ta immundämpande läkemedel. Doseringen för immundämpande läkemedel är högre år 1 än efterföljande år, se Tabell 9 för total dosering samt total årlig kostnad.

Tabell 9. Dosering immundämpande läkemedel samt totala årliga kostnader.

Läkemedel	Total dos år 1	Total dos från år 2	Total kostnad, år 1 (SEK)	Total kostnad, år 2 (SEK)
Basiliximab (Simulect)	40 mg	-	24 482 kr	-
Steroider (Solu-Medrol)	500 mg	-	401 kr	-
Steroider (Prednisolon)	2 960 mg	1 825 mg	468 kr	289 kr
MMF(CellCept)	730 g	730 g	14 753 kr	14 753 kr
Tacrolimus (Dailiport)	2 592 mg	2 592 mg	29 958 kr	29 058 kr
Total kostnad			70 062 kr	45 000 kr

Antikroppsmedierad avstötning (AMR)
En tredjedel av de transplanterade patienterna (15 av 46) i den kliniska studien upplevde en episod av AMR. Dessa behandlades med immunhämmande läkemedel. Företaget antar att kostnaden för behandling av AMR i genomsnitt uppgår till 12 932 kr per patient, se Tabell 10.

Tabell 10. Kostnad för behandling av AMR.

Parameter	Värde	Källa
Kostnad för behandling av AMR	39 189 kr	DRG M68C, Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2020
Andel patienter med behov av behandling av AMR	33 %	Kliniska studien för Idefirix
Genomsnittlig kostnad per patient	12 932 kr	

TLV:s diskussion

Företaget uppger att inkludering av biverkningar och följdsjukdomar i den hälsoekonomiska modellen präglas av en rad svårigheter bland annat på grund av brist på kvantitativa data att basera antaganden på. Företaget har därför inte inkluderat kostnader för vare sig biverkningar eller följdsjukdomar i någon av behandlingsarmarna. Företaget anser att detta är ett konservativt antagande.

TLV:s kliniska expert belyser att dialysbehandling medför en ökad risk för en rad följdsjukdomar och medicinska tillstånd som kräver läkemedelsbehandling, till exempel att högt blodtryck är mycket vanligt, liksom ökad risk för annan hjärt-kärlpåverkan såsom hjärtsvikt och hjärtinfarkt. Andra följdsjukdomar såsom lipidrubbningar, anemi, upprepad accesskirurgi, nedsänkt immunförsvar, järnbrist, acidos och elektrolytrubbningar som hyperkalemi är också vanliga enligt TLV:s kliniska expert. TLV bedömer därför i enighet med företaget att kostnader i båda modellarmarna, men särskilt dialysarmen, kan vara underskattade. I och med att dialysbehandlingen medför mer omfattande följdsjukdomar än biverkningarna från transplantationen, bedömer TLV att detta är ett konservativt antagande.

Kostnad för Idefirix
Företaget antar att 2,1 procent av de patienter som behandlats med Idefirix inte uppnår tillfredsställande resultat och behöver gå över till dialys igen. Företaget har då utgått ifrån att en patient inte genomgick transplantation medan 46 patienter transplanterades. För dessa patienter uppstår både kostnad för Idefirix och för efterföljande dialys. Totalt behandlades 54 patienter med imlifidas i studie S02, S03, S04 och S06. För två av 54 patienter (3,7 procent, inklusive studie S02 där transplantation inte var en del av protokollet) avbröts infusionen av imlifidas på grund av en oönskad reaktion. TLV:s bedömning är att det är mer korrekt att utgå ifrån N=54 och att 2 patienter, 3,7 procent, inte uppnår tillfredställande resultat efter behandling med Idefirix och korrigerar detta i den hälsoekonomiska modellen.

TLV bedömer att en genomsnittlig förbrukning på 2,2 vialer är ett lämpligt antagande i TLV:s scenarioanalyser.

Kostnad för dialys
TLV bedömer att företaget kan ha överskattat kostnaden för PD. TLV identifierade under utredningens gång studien Eriksson et al. (2016) där sjukvårdskostnader för patienter med kronisk njursjukdom grad 4 och 5 studeras [22]. Eriksson et al redovisar bland annat årliga kostnader (2009) för patienter som behandlas med PD, HD eller genomgått njurtransplantation. TLV bedömer att kostnaden för PD från Eriksson et al. (2016) är mer lämplig än Mohnen et al. (2019) bland annat då Eriksson et al. baseras på en svensk kontext medan Mohnen et al. baseras på en nederländsk kontext. Baserat på aktuell valutakurs [23] och prisutveckling 2009–2020 [24] uppgår kostnaden för PD till cirka 553 000 kronor enligt Eriksson et al. TLV bedömer att företagets antaganden avseende kostnad för HD är lämpliga.

Företaget hämtar antaganden avseende fördelning mellan HD och PD från svenska njurregistret 2019 [19]. TLV bedömer att svenska njurregistret 2020 är mer lämpligt och justerar fördelningen till 22% och 78% för PD respektive HD [2]. TLV:s kliniska expert uppskattar att andelen patienter som behandlas med PD i aktuell patientpopulation troligen ligger mellan 20–25 procent men att regionala variationer förekommer och att denna siffra är mycket osäker.

Företaget argumenterar för att andelen som behandlas med PD kan vara lägre, baserat på uttalanden från TLV:s kliniska expert. TLV instämmer i att det råder osäkerhet kring fördelningen och illustrerar i känslighetsanalyser hur utfallet av analysen påverkas av ett antagande att färre patienter behandlas med PD.

Företaget har under utredningens gång lyft att patienter behandlade med HD behandlas fyra gånger i veckan, istället för tre. Detta baserar företaget på att TLV:s kliniska expert angett att patienter behandlade med HD får uppskattningsvis 2–6 behandlingar per vecka. TLV utgår i likhet med företagets grundscenario, från data från svenska njurregistret, men inkluderar känslighetsanalyser baserat på antaganden att fler behandlingar kan behövas för patienter behandlade med HD.

Kostnader immundämpande läkemedel
Enligt TLV:s kliniska expert är företagets antaganden om typ av immundämpande läkemedel rimliga. TLV bedömer att både dos och typ av läkemedel är lämpligt valda men justerar till genomsnittligt pris för periodens vara under perioden oktober-december 2020 för Prednisolon samt uppdaterad kostnad för Tacrolimus från TLV:s databas. Kostnaden för immundämpande läkemedel blir enligt TLV:s beräkningar 71 807 kronor år 1 och 46 744 kronor årligen efterföljande år.

TLV:s bedömning: De kostnader som inkluderas i modellen bedöms över lag vara rimliga, det råder dock osäkerhet om fördelningen av patienter mellan HD och PD samt antal behandlingar per vecka för patienter behandlade med HD. TLV illustrerar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas om antaganden kring dessa kostnader varieras.

4 Resultat

I de hälsoekonomiska analyserna jämförs behandling med Idefirix mot behandling med dialys.

TLV bedömer att underlaget är alltför osäkert för att presentera ett grundscenario. TLV redovisar istället två scenarioanalyser baserade på olika mortalitetsdata. Kostnaden per vunnen QALY uppgår i scenario 1, baserat på alla dialyspatienter i en europeisk population (högre mortalitet för dialyspatienter), till cirka 460 000 kronor och i scenario 2, baserat på högsensitiserade patienter i Storbritannien (lägre mortalitet för dialyspatienter), är behandling med Idefirix kostnadsbesparande med cirka 170 000 kronor. TLV bedömer att mortaliteten för dialyspatienter inom indikationen för Idefirix i Sverige troligtvis ligger mellan den i scenarioanalys 1 (högre mortalitet) och den i scenarioanalys 2 (lägre mortalitet).

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 4.2.2 och 4.2.3. TLV illustrerar i känslighetsanalyser hur resultaten påverkas om känsliga parametrar justeras. Känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3. Känslighetsanalyser för scenario 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter) visar att behandling med Idefirix skulle kunna vara kostnadsbesparande.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar att 2,1 procent av de patienter som behandlats med Idefirix inte sänker nivån av DSA till under tröskelnivån för att en transplantation ska kunna genomföras.
- Företaget antar att den transplanterade njuren hos tre av 47 patienter aldrig började fungera fullt ut och dialysbehandling var nödvändig även efter transplantation.
- Företaget antar att kostnaden för dialys är jämnt fördelad över tidshorisonten och samma kostnad används för varje årscykel.
- Företaget inkluderar kostnader för läkemedlet samt sjukvårdskostnader i analysen. Inga kostnader för biverkningar inkluderas.
- Företaget antar att de årliga värden som framkommer från prediktionsmodellen iBox (se avsnitt 3.1.1) motsvarar sannolikheten för transplantatets överlevnad i modellcykel 1–10.
- Företaget antar att den årliga mortaliteten för dialys och transplanterade patienter är 6,2 respektive 0,4 procent.
- Företaget antar att 80 procent av patienterna behandlas med HD och övriga 20 procent med PD.
- Företaget antar att i genomsnitt 2,2 vialer krävs per behandling.
- Tidshorisonten är 10 år.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar att kostnaden per vunnet QALY är ca 169 000 kronor när Idefirix jämförs med dialys.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario

	Idefirix	Dialys	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	*3 431 567 kr*	*- kr*	*3 431 567 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*2 082 570 kr*	*5 129 679 kr*	*-3 047 109 kr*

Kostnader, totalt	5 514 137 kr	5 129 679 kr	384 458 kr
Levnadsår	8,27	6,81	1,47
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	6,67	4,40	2,27
Kostnad per vunnet levnadsår för Idefirix			263 327 kr
Kostnad per vunnet QALY för Idefirix			**169 365 kr**

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 12. I företagets grundscenario föreligger störst osäkerhet bland annat i antaganden om årlig kostnad för dialys och antal vialer per behandling.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Värde i grundscenario	Förändring	Värde i känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Årlig mortalitet, fungerande njure	0,4%	+ 10%	0,43%	383 109 kr	2,26	169 444 kr
		- 10%	0,35%	385 808 kr	2,28	169 212 kr
Andel AMR per patient	0,33	+ 10%	0,36	385 750 kr	2,27	169 897 kr
		- 10%	0,30	383 164 kr	2,27	168 758 kr
Kostnad immundämpande läkemedel, år 1	70 062 kr	+ 10%	77 069	390 867 kr	2,27	172 151 kr
		- 10%	63 056	378 047 kr	2,27	166 505 kr
Kostnad immundämpande läkemedel, år 2+	45 000 kr	+ 10%	49 500	409 357 kr	2,27	180 295 kr
		- 10%	40 500	359 558 kr	2,27	158 361 kr
Nyttovikt, dialys	0,65	+ 10%	0,71	384 457 kr	1,95	197 344 kr
		- 10%	0,58	384 457 kr	2,59	148 277 kr
Årlig mortalitet, dialys	6,2%	+ 10%	6,8%	483 277 kr	2,36	205 186 kr
		- 10%	5,6%	282 272 kr	2,18	129 318 kr
10-årsöverlevnad av transplantatet	N/A	+ 10%	+10%	[...]	[...]	128 467 kr
		- 10%	-10%	[...]	[...]	211 784 kr
Nyttovikt, fungerande njure	0,85	+ 10%	0,94	384 457 kr	2,82	136 338 kr
		- 10%	0,77	384 457 kr	1,72	223 378 kr
Vialer per behandling	2,2	+ 10%	2,42	727 614 kr	2,27	320 465 kr
		- 10%	1,98	41 301 kr	2,27	18 190 kr
Årlig diskontering	0,03	Enligt TLV:s riktlinjer	0,05	586 176 kr	2,08	282 139 kr
	0,05	Enligt TLV:s riktlinjer	0	30 267 kr	2,62	11 564 kr
Årlig kostnad dialys	753 804 kr	+ 10%	829 184	8 914 kr	2,27	3 926 kr
		- 10%	678 423	760 000 kr	2,27	334 730 kr

4.2 TLV:s scenarioanalyser

TLV anser att bedömningen avseende kostnad i relation till nytta av Idefirix är förknippad med hög osäkerhet. I synnerhet mortalitet för dialyspatienter.

Som beskrivet i avsnitt 3.1.1 har TLV i sin utredning identifierat en studie gjord på högsensitiserade patienter som transplanterats och en ”matchad” patientpopulation som står kvar på

dialys i England, Manook et al. I denna studie är mortaliteten för dialyspatienterna betydligt lägre, 1,74 procent per år, jämfört med 10,9 procent i åldersspannet 45–59 år i Boenink et al. TLV bedömer att mortaliteten för dialyspatienter inom indikationen för Idefirix i Sverige troligtvis ligger någonstans däremellan.

För att hantera denna osäkerhet väljer TLV att presentera två scenarioanalyser genom att i ena scenariot använda mortalitetsdata från Boenink et al (högre mortalitet för dialyspatienter) och i det andra scenariot använda mortalitetsdata från Manook et al (lägre mortalitet för dialyspatienter).

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser:

- Kostnaden för PD uppgår till 553 774 kronor årligen.
- Andel dialyspatienter som behandlas med HD och PD är 78 respektive 22 procent.
- Total kostnad för immundämpande läkemedel uppgår till 71 807 kronor år 1 och 46 744 kronor årligen från år 2.
- Sannolikheten att behandlas med Idefirix och därefter behöva behandling med dialys antas vara 3,7 procent.

4.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

I scenarioanalys 1 (högre mortalitet för dialyspatienter) appliceras nämnda antaganden i avsnitt 4.2.1 tillsammans med antaganden om mortalitetsdata från Boenink et al. baserat på alla dialyspatienter i en europeisk population (högre mortalitet för dialyspatienter), där det framgår att den absoluta mortaliteten för dialyspatienter uppgår till 10,9 procent samt att motsvarande värde för transplantationspatienter är 1,4 procent (se avsnitt 2.4.2). Kostnaden per vunnen QALY uppgår i denna analys till cirka 460 000 kronor, se Tabell 13.

Tabell 13. Resultat i TLV:s scenarioanalys 1 (högre mortalitet för dialyspatienter)

	Idefirix	Dialys	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	*3 431 567 kr*	*- kr*	*3 431 567 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*1 823 492 kr*	*4 047 972 kr*	*-2 224 480 kr*
Kostnader, totalt	5 255 059 kr	4 047 972 kr	1 207 087 kr
Levnadsår (odiskonterade)	8,74	6,28	2,46
QALYs	6,29	3,67	2,62
Kostnad per vunnet QALY för Idefirix			**460 706 kr**

I scenarioanalys 2 baserat på en högsensitiserad population i Storbritannien (lägre mortalitet för dialyspatienter) appliceras antaganden beskrivna i avsnitt 4.2.1 tillsammans med antaganden om mortalitetsdata från Manook et al. där det framgår att 88,45 procent av dialyspatienter överlevt efter 7 år vilket motsvarar en årlig mortalitet om 1,74 procent. Då det i studien inte går att fastställa någon statistiskt signifikant skillnad mellan mortaliteten för dialys- respektive transplantationspatienter, bedömer TLV att det är lämpligt att använda mortaliteten 1,74 procent för båda armarna i den hälsoekonomiska analysen. Detta värde används under hela tidshorisonten i modellen.

TLV bedömer att mortaliteten i praktiken kan vara högre efter år 7 bland annat då data endast finns för mortalitet upp till 7 år i studien av Manook et al. TLV bedömer därför att mortaliteten för dialyspatienter troligtvis är underskattad i denna analys.

Behandling med Idefirix är i scenarioanalys 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter) kostnadsbesparande med cirka 170 000 kronor, se Tabell 14.

Tabell 14. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter)

	Idefirix	Dialys	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	*3 431 567 kr*	*- kr*	*3 431 567 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*2 180 715 kr*	*5 827 025 kr*	*-3 646 310 kr*
Kostnader, totalt	5 612 282 kr	5 827 025 kr	-214 743 kr
Levnadsår (odiskonterade)	9,25	9,25	0
QALYs	6,54	5,28	1,26
Kostnad per vunnet QALY för Idefirix			**-169 794 kr**

Behandling med Idefirix är associerad med en hög initial engångskostnad, följt av relativt sett låga årskostnader efter år 1, samt ett konstant årligt värde för hälsorelaterad livskvalitet. Behandling med dialys är emellertid associerat med både en konstant relativt hög årlig kostnad och ett konstant värde för hälsorelaterad livskvalitet.

I och med att hälsorelaterad livskvalitet vid behandling med Idefirix är högre än den vid dialys innebär det att nyttan avseende behandling med Idefirix gynnas om mortaliteten för dialyspatienter antas vara lägre.

Vidare ökar den totala kostnaden för dialysbehandling vid en låg mortalitet för dialyspatienter i och med att andelen patienter som kvarstår i dialysarmen och ackumulerar dialysrelaterade kostnader ökar när mortaliteten är lägre. Idefirix är därför kostnadsbesparande i scenarioanalys 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter), vilket inte är fallet i scenarioanalys 1 (högre mortalitet för dialyspatienter).

I scenarioanalys 1 är kostnadsskillnaden mellan armarna cirka 1 200 000 kronor och antal vunna QALYs vid behandling med Idefirix uppgår till 2,62. Kostnaden för dialys är avsevärt högre i scenarioanalys 2 än i scenarioanalys 1 i och med att dialyspatienterna lever längre och den ackumulerade dialyskostnaden blir högre. I scenarioanalys 2 uppgår den totala kostnaden till cirka 5 600 000 kronor i Idefirixarmen och 5 800 000 kronor i dialysarmen. I och med att samma mortalitet används för båda armarna blir antalet levnadsår detsamma för både Idefirix och dialys (9,25) i scenarioanalys 2. Andelen QALYs skiljer sig emellertid åt mellan armarna då patienter behandlade med Idefirix har ett ackumulerat QALY-värde som uppgår till 6,54 medan motsvarande värde för dialys är 5,28. QALY-vinsten vid behandling med Idefirix jämfört med dialys är dock avsevärt lägre i scenario 2 än i scenario 1.

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser presenteras i två separata tabeller där den ena avser scenarioanalys 1 och den andra scenarioanalys 2. Tabellerna inkluderar samma parametrar.

TLV:s känslighetsanalyser för scenario 1 indikerar att kostnaden per vunnen QALY kan ligga mellan 180 000–1 480 000 kronor.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys 1 (högre mortalitet för dialyspatienter)

Nr.	Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario					460 000 kr
1	Transplantatets årliga överlevnad	-10 %	[...]	[...]	535 508 kr
		-15 %	[...]	[...]	613 651 kr
2	Antal vialer per behandling	2 st	895 126 kr	2,62	341 640 kr
3	Andel patienter som behandlas med PD	10 %	1 105 979 kr	2,61	424 512 kr
4	Antal behandlingar med HD per vecka	4 st	477 608 kr	2,62	182 287 kr
5	Tidshorisont	5 år	1 803 685 kr	1,21	1 484 622 kr
		7 år	1 454 715 kr	1,79	814 110 kr

TLV:s känslighetsanalyser för scenario 2 indikerar att behandling med Idefirix kan variera från att vara kostnadsbesparande med cirka 1 000 000 kronor till en kostnad per vunnen QALY som uppgår till ungefär 1 700 000 kronor. Skillnaden i hur många QALYs som man vinner vid behandling med Idefirix jämfört med dialys är mycket liten, vilket är en av orsakerna till att analyserna skiljer sig mycket åt.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter)

Nr.	Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario					-170 000 kr
1	Transplantatets årliga överlevnad	-10 %	[...]	[...]	-17 848 kr
		-15 %	[...]	[...]	142 662 kr
2	Antal vialer per behandling	2 st	-526 7044 kr	1,26	-416 457 kr (kostnadsbesparande)
3	Andel patienter som behandlas med PD	10 %	-364 745 kr	1,24	-293 490 kr (kostnadsbesparande)
4	Antal behandlingar med HD per vecka	4 st	-1 296 991 kr	1,26	-1 025 512 kr (kostnadsbesparande)
5	Tidshorisont	5 år	1 349 523 kr	0,78	1 722 592 kr
		7 år	632 065 kr	1,00	629 420 kr

Parameter 1: Transplantatets årliga överlevnad
Antaganden om transplantatets årliga överlevnad baseras i företagets grundscenario samt i TLV:s scenario 1 och 2 på de årliga värden som tagits fram genom prediktionsmodellen iBox (se avsnitt 2.4.2). TLV bedömer emellertid att transplantatets årliga överlevnad präglas av osäkerhet och kan ha överskattats. TLV reducerar därför 10 respektive 15 procent från företagets antaganden om årlig förväntad överlevnad. Vid en reducering av denna parameter ökar kostnad per vunnen QALY till 540 000–610 000 kronor i scenarioanalys 1 samt är kostnadsbesparande med 18 000 respektive kostar 140 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår i scenarioanalys 2.

Parameter 2: Antal vialer per behandling
TLV inkluderar en känslighetsanalys baserad på antagandet att två vialer är tillräckligt för alla patienter. För scenarioanalys 1 blir kostnaden per vunnen QALY 340 000 kronor. I scenarioanalys 2 leder dessa antaganden om lägre förbrukning till att behandling med Idefirix kan vara kostnadsbesparande med 420 000 kronor.

Parameter 3: Andel patienter som behandlas med PD
TLV presenterar en känslighetsanalys på en fördelning där färre patienter behandlas med PD. TLV:s kliniska expert bedömer att regionala variationer förekommer avseende andelen patienter som behandlas med PD i aktuell patientpopulation. TLV illustrerar i känslighetsanalyser

hur utfallet av analysen påverkas om 10 procent, istället för 22 procent, av patienterna behandlas med PD. Kostnad per vunnen QALY blir då 430 000 kronor i scenarioanalys 1 medan för scenarioanalys 2 leder detta antagande till att behandling med Idefirix kan antas vara kostnadsbesparande med 300 000 kronor.

Parameter 4: Antal behandlingar med HD per vecka
TLV utgår i likhet med företagets grundscenario, från data från svenska njurregistret, men inkluderar känslighetsanalyser baserat på antaganden att fler behandlingar kan behövas för patienter behandlade med HD. Vid ett antagande om att 4 behandlingar behövs per vecka så sjunker kostnad per vunnen QALY till 180 000 kronor i scenarioanalys 1. I scenarioanalys 2 leder antagandet till att behandling med Idefirix blir kostnadsbesparande med cirka 1 000 000 kronor.

Parameter 5: Tidshorisont
Modellens tidshorisont är den mest känsliga av parametrarna i TLV:s känslighetsanalyser. Tidshorisonten baseras på förväntad överlevnad för den transplanterade njuren. Resultaten från iBox visade att sannolikheten att transplantatet överlever i 10 år är [...] procent. [.....] TLV:s kliniska expert bedömer [.....] rimligt antagande.

TLV testar känsligheten i transplantatets förväntade överlevnad genom att minska med 10 respektive 15 procent från de årliga värdena (känslighetsanalys 1) men på grund av de osäkerheter som iBox präglas av väljer TLV att även inkludera tidshorisonten som en känslighetsanalys, där denna förkortas till 5 respektive 7 år. Detta kan ses som en kompletterande analys till känslighetsanalys 1. Då företagets hälsoekonomiska modell möjliggör en tidshorisont på maximalt 10 år kan TLV inte redovisa känslighetsanalyser med längre tidshorisont.

Att förkorta tidshorisonten innebär ett antagande om att den förväntade totala överlevnaden för den transplanterande njuren är kortare än i företagets grundscenario samt i TLV:s scenario 1 och 2. Kostnad per vunnen QALY ökar då i känslighetsanalyserna till mellan 800 000 och 1 500 000 kronor samt 600 000 och 1 700 000 kronor för respektive scenario 1 och 2. En orsak till den ökade kostnaden per QALY är det faktum att engångskostnaden för Idefirix vid behandlingsstart förblir densamma men att antal år som patienter vinner samt livskvalitetsvinster associerade med behandling minskar, samtidigt minskar även det antal år som kostnader för dialys kan räknas hem till Idefirixarmens fördel, vilket leder till att kostnadsskillnaden mellan behandlingarna krymper. Kostnaden i relation till nyttan för Idefirix blir därmed högre.

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög, vilket främst beror på osäkerhet kring mortaliteten för dialyspatienter. TLV presenterar två scenarioanalyser baserat på två olika källor för mortalitet för att illustrera hur känslig analysen är för val av mortalitetsdata. Utöver mortalitet är analysen även känslig för antaganden om transplantatets årliga sannolikhet för överlevnad.

Företaget har valt att exkludera kostnader för biverkningar och följdsjukdomar i modellen. TLV:s kliniska expert belyser att dialysbehandling medför en ökad risk för en rad följdsjukdomar som kräver läkemedelsbehandling. TLV bedömer, i enighet med företaget, att kostnader i båda modellarmarna, men särskilt dialysarmen, kan vara underskattade. I och med att dialysbehandlingen medför mer omfattande följdsjukdomar än biverkningarna från transplantationen, bedömer TLV att de hälsoekonomiska analyserna kan anses vara konservativa. Företaget har emellertid inte visat hur dessa kostnader kan påverka resultatet.

4.3 Budgetpåverkan

Enligt företaget väntade omkring 43 patienter på transplantation inom STAMP-programmet 2019, varav [...] procent enligt företaget skulle uppfylla Idefirix indikation. Detta betyder med

andra ord omkring […] patienter på väntelistan för närvarande skulle vara aktuella för behandling med Idefirix.

Enligt företagets antagande om cirka […] patienter i Sverige kan den totala förväntade försäljningen uppskattas till […] miljoner kronor.

TLV:s kliniska expert bedömer att patientantalet kommer att plana ut på omkring 2-3 patienter per år i Skåne, som är ett av fyra transplantationscenter i Sverige, när väntelistan är avverkad. Baserat på detta bedömer TLV att omkring 8-12 patienter per år skulle kunna vara aktuella för behandling i Sverige när lika många patienter som tillförs väntelistan behandlas per år.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där behandling med Idefirix och transplantation jämförs mot behandling med dialys.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög, vilket främst beror på osäkerhet kring mortaliteten för dialyspatienter. Andra viktiga faktorer som påverkar resultatet är mortaliteten för transplantationspatienter och transplantatets överlevnad.

TLV bedömer att underlaget är alltför osäkert för att presentera ett grundscenario och presenterar istället två scenarioanalyser baserat på två olika källor för mortalitet. I analyser uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 460 000 kronor i scenarioanalys 1 där mortaliteten för dialyspatienter antas vara högre, och i scenarioanalys 2 där mortaliteten är lägre är behandling med Idefirix kostnadsbesparande med cirka 170 000 kronor. TLV bedömer att mortaliteten för dialyspatienter inom indikationen för Idefirix i Sverige troligtvis ligger mellan den i scenarioanalys 1 (högre mortalitet för dialyspatienter) och den i scenarioanalys 2 (lägre mortalitet för dialyspatienter).

Om känslighetsanalyser för tidshorisont exkluderas (då de är extremvärden) så indikerar TLV:s känslighetsanalyser för scenario 1 att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan ligga mellan 180 000–610 000 kronor. TLV:s känslighetsanalyser för scenario 2 indikerar att behandling med Idefirix kan variera mellan att vara kostnadsbesparande med 1 000 000 kronor till en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 140 000 kronor.

Företaget har valt att exkludera kostnader för biverkningar i modellen. TLV bedömer, i enighet med företaget, att kostnader i båda modellarmarna, men särskilt dialysarmen, kan vara underskattade. I och med att dialysbehandlingen medför mer omfattande följdsjukdomar än biverkningarna från transplantationen, bedömer TLV att de hälsoekonomiska analyserna kan anses vara konservativa. Företaget har emellertid inte visat hur dessa kostnader kan påverka resultatet.

TLV bedömer att båda scenarioanalyserna är behäftade med osäkerhet.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE
NICE i England meddelar att utvärdering av Idefirix pågår [25].

Statens legemiddelverk
States legemiddelverk i Norge har meddelat att utvärdering av Idefirix återupptas när ytterligare information om läkemedlet finns tillgänglig [26].

Ingen utvärdering finns från SMC (Skottland).

6 Referenser

[1] NT-rådet. (2020, 2021-01-12). *Nationellt ordnat införande Idefirix (imlifidas)*. Available:https://www.xn--ntrdet-kua.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/idefiriximlifidas.4.3f6361416fd8fb38f248161.html

[2] Svenskt njurregister, "Årsrapport 2020," 2020.

[3] Janusinfo. (2019, 2021-01-08). *Riktlinjer för immunosuppression vid njurtransplantation*. Available: https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/njursjukdomar/njursjukdomar/riktlinjerforimmunosuppressionvidnjurtransplantation.5.3daa1b3d160c00a26d23110.html

[4] S. J. Chadban, C. Ahn, D. A. Axelrod, B. J. Foster, B. L. Kasiske, V. Kher, *et al.*, "KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation," *Transplantation,* vol. 104, pp. S11-S103, Apr 2020.

[5] EMA, "Assessment report Idefirix EMA/372587/2020 Rev 1," 13 juli 2020 2020.

[6] Scandiatransplant. (2021-01-12). *Scandiatransplants hemsida*. Available: http://www.scandiatransplant.org/

[7] T. Alelign, M. M. Ahmed, K. Bobosha, Y. Tadesse, R. Howe, and B. Petros, "Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies," *J Immunol Res,* vol. 2018, p. 5986740, 2018.

[8] Sahlgrenska sjukhuset. (2018, 2020-12-16). *Vårdprogram Njurtransplantation*. Available: https://www.sahlgrenska.se/omraden/omrade-5/verksamhet-transplantationscentrum/information-for-vardgivareremittent-pa-annan-vardenhet/pmrutiner-och-vardprogram/njurtransplantation/

[9] C. Roufosse, N. Simmonds, M. Clahsen-van Groningen, M. Haas, K. J. Henriksen, C. Horsfield, *et al.*, "A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology," *Transplantation,* vol. 102, pp. 1795-1814, Nov 2018.

[10] T. Lorant, M. Bengtsson, T. Eich, B. M. Eriksson, L. Winstedt, S. Jarnum, *et al.*, "Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients," *Am J Transplant,* vol. 18, pp. 2752-2762, Nov 2018.

[11] S. C. Jordan, T. Lorant, J. Choi, C. Kjellman, L. Winstedt, M. Bengtsson, *et al.*, "IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation," *N Engl J Med,* vol. 377, pp. 442-453, Aug 3 2017.

[12] R. Boenink, V. S. Stel, B. E. Waldum-Grevbo, F. Collart, J. Kerschbaum, J. G. Heaf, *et al.*, "Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy," *Kidney Int,* vol. 98, pp. 999-1008, Oct 2020.

[13] M. Manook, L. Koeser, Z. Ahmed, M. Robb, R. Johnson, O. Shaw, *et al.*, "Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis," *Lancet,* vol. 389, pp. 727-734, Feb 18 2017.

[14] E. G. Kamburova, B. W. Wisse, I. Joosten, W. A. Allebes, A. van der Meer, L. B. Hilbrands, *et al.*, "Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant," *Am J Transplant,* vol. 18, pp. 2274-2284, Sep 2018.

[15] M. Neovius, S. H. Jacobson, J. K. Eriksson, C. G. Elinder, and B. Hylander, "Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study," *BMJ Open,* vol. 4, p. e004251, Feb 18 2014.

[16] M. Tonelli, N. Wiebe, G. Knoll, A. Bello, S. Browne, D. Jadhav, *et al.*, "Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes," *Am J Transplant,* vol. 11, pp. 2093-109, Oct 2011.

[17] YS. Liem, JL. Bosch, and GM. Hunink, “Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Value in health*, vol.11, p. 733-741, 2008.
[18] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen. “Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D,” *Quality of Life Research*, vol. 10, p. 621–635; Aug 2001
[19] Svenskt njurregister, "Årsrapport 2019," 2019.
[20] Södra Regionsvårdsnämnden, “Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårds-regionen 2020,” 2019.
[21] Västra Götalandsregionen, ”Immunsupression vid njurtransplantation A – Basprotokoll,” Doknr. 11951, Version 6, 2019. Available: https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/11951/Immunsuppression%20vid%20njurtransplantation%20A%20-%20Basprotokoll.pdf?a=false&guest=true
[22] JK. Eriksson, M. Neovius, SH. Jacobson, CG. Elinder, B. Hylander. ”Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden,” BMJ Open, vol 6, p.e012062, Oct 07 2016.
[23] Dagens Industri (2021-01-15). *Valutor*. Available: https://www.di.se/valutor/
[24] Statistiska centralbyrån (2021-01-22). *Konsumentprisindex (KPI)*. Available: https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/priser-och-konsumtion/konsumentprisindex/konsumentprisindex-kpi/
[25] National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2021-01-15). *Imlifidase for preventing kidney transplant rejection in people with chronic kidney disease [ID1672]*. Available: https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10552
[26] Statens legemiddleverk. (2019, 2021-01-15). *Imlifidase til desensitiviserende behandling av høysensitive, voksne nyretransplantasjonspasienter med positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor*. Available: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/I/LM08019_Imlifidase%20til%20desensitiverende%20behan.%20av%20h%c3%b8ysensitive%2c%20voksne%20nyre-transpl.pas%20med%20pos.kryssmatch%20mot%20avd%c3%b8d%20donor.pdf

Bilagor

Bilaga 1 - Doseringar immundämpande läkemedel

De aktuella doseringarna för immundämpande läkemedel år 1 och från år 2 som används i den hälsoekonomiska modellen (TLV:s scenarioanalyser).

Dose calculations	Dose (mg/day)					Number of days	
	Basiliximab (Simulect)	Steroids (Solu-Medrol)	Steroids (Prednisolon)	MMF (CellCept)	Tacrolimus	Year 1	Year 2+
Day -1				2 000	7,1	1	0
Day 0 (pre-op)				2 000	7,1	1	0
Day 0	20	500		2 000	7,1	1	0
Day 0 (post-op)			50	2 000	7,1	1	0
Day 1			100	2 000	7,1	1	0
Day 2			80	2 000	7,1	1	0
Day 3			60	2 000	7,1	1	0
Day 4	20		40	2 000	7,1	1	0
Day 5			20	2 000	7,1	1	0
2 weeks			15	2 000	7,1	14	0
3 weeks			12,5	2 000	7,1	21	0
1 month			10	2 000	7,1	30,4	0
2 months			7,5	2 000	7,1	60,8	0
3 months			7,5	2 000	7,1	91,2	0
> 6 months (year 1)			5	2 000	7,1	138,6	365
Total dose, year 1	**40**	**500**	**2 960**	**730 000**	**2 592**		
Total dose, year 2+	**0**	**0**	**1 825**	**730 000**	**2 592**		