

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Esperoct (turoktokog alfa pegol)

## Utvärderad indikation

Behandling och profylax mot blödning hos patienter, 12 år och äldre, med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Esperoct
Aktiv substans	turoktokog alfa pegol
ATC-kod	Bo2BD02
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Företag	Novo Nordisk Scandinavia AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-06-11
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Hemofili A (blödarsjuka)
Sjukdomens svårighetsgrad	Hemofili A är en sjukdom som obehandlad har en mycket hög svårighetsgrad. Obehandlad sjukdom ger kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet. För behandlad och kontrollerad sjukdom är svårighetsgraden medelhög.
Relevant jämförelsealternativ	Övriga faktor VIII-koncentrat
Antal patienter i Sverige	434 patienter behandlades med faktor VIII-koncentrat år 2019 enligt Socialstyrelsens databas
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- ----- -----]
Terapiområdets omsättning per år	576 miljoner kronor inom förmånen år 2019 (ATC-kod Bo2BD02)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Esperoct	500	500 IE	3 775,00	3 896,75
Esperoct	1000	1000 IE	7 550,00	7 747,25
Esperoct	1500	1500 IE	11 325,00	11 597,75
Esperoct	2000	2000 IE	15 100,00	15 448,25
Esperoct	3000	3000 IE	22 650,00	23 149,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Nathalie Eckard och Linnea Oldsberg (hälsoekonomer) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3550/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Bifall**

- Hemofili (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar, vilka kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada.
- Obehandlad sjukdom leder till bestående ledsador, risk för allvarliga tillstånd som hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. Obehandlad sjukdom bedöms därför ha en mycket hög svårighetsgrad. För patienter med väl fungerande behandling och kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög. I Sverige idag finns inga obehandlade hemofilipatienter och majoriteten har en välkontrollerad sjukdom.
- Esperoct (turoktokog alfa pegol) är en pegylerad rekombinant humanfaktor VIII som ersätter den saknade faktor VIII i kroppen och därmed hjälper blodet att koagulera.
- Esperoct är avsett för profylaktisk (förebyggande) behandling och behandling av blödning hos patienter med hemofili A som är tolv år och äldre.
- TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevanta jämförelsealternativ till Esperoct är övriga faktor VIII-koncentrat.
- TLV bedömde i samband med omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet samt att doseringen är individuell oavsett vilket koncentrat som används. TLV bedömer att effekten av att behandla och förebygga blödningar för Esperoct är jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat. Vidare bedömer TLV att säkerheten avseende inhibitorutveckling vid behandling av patienter som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat är jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat.
- Ansökt pris för Esperoct är 7,55 kronor per internationell enhet (IE), AIP, vilket motsvarar 7,74 kronor per IE (AUP) baserat på ett genomsnitt av förpackningsstorlekarna.
- Företaget hänvisar till att TLV:s tidigare bedömning, att samtliga faktor VIII-koncentrat har jämförbar effekt och säkerhet, och har därför inkommit med en mycket förenklad hälsoekonomisk analys. Företagets analys baseras på en prisjämförelse mellan Esperoct och produkter med förlängd halveringstid (Elocta) eftersom företaget hävdar att Esperoct medför en lägre dosering jämfört med produkter utan förlängd halveringstid.
- TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på en kostnadsjämförelse mellan Esperoct och övriga faktor VIII-koncentrat eftersom effekten bedöms vara jämförbar för Esperoct och alla faktor VIII-koncentrat. Den rekommenderade dosen för Esperoct är något lägre än för majoriteten av de andra koncentraterna.
- I maj 2018 avslutade TLV en omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017). Av TLV:s beslut framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor. Dessa koncentrat kunde därför kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Ett faktorkoncentrat, Immunate, bedömdes uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till ansökt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat kan TLV nu konstatera att sidoöverenskommelserna, som träffats mellan regionerna

och företagen avseende dessa, innebar att kostnaden för användning av koncentraterna inom läkemedelsförmånerna var lägre eller i nivå med kostnaden för användning av Immunate sett till AUP.

- TLV använder i detta ärende det faktor VIII-koncentrat, Immunate, med lägst pris (AUP) per genomsnittligt IE som grund för beräkning av läkemedelskostnaden för behandling med faktor VIII-koncentrat, det vill säga jämförelsealternativen (dnr 977/2017). Denna nivå motsvarar en total läkemedelskostnad på 1 301 000 kronor per patient (70 kg) och år baserat på ett genomsnitt av dosering enligt produktresumén.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna kommer att innebära att kostnaden för användning av Esperoct minskar.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling med Esperoct, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, är lägre i jämförelse med den maximala läkemedelskostnaden för faktor VIII-koncentrat som TLV har bedömt vara rimlig.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna bedömer TLV att kostnaden för behandling med Esperoct är rimlig.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Esperoct ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag .....</b>	<b>1</b>
2.1	Hemofili A.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>14</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>16</b>
4.2	Budgetpåverkan.....	17
4.3	Samlad bedömning av resultaten .....	17
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder .....</b>	<b>18</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	18
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>19</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	19
6.2	Författningstext m.m. ....	19
6.3	Praxis.....	19
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>21</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>22</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>23</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	23

# 1 Bakgrund

---

Företaget som marknadsför Esperoct ansökte till TLV första gången i augusti 2019, (dnr. 2155/2019). Företaget efterfrågade trepartsöverläggningar med regionerna avseende subventionsansökan för Esperoct. Regionernas samlade svar var nej. Företaget valde därefter att dra tillbaka ansökan.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hemofili A

*Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)[1]*

Blödarsjuka, hemofili A, är en sjukdom där blodlevringsförmågan (förmåga att bilda koagulationsfaktor VIII) saknas eller är nedsatt. Faktor VIII har till uppgift att möjliggöra koagelbildning, det vill säga att blodet levrar, och därigenom stoppa en blödning. Sjukdomen drabbar nästan bara män. Kvinnliga anlagsbärare kan ha symtom men oftast lindriga. Drygt hälften av patienterna ärver sjukdomen. Hos övriga, cirka 40 procent, har nymutation (ny förändring i arvsmassan) inträffat. Idag kan blödarsjuka behandlas genom att man tillför de saknade koagulationsfaktorerna. Överlevnaden har ökat från 15–20 år (under 1950-talet) till i det närmaste normal livslängd.

Symtomen varierar med sjukdomsgrad, men personer med hemofili blöder generellt sett längre på grund av svårigheten att bilda koagel. Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler, men spontana livshotande blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga blödning i hjärnan. Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer och tandbehandlingar.

Hemofili A delas in i mild, medelsvår och svår form av sjukdomen. De olika formerna definieras utifrån hur hög halt av faktor VIII patienten naturligt har i blodet. Vid svår hemofili ligger halten av faktor VIII under en procent. Utöver indelningen i mild, medelsvår och svår sjukdom skiljer sig patienterna även utifrån blödningsbenägenhet. Hos patienter som har en medelsvår eller svår form av sjukdomen uppstår den första blödningen i regel tidigt, från fem månader upp till två års ålder, när barnet börjar bli rörligt. De som har en mild form av hemofili kan leva länge utan att sjukdomen upptäcks. Diagnos sker då ofta i samband med en större olycka eller operation, då patientens blödning är mycket svår att stilla. Hos obehandlade patienter med medelsvår och svår sjukdom uppstår blödningar, speciellt i stora leder, ibland flera gånger i månaden. Uppstår blödningar två till tre gånger i samma led kan det ge förstörda ledytter, nedsatt funktion och livslångt handikapp.

År 2019 behandlades 434 patienter med faktor VIII-koncentrat i Sverige, enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel.

### 2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Esperoct är turoktokog alfa pegol. Esperoct godkändes av EMA enligt den centrala proceduren den 20 juni 2019.

#### 2.2.1 Indikation

Behandling och profylax mot blödning hos patienter, 12 år och äldre, med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Esperoct, turoktokog alfa pegol, är en pegylerad rekombinant humanfaktor VIII, som ersätter den otillräckliga eller avsaknade faktor VIII hos patienter med hemofili A och därmed hjälper blodet att koagulera.

## 2.2.3 Administrering /dosering

Esperoct är avsett för intravenös användning. Esperoct ska administreras genom intravenös injektion (under cirka 2 minuter) efter upplösning av pulvret i medföljande spädningsvätska.

### Profylaktisk/förebyggande behandling

Den rekommenderade startdosen är 50 IE Esperoct per kg kroppsvikt var 4:e dag. Maximal enkeldos är 75 IE/kg. Justeringar av doser och administreringsintervall kan övervägas utifrån uppnådda faktor VIII-nivåer och individuell blödningstendens.

### Pediatrik population

Dosen till ungdomar (12 år och äldre) är den samma som till vuxna. Långtidssäkerheten hos barn under 12 år har inte fastställts.

### Behandling vid behov

Den erforderliga dosen beräknas med följande formel:

Erforderliga antal enheter (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Mängden som ska administreras och administreringsfrekvensen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Nivån av faktor VIII-aktivitet i plasma ska bibehållas vid eller över de plasmanivåer som beskrivs (i IE per dl eller % av normal). För behandling av blödningar kan en maximal enkeldos om 75 IE/kg av Esperoct och en maximal total dos om 200 IE/kg/24 timmar administreras.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

#### **Socialstyrelsen**

*Nedanstående är till största delen hämtat från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälso tillstånd. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)[1]*

Målet för behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen. Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn. Faktorkoncentrat har tidigare utvunnits ur blodplasma men framställs numera också med genteknologi (rekombinant). Rekombinant framställda faktor VIII- och IX-koncentrat för hemofili A respektive hemofili B dominerar numera faktor VIII-användningen, men plasmabaserade faktor VIII-preparat används dock fortfarande, till exempel vid behandling av von Willebrands sjukdom. Effekten och säkerheten hos rekombinanta respektive moderna plasmabaserade preparat anses likvärdig. Alla barn rekommenderas dock behandling med rekombinanta preparat.

Profylaktisk behandling med faktorkoncentrat innebär att barn med sjukdomen i dag i stort sett kan leva som de flesta andra barn och delta i vanliga aktiviteter i förskolan och skolan. Individuellt anpassad behandling, till exempel daglig behandling i lägre dos för den som tränar aktivt, provas ut i samråd med behandlande hemofilicenter. Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen i vuxen ålder men anpassas efter livsstilen och riskerna för blödning.



En allvarlig biverkan till behandling med faktorkoncentrat är att antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII kan utvecklas. Antikropparna kan hämma (inhibera) effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer. Rekombinant framställd faktor VIII leder till utveckling av antikroppar i samma utsträckning som plasmaprodukter. Vid benägenhet att utveckla antikroppar sker detta i regel inom de första 50 behandlingarna och drabbar därför framför allt de yngsta barnen och personer med svår hemofili (cirka 30 procent).

En del patienter utvecklar endast antikroppar i låg halt och kan då behandlas med högre doser faktorkoncentrat. Höga nivåer av antikroppar gör att man inte längre får någon blodstillande effekt av det givna koncentratet. Behandlingen går då i stället ut på att stoppa blödningssymtom med hjälp av andra koagulationsfaktorer (så kallade bypassprodukter<sup>1</sup>).

Behandlingen av personer som har höga nivåer av antikroppar har som mål att så snart som möjligt framkalla immuntolerans, så att behandlingen med den saknade faktorn åter blir effektiv. Tidig toleransbehandling tycks ge större möjlighet att uppnå lyckade resultat. Det råder enighet i Sverige om att behandling bör ges vid hög koncentration av antikroppar trots att den är krävande. Vid låg eller måttlig koncentration är resultaten goda. Principen för behandlingen innebär att tillföra stora mängder faktor VIII under lång tid, ibland i kombination med immunhämmande (immunosuppressiva) medel, till exempel cytostatika. För barn kan det bli aktuellt med en port-A-cath-dosa. Hos 70–80 procent av barnen lyckas behandlingen med att ta bort eller kraftigt minska mängden antikroppar.

### **Nordiska behandlingsrekommendationer**

*Nedanstående är hämtat (och översatt) från Nordic Hemophilia Guidelines (nordiska behandlingsrekommendationer) från år 2015 [2].*

- Profylaktisk behandling bör initieras vid ettårsåldern innan leddskador uppstår och bör administreras med en dos på 25 IE per kilo kroppsvikt en gång per vecka
- Så snart det är möjligt ökas frekvensen till varannan dag
- Rekombinanta produkter ska användas i första hand
- Patienter med medelsvår hemofili som har en faktornivå på en till två procent, bör också sättas in på profylaktisk behandling. Den rekommenderade doseringen är 20–40 IE per kilo kroppsvikt varannan dag.
- Om blödning uppstår under profylaktisk behandling ges samma dos för att behandla en akut blödning.

### Behandling vid inhibitorutveckling

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) med en låg titer (halt) kan behandlas med en ökad dos av faktor VIII för att ”mätta” antikropparna, medan blödningar hos patienter med en hög titer behandlas med så kallade bypass-produkter. Det finns idag två tillgängliga bypass-produkter; Feiba (plasmaderiverat med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, aPCC) och NovoSeven (rekombinant koagulationsfaktor VII, rFVIIa). Tilläggsbehandling med tranexamsyra bör alltid övervägas vid behandling med rFVIIa men även i samband med aPCC för att förbättra den hemostatiska effekten.

Så kallad ITI-behandling (Immune tolerans induction) kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående antikroppar. Målet med behandlingen är att inducera tolerans [2].

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Esperoct är ett rekombinant framställt, pegylerat, långverkande faktor VIII-koncentrat som har en förlängd halveringstid vilket möjliggör glesare injektionsintervall än vad som är möjligt med faktor VIII-produkter utan förlängd halveringstid.

---

<sup>1</sup> NovoSeven och Feiba

Det finns tolv faktor VIII-koncentrat som ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention, nio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade, se Tabell 1 nedan.

**Tabell 1 Läkemedel inom förmånerna inom ATC-gruppen B02BD02 koagulationsfaktor VIII**

	Varumärke (substans)
Rekombinanta	Afstyla (lonoktokog alfa)
	Adynovi (rurioktokog alfa pegol)
	Advate (oktokog alfa)
	Elocta (emoroktokog alfa)
	Kovaltry (oktokog alfa)
	NovoEight (turoktokog alfa)
	Nuwiq (simoktokog alfa)
	ReFacto AF (moroktokog alfa)
	Jivi (damoktokog alfa pegol)
Plasmaderiverade	Immunate (antihemofilifaktor)
	Octanate (antihemofilifaktor)
	Octanate LV (antihemofilifaktor)

Företaget framför att TLV tidigare har bedömt att alla faktor VIII-koncentrat har jämförbar effekt att förebygga och behandla blödningar på gruppnivå. Företaget anser med anledning av detta att relevanta jämförelsealternativ till Esperoct är övriga faktor VIII-koncentrat.

### TLV:s diskussion

I samband med omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) bedömde TLV att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet. Även om doseringsanvisningarna varierar något, så finns det idag ingen evidens för att doseringen i svensk klinisk vardag skiljer sig åt mellan olika faktor VIII-koncentrat. Doseringen är individuell, oavsett vilket koncentrat som används. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i detta ärende, än i omprövningen (dnr 918/2017) och gör därför bedömningen att relevanta jämförelsealternativ till Esperoct är övriga faktor VIII-koncentrat.

Kostnaderna efter återbäring för övriga faktor VIII-koncentrat (utom Immunate) är konfidentiella varför TLV använder det faktor VIII-koncentrat, Immunate, med lägst pris (AUP) per genomsnittligt IE som grund för beräkning av en maximal läkemedelskostnad för behandling med faktor VIII-koncentrat.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med företaget, att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt samt att doseringen är individuell oavsett vilket koncentrat som används. Med anledning av detta gör TLV bedömningen att relevanta jämförelsealternativ till Esperoct är övriga faktor VIII-koncentrat.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Hemofili A kategoriseras i tre olika sjukdomsgrader beroende på faktor VIII-aktiviteten i plasma. Personer med en procent eller mindre av normal nivå av koagulationsfaktor i plasma definieras ha svår hemofili, personer med en till fem procent faktoraktivitet har medelsvår hemofili, och personer med fem till –30 procent faktoraktivitet har mild hemofili.

Hos de patienter som har en svår form av sjukdomen inträffar den första blödningen i regel tidigt, redan vid fem till sex månaders ålder. Hos de med medelsvår form kommer den första blödningen något senare, ofta runt ett till två års ålder. Blödningarna uppstår spontant eller

vid mycket liten inverkan. De som har en mild form av sjukdomen kan leva länge utan att sjukdomen upptäcks. I regel sker upptäckt först i samband med en större olycka eller en operation där den blödning patienten har är mycket svår att stilla.

Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som förekommer främst i leder och muskler, men blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga en blödning i hjärnan. Obehandlade blödningar i leder orsakar svår smärta på grund av ökat tryck i leden och kan på sikt utvecklas till en kronisk ledsjukdom med icke-reversibla skador. Hemofilpatienter i Sverige i dag har tillgång till behandling med faktor VIII-koncentrat och majoriteten av patienterna har en välkontrollerad sjukdom.

**TLV:s bedömning:** Obehandlad sjukdom leder till bestående ledskador, risk för allvarliga tillstånd vid hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. TLV bedömer därför att obehandlad sjukdom har en mycket hög svårighetsgrad.

Patienter med välfungerande behandling och kontrollerad sjukdom har dock en kvarvarande risk för genombrottsblödningar varför patienterna kommer att behöva livslång substitutionsbehandling. För patienter med en kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Esperoct's godkännande baseras på ett kliniskt studieprogram i vilket 270 patienter tidigare behandlade med faktor VIII-koncentrat deltagit, se Tabell 2 nedan. Fem studier utvärderade effekten att förebygga och behandla blödningsperioder, säkerheten, livskvaliteten och den farmakokinetiska profilen för turoktokog alfa pegol. Två pågående studier inkluderar tidigare obehandlade patienter.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Resultat
Pathfinder 2 [3]	Fas III-studie, multinationell, öppen, icke randomiserad	Studiens huvuddel <ul style="list-style-type: none"> <li>Profylax med 50 IE turoktokog alfa pegol /kg var 4:e dag (n= 175)</li> <li>Turoktokog alfa pegol vid behov (n= 12)</li> </ul>	N=186 män mellan 12 och 66 år med svår hemofili A.  Studien inkluderar patienter från: Nordamerika, Kroatien, Danmark, Frankrike, Norge, Ryssland, Spanien, Sverige, Schweiz, Storbritannien, Australien, Brasilien, Japan, Korea, Malaysia, Taiwan och Turkiet.	Medianvärdet för ABR* för profylaxarmen var 1,33 (IQR** 0,00-4,61). Av de 175 patienter som fick profylaxbehandling i studien upplevde 70 (40%) inga blödningar under studien. Medianvärdet för ABR för vid behovsgruppen var 30,87 (IQR; 18,64-76,00) vilket kan jämföras med 36,00 (IQR 24,00-76,00) före studiestart. Under huvuddelen av studien bedömdes den hemostatiska effekten som lyckad vid 366 blödningar (83,9 %) i profylaxgruppen respektive vid 490 blödningar (92,1 %) i vid behovsgruppen.
Pathfinder 2 – extension [3, 4]	Fas III-studie, multinationell, öppen, icke randomiserad.	55 patienter från Pathfinder 2 Patienter med låg blödningsbenägenhet randomiserades, övriga patienter randomiserades inte. <ul style="list-style-type: none"> <li>Profylax 50 IE turoktokog alfa pegol /kg var 4:e dag (n= 17)</li> <li>Profylax 75 IE turoktokog alfa pegol /kg var 7:e dag (n= 38)</li> </ul>	N=55 patienter från Pathfinder 2	Ingen patient i någon av de randomiserade grupperna utvecklade inhibitorer mot faktor VIII under extensionsfasen. En patient som randomiserades hade antikroppar mot PEG och vid några tillfällen testades patienter positiva för en låg titer PEG-antikroppar. Median ABR (IQR) var 0,00 (0,00-2,23) för patienter som doserade var fjärde dag respektive 0,00 (0,00 -2,36) för patienter som doserade en gång per vecka. Medel ABR (95%CI) var 1,66 (0,69-4,04) respektive 1,65 (0,87-3,13).
Pathfinder 3 [3, 5]	En multinationell, öppen, singelarmad, icke randomiserad kirurgisk fas III-studie		Män från Pathfinder 2 över 12 år med svår hemofili A (faktor VIII aktivitet <1%) n=16	Hemostasen bedömdes som lyckad för 17 av 18 ingrepp (94,4 %). För ett av ingreppen bedömdes hemostasen som måttlig.
Pathfinder 5 [3, 6]	En multinationell, öppen, okontrollerad, singelarmad fas III-studie	Profylax med mellan 50-75 IE/kg turoktokog alfa pegol /kg två gånger per vecka	Pojkar under 12 år med hemofili A Studien inkluderar patienter från: Asien, Europa och Nordamerika	Medianvärdet för ABR var 1,95 och observerat medel ABR (95 % CI) var 2,13 (1,48-3,06). Ingen patient utvecklade inhibitorer mot faktor VIII.

Pathfinder 5 – extension	En multinationell, öppen, okontrollerad, singelarmad fas III-studie	Profylax med mellan 50-75 IE-turoktokog alfa pegol /kg två gånger per vecka	Inkluderar patienter från Pathfinder 5	Pågående studie, inga resultat har publicerats. Planerat avslut december 2020
Pathfinder 6 Pågående ClinicalTrials Identifier: NCT02137850	En öppen, singelarmad, okontrollerad fas IIIa-studie	Profylax eller vid behovsdosering med 20-75 IE turoktokog alfa pegol /kg frekvens och dosering är beroende av om IE-turoktokog alfa pegol ska ges för att behandla blödning eller som blödningsprofylax.	32 tidigare obehandlade barn $\leq 6$ år med svår hemofili A (faktor VIII aktivitet $<1\%$ )  Studien inkluderar patienter från: Algeriet, Argentina, Australien, Österrike, Bulgarien, Kanada, Frankrike, Tyskland, Grekland, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Rumänien, Spanien, Taiwan, Thailand och USA	Pågående studie. Planerat avslut november 2021 Ina resultat har publicerats Primärt effektmått incidens av inhibitorer
Pathfinder 8 Pågående ClinicalTrials Identifier: NCT03528551	Fas IIIb öppen, icke randomiserad, parallellgruppsstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profylax med turoktokog alfa pegol 75 IE/kg en gång per vecka</li> <li>• Profylax med turoktokog alfa pegol 60 IE/kg (för patienter under 12 år) and 50 IE/kg (för patienter över 12 år) två gånger per vecka</li> <li>• Profylax med turoktokog alfa pegol 50 IE/kg tre gånger per vecka</li> </ul>	Studien inkluderar manliga patienter med svår hemofili A (faktor VIII aktivitet $<1\%$ ) från Pathfinder 2 och Pathfinder 5 (n=160)  Studien inkluderar patienter från: Australien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Danmark, Frankrike, Tyskland, Grekland, Ungern, Israel, Italien, Japan, Korea, Litauen, Malaysia, Nederländerna, Norge, Portugal, Puerto Rico, Spanien, Schweiz, Taiwan, Turkiet, Ukraina, Storbritannien och USA.	Pågående studie, inga resultat har publicerats. Planerat avslut december 2020 Studiens primära effektmått antal rapporterade oönskade händelser.

\*=ABR, annual bleeding rate, årlig blödningsfrekvens \*\*=IQR, interquartile range, avståndet mellan quartilerna

## **Pathfinder 2**

### **Metod [3, 4, 7]**

Pathfinder 2 var en multinationell, multicenter, icke kontrollerad, icke randomiserad fas III-studie med syfte att utvärdera turoktokog alfa pegols effekt att förebygga och behandla blödningar hos vuxna, barn och ungdomar med svår hemofili A. Även säkerhet och farmakokinetik utvärderades i studien. För att inkluderas i studien skulle patienterna ha haft minst 150 exponeringsdagar för något annat faktor VIII-koncentrat. Studien bestod av en huvuddel och två förlängningsdelar. Pathfinder 2 inkluderade manliga patienter mellan 12 och 66 år. Patienter med en historik av tromboemboli inkluderades inte i studien.

Studien hade två primära effektmått; att bedöma årlig blödningsfrekvens, ABR, för patienter i profylaxgruppen och incidensen för inhibitorer. Sekundära effektmått inkluderade den hemostatiska effekten av turoktokog alfa pegol vid behandling av blödning och antal injektioner samt dosering för att hämma blödning. Det hemostatiska svaret bedömdes av patient eller vårdgivare enligt en fyrgradig skala; utmärkt, gott, måttligt eller inget.

### **Resultat [3, 4, 7]**

Totalt 186 patienter inkluderades i studien och delades in i två grupper:

- Profylax 50 IE turoktokog alfa pegol /kg var fjärde dag (n= 175)
- Vid behovsbehandling (n=12)

Resultat huvuddelen:

Patienter som allokerades till profylaxgruppen fick en singeldos turoktokog alfa pegol 50 IE per kg kroppsvikt var fjärde dag. Denna dosering baserades på resultaten från Pathfinder 1 [3, 8] som var en doseskaleringsstudie, se 2.4.1. Extradoser administrerades vid genombrottsblödningar eller i händelse av mindre kirurgiskt ingrepp. Blödningar behandlades med turoktokog alfa pegol mellan 20 till 75 IE per kg kroppsvikt beroende på blödningens placering och dess svårighetsgrad.

Medianvärdet för ABR för profylaxarmen var 1,33 (IQR 0,00-4,61) av de 175 patienter som fick profylaxbehandling i studien upplevde 70 (40%) inga blödningar under studien. För profylaxarmen var medianvärdet för ABR högre för de patienter som före studiestart fått vid behovsbehandling jämfört med de som fått profylaktisk behandling även före studiestart.

Medianvärdet för ABR för vid behovsgruppen var 30,87 (IQR; 18,64-76,00) vilket kan jämföras med 36,00 (IQR 24,00-76,00) före studiestart. Under huvuddelen av studien bedömdes den hemostatiska effekten som lyckad vid 366 blödningar (83,9 %) i profylaxgruppen respektive vid 490 blödningar (92,1 %) i vid behovsgruppen.

Farmakokinetiska parametrar efter en singeldos turoktokog alfa pegol studerades i en subgrupp med 28 veckors mellanrum var medelhalveringstiden för turoktokog alfa pegol 18,3 och 18,2 timmar. Av totalt 164 patienter som fullföljde studien var det en patient som utvecklade inhibitorer under studien.

## **Pathfinder 2- extension**

### **Metod [3, 4]**

Den 24-veckor långa Pathfinder 2-extension var en multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III-studie med syfte att utvärdera säkerhet och effekt för turoktokog alfa pegol som profylaxbehandling och behandling av blödning vid administrering var fjärde dag jämfört med en gång per vecka. Studiens primära effektmått var ABR och incidens av inhibitorer. Sekundära effektmått var bedömning av det hemostatiska svaret och sekundärt effektmått med avseende på säkerhet var förekomst av allvarliga biverkningar. Patienter kunde inkluderas i extensionsfasen om de hade fått profylaktisk behandling och om de hade haft två eller färre blödningar under studiens huvudfas.

55 patienter med låga blödningsfrekvenser från huvuddelens profylaxgrupp inkluderades i extensionsfasen och randomiserades till:

- Profylax 50 IE turoktokog alfa pegol /kg var fjärde dag (n= 17)
- Profylax 75 IE turoktokog alfa pegol /kg var sjunde dag (n= 38)

De återstående 88 patienterna i den icke randomiserade gruppen fortsatte på profylaktisk behandling med 50 turoktokog alfa pegol /kg var fjärde dag.

### Resultat [3, 4]

Ingen patient i någon av de randomiserade grupperna utvecklade inhibitorer mot faktor VIII under extensionsfasen. En patient som randomiserades hade antikroppar mot PEG och vid några tillfällen testades patienter positiva för en låg titer PEG antikroppar. PEG-antikropparna hade ingen klinisk effekt på någon av patienterna.

Tabell 3 resultat Pathfinder 2- extension [4]

	50 IE/kg var fjärde dag	75 IE/kg var sjunde dag
Andel patienter som ej upplevde någon blödning under extensionsfasen (%)	52,9 (9/17)	57,9 (22/38)
Median ABR (IQR)	0,00 (0,00-2,23)	0,00 (0,00 (2,36)
Observerat medel ABR* (95 % CI)	1,66 (0,69-4,04)	1,65 (0,87-3,13)
Antal blödningsepisoder (antal patienter)	13 (8)	25 (16)

\*ABR= annual bleeding rate, årlig blödningsfrekvens

De behandlade blödningsepisoderna se Tabell 3 klassificerades som milda eller måttliga och behandlingen bedömdes som lyckad för 100 procent av blödningarna för gruppen som behandlades var fjärde dag respektive 80 procent för gruppen som behandlades var sjunde dag. 94,7 procent av totalt antal blödningsepisoder kunde behandlas med färre än två injektioner. Medelantalet injektioner som krävdes för att kontrollera blödningarna var 1,5 för gruppen som behandlades var fjärde dag respektive 1,3 för gruppen som behandlades var sjunde dag.

### Pathfinder 3

#### Metod [3, 5]

En multinationell, öppen, singelarmad, icke randomiserad kirurgisk studie med syfte att utvärdera säkerhet och hemostatisk effekt för turoktokog alfa pegol vid större planerade kirurgiska ingrepp till patienter med hemofili A. Studiens primära effektmått var den hemostatiska effekten av turoktokog alfa pegol efter avslutat ingrepp bedömd enligt en fyrgradig skala: utmärkt, gott, måttligt eller inget. Lyckad hemostas definierades som utmärkt eller god. Sekundärt effektmått var hemostatisk effekt postoperativt (dag 1–6 och 7–14 efter ingrepp). Andra sekundära effektmått var medelkonsumtion av turoktokog alfa pegol under ingreppet samt postoperativt, blodförlust (uppskattat av kirurgen), antal transfusioner under ingreppet samt antal hospitaliseringsdagar. Studiepopulationen som rekryterades från Pathfinder 2 var män över 12 år med svår hemofili A (faktor VIII-aktivitet <1%) och skulle ha fått minst fem doser turoktokog alfa pegol. Patienter med inhibitorer exkluderades.

På dagen för ingreppet fick patienten en laddningsdos turoktokog alfa pegol maximalt två timmar före det planerade ingreppet.

#### Resultat [3, 5]

Totalt genomgick 16 patienter 18 kirurgiska ingrepp. Alla ingrepp var planerade i förväg och 17 var ortopediska. Alla ingrepp genomfördes effektivt. Hemostasen bedömdes som lyckad för 17 av 18 ingrepp (94,4 %). För ett av ingreppen bedömdes hemostasen som måttlig. Detta ingrepp genomfördes på en patient med flera samsjukligheter såsom att patienten var HCV- och Hiv-positiv samt hade levercirros. Medelblodförlusten (SD) under ingreppet var 486,4 ml (1185 ml). Tre spontana ledblödningar inträffade postoperativt hos tre patienter, dessa behandlades med turoktokog alfa pegol och den hemostatiska effekten bedömdes som lyckad.

Patienterna fick i genomsnitt 1,7 doser turoktokog alfa pegol på dagen för ingreppet. Medelkonsumtionen under den postoperativa perioden mellan dag ett och sex var 35,5 IE turoktokog alfa pegol/kg.

Inga fall av inhibitorutveckling eller tromboemboliska händelser rapporterades under studien.

## Pathfinder 5 [3, 6]

### Metod

Pathfinder 5 var en multinationell, öppen, okontrollerad, singelarmad fas III-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet för turoktokog alfa pegol för profylax och behandling av blödningsepisoder hos tidigare behandlade barn (<12 år) med svår hemofili A (<1 % av faktor VIII-aktiviteten). Patienter med historia av inhibitorutveckling exkluderades ur studien. Primära effektmått var incidensen av inhibitorer mot faktor VIII. Sekundära effektmått var allvarliga biverkningar, hemostatisk effekt av turoktokog alfa pegol vid blödningsepisod samt ABR.

### Resultat

Totalt 68 patienter inkluderades i studien, 34 var mellan 0 och 5 år och 34 mellan 6 och 11 år. Patienterna fick en genomsnittlig dos på 60 IE/kg turoktokog alfa pegol två gånger per vecka (ett intervall mellan 50-75 IE/kg var tillåtet). Blödningsepisoder behandlades med 20-75 IE/kg turoktokog alfa pegol. Ingen patient utvecklade inhibitorer mot faktor VIII. Två patienter testades positiva för antikroppar mot turoktokog alfa pegol och 21 (31,4 %) testades positiva för antikroppar mot PEG innan första exponeringen av turoktokog alfa pegol.

29 patienter (42,6 %) hade inga blödningsepisoder under studietiden, resterande 39 hade totalt 70 blödningsepisoder, varav alla klassificerades som milda eller måttliga, se Tabell 4.

Den hemostatiska effekten bedömdes som lyckad för 78,6 procent (95% CI 67,1-86,9) av blödningarna. En majoritet av blödningarna (56/70, 80 %) kunde stillas med färre än två injektioner turoktokog alfa pegol. Halveringstiden var jämförbar mellan de två åldersgrupperna; 13,2 timmar för den yngre gruppen respektive 14,3 för den äldre.

Tabell 4 resultat alla blödningar Pathfinder 5 [6]

	Yngre barn Ålder 0-5 år (n=34)	Äldre barn Ålder 6-11 år (n=34)	Totalt
Totalt antal blödningar	30	40	70
Andel patienter som fick någon blödning under studietiden (%)	19 (55,9)	20 (58,8)	39 (57,4)
Median ABR** (IQR)	1,94 (0-2,08)	1,97 (0-3,91)	1,95 (0-2,79)
Observerat medel ABR* (95 % CI)	1,94 (1,10-3,42)	2,30 (1,40-3,75)	2,13 (1,48-3,06)

\*uppskattat baserat på Poissons regressionsmodell \*\*\*ABR= annual bleeding rate, årlig blödningsfrekvens

## Oönskade händelser i de kliniska studierna

### Faktor VIII-inhibitorer

Ett fall av inhibitorutveckling har rapporterats i de kliniska studierna. Detta inträffade hos en 18-årig patient tidigare behandlad med profylaktisk behandling med Esperoct. Patienten hade en förhöjd risk för att utveckla faktor VIII-inhibitorer på grund av en genmutation.

Av de 32 tidigare obehandlade patienterna i den pågående studien Pathfinder 6 har fyra patienter utvecklat inhibitorer mot faktor VIII.

### Övriga oönskade händelser

De mest förekommande biverkningarna i de kliniska studierna var; inflammation i näsa och svalg, huvudvärk, ledvärk, hosta, diarré och influensa. Majoriteten (88 %) av de rapporterade biverkningarna bedömdes inte vara allvarliga. 66 rapporterade biverkningar hos 42 patienter



(16 %) bedömdes vara allvarliga, fyra av dessa bedömdes av investigatören kunna vara relaterade till behandling med turoktokog alfa pegol.

European Medicines Agency, EMA, bedömer att den observerade förekomsten av inhibitorer inte anses vara en stark indikator för en högre incidens för faktor VIII-inhibitorer jämfört med andra faktor VIII-produkter. Incidensen i den tidigare obehandlade populationen anses vara i linje med den förväntade incidensen i den populationen.

32 patienter hade redan existerande anti-PEG-antikroppar innan administrering av Esperoct. Tjugo av dessa 32 patienter var negativa för anti-PEG-antikroppar efter administrering av Esperoct. Elva patienter utvecklade övergående låg-titer anti-PEG-antikroppar. Ingen korrelation med biverkningar kunde fastställas.

#### **EMA:s kommentar till godkännandet**

EMA har bedömt att Esperocts effekt med avseende på prevention och behandling av blödningar har bevisats på ett sätt som EMA finner övertygande.

Avseende säkerheten bedömer EMA att det finns en okänd risk avseende långtidseffekterna av PEG-exponering. Vid tiden för godkännandet är det okänt huruvida exponering i olika organ och vävnader är av relevant klinisk konsekvens. Av särskilt intresse är den potentiella kliniska påverkan på hjärnans utveckling hos barn. Med anledning av detta är indikationen begränsad till vuxna och ungdomar. Långtidseffekter på immunogenicitet och potentiell PEG-exponering för Esperoct är okända, EMA har därför begärt att företaget senast 31 december 2027 ska inkomma med en säkerhetsstudie för att utvärdera de potentiella effekterna av PEG-exponering. Biverkningsprofilen anses vara acceptabel och risk/nytta-balansen bedöms vara positiv [3].

Vidare skriver EMA som en kommentar till den godkända doseringen för Esperoct. I förlängningsfasen till Pathfinder 2 erbjöds patienter som upplevt maximalt upp till två blödningsepisoder under det senaste halvåret, att randomiseras till en veckovis profylaxregim med Esperoct 75 IE/kg. EMA anser inte att det uppmätta ABR-värdet kan ligga till grund för ett regulatoriskt beslut om förlängt doseringsintervall. Medelvärdet för ABR för de patienter som doserades var 7:e dag var dubbelt så högt som för de patienter som doserades med 40 IE per kg kroppsvikt var 4:e dag. Vidare var det totalt mer än hälften av de patienter som switchat till profylax var 7:e dag som sedan switchade tillbaka till profylax var 4:e dag och med tanke på det senare skriver EMA att den rekommenderade startdosen för Esperoct ska vara 50 IE per kg kroppsvikt var 4:e dag [3].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att effekten av att behandla och förebygga blödningar med Esperoct är jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat vid godkänd dosering för profylaktisk behandling enligt respektive koncentrats produktresumé. Vidare bedömer TLV att säkerheten avseende inhibitorutveckling vid behandling med Esperoct hos patienter som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat är jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat.

## **2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

### **Farmakokinetiska simuleringar**

[-----  
-----  
-----  
-----].

Figuren omfattas av sekretess

Figur 1 [-----]  
-----]

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

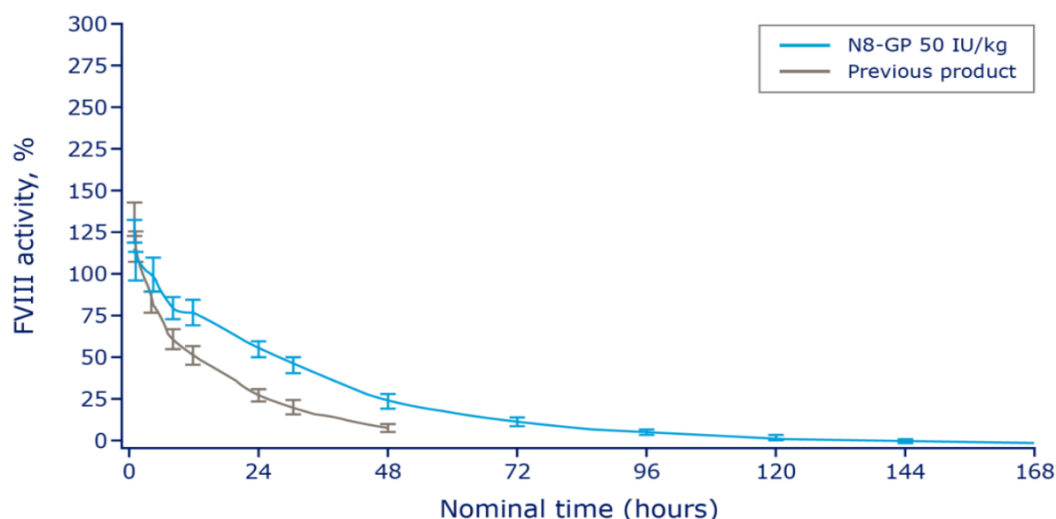
Enligt företaget leder den högre faktor VIII-aktiviteten som behandling med turoktokog alfa pegol ger, ett bättre profylaktiskt skydd för patienterna med en minskad risk för genombrottsblödningar och blödningar som kan leda till ledsador.

#### 2.4.1 Direkt jämförande farmakokinetisk studie

Pathfinder 1 var en fas I, öppen, doseskaleringsstudie med syfte att utvärdera farmakokinetik och säkerhet för turoktokog alfa pegol till 26 patienter med Hemofili A [8].

Patienterna fick vid första besöket en singeldos av ett faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid och vid andra besöket fick patienterna en dos av turoktokog alfa pegol på samma nivå som vid det första besöket. Halveringstiden för turoktokog alfa pegol var 19 timmar vilket motsvarar en 1,6 gånger längre halveringstid jämfört med faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid. Clearance<sup>2</sup> reducerades med ungefär 30 procent jämfört med faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid se Figur 2. Skillnaden i halveringstid mellan produkterna var statistiskt signifikant ( $P < 0,001$ ) [8].

<sup>2</sup>Clearance= ett mått på den hypotetiska plasmavolym som är helt befriad från en viss substans per tidsenhet



**Figur 2** Faktor VIII-aktiviteten % efter dosering med 50 IE/kg N8-GP (turoktokog alfa pegol) vs 50 IE/kg faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid.

### TLV:s diskussion

Farmakokinetiska data från den direkt jämförande studien Pathfinder 1 visar att en engångsdos med Esperoct leder till en ungefär 56 procent längre halveringstid samt ett 30 procent lägre clearance, jämfört med faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid

**TLV:s bedömning:** Företagets farmakokinetiska simuleringar visar att om Esperoct doseras två gånger per vecka så resulterar behandling med Esperoct i högre faktor VIII-aktivitet än andra faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid. Simuleringen visar att Esperoct kan doseras två gånger per vecka och ändå ge ett likvärdigt skydd mot blödningar som andra faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid.

Den direkt jämförande farmakokinetikstudien visar att en engångsdos av Esperoct leder till en högre faktor VIII-aktivitet i plasma jämfört med en engångsdos av faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid. Studien visar att halveringstiden efter en engångsdos av Esperoct är ungefär 56 procent längre än den för faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid.

TLV bedömer att Esperoct har en längre halveringstid och kan doseras med en något lägre faktorförbrukning än faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid utan att effekten blir sämre.

## 3 Hälsoekonomi

Inom läkemedelsförmånerna finns tolv faktor VIII-koncentrat, nio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade koncentrat för behandling av hemofili A. Samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna bedöms ha jämförbar effekt och säkerhet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att övriga faktor VIII-koncentrat utgör relevanta jämförelsealternativ till Esperoct.

Företaget hänvisar till att TLV tidigare har konstaterat att samtliga faktor VIII-koncentrat bedöms ha jämförbar effekt och säkerhet har därför inkommit med en mycket förenklad hälsoekonomisk analys, baserad på en prisjämförelse. Företaget hävdar att deras produkt bör jämföras med övriga produkter med förlängd halveringstid och [-----].

Esperoct bedöms ha jämförbar effekt i jämförelse med samtliga faktor VIII-koncentrat. Mot bakgrund av detta, bedömer TLV, i enlighet med tidigare praxis, att kostnaden för långtidsförebyggande (profylaktisk) behandling med Esperoct ska jämföras med kostnaden för profylaktisk behandling för övriga faktor VIII-koncentrat. TLV beräknar läkemedelskostnader baserat på dosering vid profylaktisk behandling då denna behandlingsregim är den som leder till högst kostnader.

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Dosering/administrering

Esperoct (turoktokog alfa pegol) är avsett är en injektionsvätska för intravenös användning. Den rekommenderade doseringen för Esperoct vid profylaktisk behandling mot blödning är 50 IE per kg kroppsvikt var fjärde dag för vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt. Justeringar av doser och administreringsintervall kan övervägas utifrån uppnådda faktor VIII-nivåer och den maximala enkeldosen är 75 IE per kg kroppsvikt. I Tabell 5 redovisas dosen per kg kroppsvikt och år, vilket uppgår till 4 563 IE.

Tabell 5 Total dos enligt produktresumén per kg kroppsvikt och år för Esperoct

Dosering enligt produktresumé (SPC) per kg kroppsvikt	Dosintervall (dagar)	Dosering per kg kroppsvikt och år
50 IE	4	4 563 IE

För majoriteten av faktor VIII-koncentrat<sup>3</sup> gäller doseringen 20 till 40 IE med två till tre dagars intervall. Detta resulterar i en total dos per kg kroppsvikt och år i genomsnitt 4 867 IE. För produkterna med förlängd halveringstid, Adynovi och Elocta, gäller doseringen 40 till 50 IE med tre till fyra dagars intervall respektive 50 IE med tre till fem dagars intervall. Detta resulterar i en total dos per kg kroppsvikt och år på i genomsnitt 4 867 IE.

#### 3.1.2 Kostnader för läkemedlet

##### *Esperoct*

Esperoct finns i fem förpackningsstorlekar; 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE och 3000 IE. Ansökt pris för Esperoct är 7,55 kronor per IE, AIP, vilket motsvarar 7,74 kronor per IE, AUP, baserat på ett genomsnitt av förpackningsstorlekarna se Tabell 6.

<sup>3</sup> Advate, Immunate, Kovaltry, NovoEight, Nuwiq, Octanate, Octanate LV och ReFacto

**Tabell 6 Pris per enhet för Esperoct**

Produkt	Styrka	AUP per förpackning	Genomsnittligt AUP per IE
Esperoct	500 IE	3896,75 kr	7,74 kr
	1000 IE	7747,25 kr	
	1500 IE	11597,75 kr	
	2000 IE	15448,25 kr	
	3000 IE	23149,25 kr	

AUP: apotekens utförsäljningspris, IE: internationell enhet.

### Övriga faktor VIII-koncentrat

I omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) framgår av TLV:s beslut att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor, varför dessa kunde kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Ett faktor VIII-koncentrat, Immunate, bedömdes uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till fastställt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterar TLV att sidoöverenskommelserna, som träffats mellan landstingen och företagen avseende dessa, innebär att kostnaden för användning av koncentraterna inom läkemedelsförmånerna är lägre eller i nivå med fastställt pris (AUP) för Immunate. Även dessa faktorkoncentrat bedömdes uppfylla 15 § förmånslagen. Det innebär att fastställt pris (AUP) för Immunate är det faktor VIII-koncentrat med lägst läkemedelskostnad sett till AUP som TLV bedömer har en rimlig kostnad. Resterande koncentrats läkemedelskostnader, som TLV bedömt som rimliga, är belagda med sekretess (kostnader efter återbäring).

Som utgångspunkt för TLV:s beräkningar har därför fastställt pris (AUP) för Immunate använts för att beräkna kostnaden för användning i jämförelsealternativet enligt Tabell 7 nedan. Denna kostnad motsvarar ett pris per IE på 3,82 kronor baserat på ett genomsnitt av samtliga förpackningsstorlekar som ingår i läkemedelsförmånerna.

**Tabell 7 Pris per enhet för faktor VIII koncentrat baserat på Immunates AUP**

Produkt	Styrka	Förpackning	AUP per förpackning	Genomsnittligt AUP per IE
Immunate	250 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 ml	974,20 kr	3,82 kr
	500 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 ml	1 904,40 kr	
	1000 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 ml	3 764,90 kr	

AUP: apotekens utförsäljningspris, IE: internationell enhet.

## 4 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna kommer att innebära att kostnaden för användning minskar. Regionerna och företaget har enats om att företaget ersätter regionerna med [-----] av läkemedelskostnaden för Esperoct.

För att skatta den totala läkemedelskostnaden för Esperoct och övriga faktor VIII-koncentrat har TLV utgått från en genomsnittlig vikt på 70 kg för en vuxen patient. Resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i tabellerna nedan.

Den totala läkemedelskostnaden för Esperoct motsvarar cirka 2 472 000 per patient (70 kg) och år *utan* hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, se Tabell 8.

**Tabell 8 Läkemedelskostnader per patient och år vid profylaktisk behandling för Esperoct utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, SEK (AUP)**

Dosering enligt produktresumé (SPC) per kg kroppsvikt	Dosintervall (IE) per kg kroppsvikt och år (genomsnitt)	Total läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år
50 IE	4 563	2 472 233 kr

Den totala läkemedelskostnaden för Esperoct motsvarar [-----] per patient (70 kg) och år *med* hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, se Tabell 9.

**Tabell 9 Läkemedelskostnader per patient och år vid profylaktisk behandling för Esperoct med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, SEK (AUP)**

Dosering enligt produktresumé (SPC) per kg kroppsvikt	Dosintervall (IE) per kg kroppsvikt och år (genomsnitt)	Total läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år (genomsnitt)
50 IE	4 563	[-----]

Den totala läkemedelskostnaden för övriga faktor VIII-koncentrat, baserat på ett fastställt pris för Immunate och en genomsnittlig dosering på 4 867 IE per kg och år, motsvarar cirka 1 301 000 kronor per patient (70 kg) och år.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling med Esperoct, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, är lägre i jämförelse med den maximala läkemedelskostnaden för faktor VIII-koncentrat som TLV har bedömt vara rimlig.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att kostnaden för användning för Esperoct är rimlig med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

### 4.1.1 Osäkerheter

Esperoct är ett rekombinant framställt, pegylerat, långverkande faktor VIII-koncentrat som har en förlängd halveringstid vilket möjliggör glesare injektionsintervall än vad som, enligt företaget, är möjligt med rekombinanta faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid. TLV anser därför att en skattning av den totala läkemedelskostnaden för Esperoct i jämförelse med övriga faktor VIII-koncentrat kan baseras på den rekommenderade doseringen i enlighet med produktresumén vid profylaktisk behandling.

TLV anser dock att det råder en viss osäkerhet i antagandet att den dos av Esperoct som kommer att förskrivas i klinisk praxis, kommer att vara lägre än den genomsnittliga dosen för övriga faktor VIII-koncentrat.

Om Esperoct i klinisk praxis doseras på liknande sätt som faktor VIII-koncentraten uppgår kostnaden för användning av läkemedlet, [-----] lägre än den maximala läkemedelskostnaden för övriga faktor VIII-koncentrat (baserat på Immunates AUP). Detta styrker att kostnaden för användning av Esperoct är rimlig.

## 4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppger att fullskalig försäljning för Esperoct är avhängigt den plats Esperoct får i regionernas prioriteringslista som fungerar som stöd för kommunikation till regionerna gällande faktor VIII-koncentrat. Listan rangordnar i vilken prioriteringsordning som regionerna ska använda faktor VIII-koncentrat, där det koncentrat med lägst läkemedelskostnad efter återbäring har högst prioritet och därmed förväntas få större försäljning och så vidare. Företaget uppger vidare att de förväntar sig en konverteringsgrad (patienter som byter till Esperoct) under år [-----].

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel fanns det år 2019 total 434 patienter som behandlades med faktor VIII-koncentrat.

**TLV:s bedömning:** TLV håller med företaget i deras bedömning att marknadsandelen för Esperoct är beroende av vilken plats i regionernas prioriteringslista Esperoct får. Introduktionen av Esperoct bedöms inte medföra någon budgetpåverkan eftersom Esperoct bedöms ersätta andra faktor VIII-koncentrat.

## 4.3 Samlad bedömning av resultaten

Effekten av att förebygga och behandla blödningar med Esperoct bedöms vara jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat. TLV bedömer med anledning av detta att en kostnadsjämförelse bör ligga till grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

Den totala läkemedelskostnaden per patient och år är lägre för Esperoct jämfört med den maximala läkemedelskostnaden som bedömts vara rimlig för övriga faktor VIII-koncentrat, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Inga utvärderingar från andra relevanta länder har identifierats.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

I Tabell 10 nedan finns företagets internationella prisuppgifter för Esperoct.

**Tabell 10 Företagets uppgifter om internationella priser**

Tabellen omfattas av sekretess
--------------------------------



## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

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

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

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

#### *Faktor VIII-koncentrat*

Äldre faktor VIII-koncentrat inkluderades i läkemedelsförmånerna i och med övergångsbestämmelserna till nuvarande lag. Det innebär att kostnadseffektiviteten av dessa koncentrat aldrig har prövats mot nuvarande bestämmelse i 15 § förmånslagen. De faktorkoncentrat som inkluderades i förmånerna efter år 2002 jämfördes med dessa äldre koncentrat, vilket betydde att inget faktor VIII-koncentrat hade prövats mot 15 § förmånslagen jämfört med ingen behandling.

TLV genomförde en omprövning av faktor VIII-koncentrat vilken avslutades år 2012 och resulterade i att de företag som marknadsförde rekombinant framställda produkter med högst pris sänkte priserna så att alla rekombinanta därefter låg på samma pris per enhet. De plasmaderiverade produkterna hade ett lägre pris och där skedde inga prissänkningar. I omprövningen bedömdes alla faktor VIII-produkter vara effektmässigt likvärdiga. Kostnadseffektiviteten utreddes aldrig där behandling med faktor VIII-koncentrat jämfördes med behandling utan faktor VIII-koncentrat. Omprövningen och efterföljande prissänkningar för äldre produkter enligt 15-årsregeln resulterade i att priserna per enhet sjönk jämfört med år 2012. Dock ökade de totala kostnaderna för behandling med faktor VIII-koncentrat med cirka tio procent mellan år 2012 och 2017.

I syfte att utreda kostnadseffektiviteten av faktor VIII-koncentrat för att säkerställa att kostnaden för användningen uppfyller 15 § i förmånslagen genomförde TLV ytterligare en omprövning på området vilken avslutades i maj 2018 (dnr 918/2017). TLV bedömde att effekt och säkerhet för de olika läkemedlen är jämförbara. För att skatta kostnaden i förhållande till nytta med behandling med faktor VIII-koncentrat bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ i denna omprövning var ingen behandling. Trepartsöverläggningar ägde rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Dessa överläggningar resulterade i att landstingen och företagen enades om att teckna sidoöverenskommelser för vissa produkter som resulterade i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelserna tillfördes ärendena och utgjorde en del av beslutsunderlaget i ärendena. TLV bedömde att kostnaden för användning för de produkter vars kostnad per vunnet QALY, jämfört ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor är rimlig och att förutsättningarna i 15 § förmånslagen var uppfyllda för dessa produkter och de ska kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. En produkt, Immunate, bedömdes uppfylla 15 § förmånslagen till dåvarande pris och utan sidoöverenskommelse. För den produkt vars

kostnad för användning översteg 1 miljon kronor per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, bedömde TLV att kostnaden inte var rimlig varför förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes inte vara uppfyllda varför denna produkt skulle ingå i förmånerna.

#### *Immunate*

TLV beslutade den 17 maj 2018 (dnr 977/2017, 3267/2017), på ansökan av företaget, den 8 maj 2018 om sänkt pris för Immunate (dnr 947/2018). Beslutet trädde ikraft den 1 juni 2018 och innebar att genomsnittligt pris per IE, från och med 1 juni 2018, var 3,82 kronor AUP. Till det beslutade lägre priset skattade TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Immunate till 845 000 – 962 000 kronor. TLV bedömde att kostnaden för användningen av Immunate är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger.

#### *Jivi*

TLV beslutade den 23 maj 2019 (dnr 2710/2018) att Jivi, ett faktor VIII-koncentrat, skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Jivi är avsett för profylaktisk behandling och behandling av blödning hos patienter med hemofili A som är tolv år eller äldre. TLV bedömde att effekten av att behandla och förebygga blödningar hos Jivi, samt säkerheten avseende inhibitorutvecklingen vid behandling hos patienter som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat, var god och jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat. Vidare bedömde TLV att Jivi hade visat sig ha en längre halveringstid än Kogenate FS. Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara övriga faktor VIII-koncentrat. Kostnaden för förebyggande behandling med Jivi jämfördes med kostnaden för profylaktisk behandling för övriga faktor VIII-koncentrat. I ovan nämnda omprövning som genomfördes år 2018 bedömdes Immunate uppfylla 15 § förmånslagen till dåvarande pris och utan sidoöverenskommelse. Med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som företaget och regionerna inom ramen för trepartsöverläggningar i ärendet tecknat bedömdes kostnaden för användning av Jivi vara rimlig då den totala läkemedelskostnaden per patient och år var lägre för Jivi än för Immunate till fastställt AUP.

## 7 Sammanvägning

---

Hemofili A är en form av blödarsjuka som orsakas av medfödd brist på eller avsaknad av koagulationsfaktor VIII, ett protein som behövs för att blodet ska kunna koagulera. Brist på proteinet innebär att blödningar kan uppstå spontant i leder och muskler och vara svåra att stilla. Blödningar kan också uppstå i inre organ och i hjärnan. Obehandlad sjukdom bedöms ha en mycket hög svårighetsgrad. För patienter med väl fungerande behandling och kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög. I Sverige idag finns inga obehandlade hemofilpatienter och majoriteten har en välkontrollerad sjukdom.

TLV bedömer att effekten av att behandla och förebygga blödningar för Esperoct är jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat samt att säkerheten avseende inhibitorutveckling vid behandling av patienter som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat är jämförbar med övriga faktor VIII koncentrat. TLV bedömer att Esperoct har en längre halveringstid och kan doseras med en något lägre faktorförbrukning än faktor VIII-koncentrat utan förlängd halveringstid utan att effekten blir sämre.

TLV gör, i likhet med företaget, bedömningen att relevanta jämförelsealternativ till Esperoct är övriga faktor VIII-koncentrat.

Ansökt pris är 7,55 kronor per internationell enhet (IE), AIP, vilket motsvarar 7,74 kronor per IE (AUP) baserat på ett genomsnitt av förpackningsstorlekarna.

Esperoct bedöms ha jämförbar effekt med övriga faktor VIII-koncentrat. Mot bakgrund av detta bedömer TLV, i enlighet med tidigare praxis, att kostnaden för långtidsförebyggande (profylaktisk) behandling med Esperoct ska jämföras med kostnaden för profylaktisk behandling för övriga faktor VIII-koncentrat. För att skatta den totala läkemedelskostnaden för Esperoct och övriga faktor VIII-koncentrat har TLV utgått från en genomsnittlig vikt på 70 kg för en vuxen patient i kostnadsjämförelsen.

I maj 2018 avslutade TLV en omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017). Av TLV:s beslut framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedöms vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understiger 1 miljon kronor. Dessa koncentrat kunde därför kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Ett faktorkoncentrat, Immunate, bedöms uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till dåvarande pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterar TLV att sidoöverenskommelserna, som träffats mellan landstingen (nu regionerna) och företagen avseende dessa, innebär att kostnaden för användning av koncentraten inom läkemedelsförmånerna är lägre eller i nivå med Immunates AUP. I detta ärende använder TLV därför kostnaden för Immunate som utgångspunkt för beräkning av kostnaden för användning av jämförelsealternativet (övriga faktor VIII-koncentrat).

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse som innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag för sidoöverenskommelsen ska tillföras TLV:s ärende och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling med Esperoct, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, är lägre i jämförelse med den maximala läkemedelskostnad för faktor VIII-koncentrat som TLV har bedömt vara rimlig. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna bedömer TLV att kostnaden för behandling med Esperoct är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Esperoct ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

## 8 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. (2015, 2020-04-30). *Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd - Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka/>
- [2] N. H. C. g. w. group, "Nordic hemophilia guidelines," ed, 2015.
- [3] EMA, "Assessment report Esperoct," 2019.
- [4] N. Curry, C. Albayrak, M. Escobar, P. Andre Holme, S. Kearney, R. Klamroth, *et al.*, "Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial)," *Haemophilia*, vol. 25, pp. 373-381, May 2019.
- [5] K. Hampton, P. Chowdary, S. Dunkley, S. Ehrenforth, L. Jacobsen, A. Neff, *et al.*, "First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A," *Haemophilia*, vol. 23, pp. 689-696, Sep 2017.
- [6] S. Meunier, J. Alamelu, S. Ehrenforth, H. Hanabusa, F. Abdul Karim, K. Kavakli, *et al.*, "Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A," *Thromb Haemost*, vol. 117, pp. 1705-1713, Aug 30 2017.
- [7] P. Giangrande, T. Andreeva, P. Chowdary, S. Ehrenforth, H. Hanabusa, F. W. Leebeek, *et al.*, "Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A," *Thromb Haemost*, vol. 117, pp. 252-261, Jan 26 2017.
- [8] A. Tiede, B. Brand, R. Fischer, K. Kavakli, S. R. Lentz, T. Matsushita, *et al.*, "Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A," *J Thromb Haemost*, vol. 11, pp. 670-8, Apr 2013.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.