

SÖKANDECSL Behring AB
Berga Backe 2
182 17 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-10-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cluvot	Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska	1250 IE	Injektionsflaskor 1250 IE + 20 ml	453809	20 225,00	20 392,00
Cluvot	Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska	250 IE	Injektionsflaskor 250 IE + 4 ml	539484	4 045,00	4 173,00

ANSÖKAN

CSL Behring AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cluvot	Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska	1250 IE	Injektionsflaskor 1250 IE + 20 ml	453809	20 225,00
Cluvot	Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska	250 IE	Injektionsflaskor 250 IE + 4 ml	539484	4 045,00

UTREDNING I ÄRENDET

Cluvot är avsett för vuxna och barn som profylax hos patienter med medfödd faktor XIII (FXIII)-brist och som perioperativ behandling av blödning i samband med operation av patient med medfödd FXIII-brist. Vid en kärlskada aktiveras kroppens koagulationssystem, med slutmål att bilda ett koagel som tätar det skadade partiet och därmed stoppar den pågående blödningen, FXIII är den sista faktorn som aktiveras i koagulationskaskaden. Medfödd FXIII-brist är en ovanlig sjukdom, det beräknas att det finns ca 5-10 patienter i Sverige med denna diagnos.

Majoriteten av fallen med medfödd FXIII-brist är allvarliga. Blödningssymptomen uppstår vanligen tidigt i livet och ett karakteristiskt symptom är navelstumpsblödning som ses inom några dagar efter förlossning hos mer än 80 % av patienterna. Övriga ställen för blödningar inkluderar bland annat underhudsblödningar, blödningar i munhåla och gom, muskler och leder samt hjärnblödningar. Vid otillräcklig behandling får runt 30 % av patienter intrakraniella blödningar (hjärnblödningar, ICH), vilket gör FXIII-brist till en potentiellt livshotande sjukdom. Cirka 80 % av de patienter som dör i sin sjukdom, avlider på grund av intrakraniell blödning. Förutom rena blödningssymptom kan även FXIII-brist ge andra symtom såsom försämrad sårhäkning och infertilitet hos kvinnor. Eftersom patienter med medfödd FXIII-brist har en konstant risk för allvarliga och livshotande blödningar behandlas de med FXIII. Det främsta målet med en sådan behandling är att undvika blödningar under ”normala” förhållanden och vid kirurgiska ingrepp.

Den aktiva substansen i Cluvot är renframställt koncentrat av FXIII, derivat från human plasma, som verkar på samma sätt som humana plasmaproteiner. Tillverkningsprocessen är komplex med flera steg som ska säkerställa både kvalitet och säkerhet hos produkten.

Startdos för Cluvot är 40 internationella enheter (IE) per kg kroppsvikt var 28:e dag (var 4:e vecka). Doseringen ska vägledas av den senaste lägsta aktivitetsnivån av FXIII, med målet att bibehålla en lägsta aktivitetsnivå av FXIII på ungefär 5-20 % av aktivitetsnivån hos individer utan sjukdomen. Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den

974/2014

kliniska effekten i varje enskilt fall. Doseringsregimen bör individanpassas med hänsyn till kroppsvikt, laboratorievärden och patientens kliniska tillstånd.

Behandling mot FXIII-brist kan ges antingen som profylax, det vill säga förebyggande behandling, eller som akut behandling vid pågående blödning (så kallad vid behovsbehandling). Förebyggande behandling är att föredra framför vid behovsbehandling.

De studier som ligger till grund för godkännandet är prospektiva, öppna studier. På grund av sjukdomens sällsynthet samt allvarliga komplikationer vid utebliven behandling är de pivotala studierna inte randomiserade och placebokontrollerade.

Studie BI71023_2002, på 14 patienter, är huvudstudien för FXIII-koncentratet med lägsta nivåer (5-20 %) som surrogatmått (ett indirekt mått) för effekt. Det man ville studera i denna studie var farmakokinetiska parametrar, effekt och säkerhet. Resultaten i denna stödjer antagandet om att en dos på 40 IE/kg var 28:e dag är effektiv för att upprätthålla skyddande nivåer av FXIII, utan risk för ackumulation och utan dokumenterade blödningsepisoder, vilket den godkännande myndigheten anser är ett relevant stöd för den valda regimen. De beskrivande subgruppsanalyser som gjorts ansågs acceptabla med tanke på det låga antalet tillgängliga patienter.

Studie BI71023_3001 är en effekt- och säkerhetsstudie. Den är bryggan mellan surrogatmått och effekt hos berörda individer. Dessutom har effekten visats genom att jämföra incidensen av blödningsepisoder med behandling och en historisk kontroll utan behandling. 41 patienter med medfödd FXIII-brist ingick i denna studie och medelåldern var 19 år (>1- 42 år). Detta är en öppen (man visste vilken behandling patienten fick), prospektiv studie som pågick i 52 veckor och som genomfördes på flera centra. Läkemedlet administrerades baserat på individens FXIII-nivåer med målet att dosera var 28:e dag för att upprätthålla lägsta nivåer av FXIII-aktivitet på 5-20 %. Initial dos var 40 IE/kg förutom för de patienter som fullföljt studie BI71023_2002 och vars dos redan fastställts baserat på aktivitetsnivåerna i den studien.

Det primära effektmåttet var den årliga incidensen av spontana blödningar som krävde behandling med en FXIII-produkt jämfört med en "förväntad" incidens på 2,5 händelser per patient och år för obehandlade patienter. Sekundära effektmått inkluderade hemostatisk (blodstillande) effektivitet av läkemedlet när det gäller spontana, kirurgiska och traumablödningar, lägsta FXIII-nivåer, svårighet och etiologi för blödningsepisoder och farmakokinetiska variabler. Säkerhetsaspekter fångades upp via biverkningsrapportering, laboratorieutvärdering, vitala tecken, fysiska undersökningar och monitorering av FXIII antigen- och antikropps-nivåer.

Inga spontana blödningsepisoder som krävde FXIII-behandling rapporterades under studien. Det inträffade inte heller några hjärnblödningar (ICH) trots att fyra av patienterna hade haft detta tidigare. Tre patienter rapporterade sammanlagt fem spontana blödningsepisoder, ingen av dessa krävde behandling med FXIII. Den genomsnittliga spontana blödningsfrekvensen på 0,3 blödningar per patient och år som rapporterades i denna studie representerar en markant minskning från den förväntade blödningsfrekvensen på 2,5 blödningar per patient och år för obehandlade patienter.

974/2014

Farmakokinetiska analyser visar att administrering av läkemedlet resulterade i förutsägbara och effektiva nivåer av FXIII aktivitet hos alla patienter. Det fanns heller inga belägg för en kumulativ ökning eller sänkning i medel-FXIII nivåer.

Denna prospektiva studie som innefattade ett stort antal patienter med allvarlig medfödd FXIII-brist bekräftar tidigare rapporter gällande effekt och säkerhet hos läkemedlet när det används vid profylaktisk behandling av detta tillstånd. Administrering av 40 IE/kg var 4.e vecka, med möjlighet att vid behov justera dosen för att hålla en lägsta nivå på 5-20 %, hindrade blödningar effektivt och tolererades väl. Presenterad data reflekterar en säkerhetsprofil som anses i linje med andra plasmaderiverade koagulationsfaktorer. Sammanfattningsvis anser den godkännande myndigheten att säkerhetsdata är visad på ett adekvat sätt. Dokumentationen stödjer antagandet av tillräcklig klinisk effekt av FXIII-ersättning eller profylax vid kirurgiska interventioner. Målnivåer för FXIII vid operationer är att vara i det normala spannet på 70-140 % för individer utan FXIII-defekt.

Riskerna med plasmaderiverade koagulationsfaktorer är väl kända och innefattar icke-specifika generella risker och reaktioner på injektionsstället, så väl som potentiellt livshotande händelser (inhibitorutveckling, hyperkänslighet, trombos). Dessa händelser är sällsynt förekommande.

Studie BI71023_3002 är en effekt- och säkerhetsstudie som genomfördes efter lansering. Designen för denna stödjande studie tillåter inte valida slutsatser baserade på lägsta FXIII-nivåer då det endast finns begränsade individdata. Men enligt den godkännande myndigheten stöddes antagandet om läkemedlets effekt som profylax med den föreslagna regimen. Det man studerat var bland annat den totala blödningsfrekvensen och dess svårighetsgrad, samt behovet av behandlingsjusteringar, vilket var lågt.

Företaget anger att plasmabehandling vid behov är relevant jämförelsealternativ till Cluvot.

Företaget har gjort en kostnadsnyttoanalys där de jämfört Cluvot mot vid behovsbehandling med plasma. För att göra detta har de konstruerat en modell där respektive behandling innebär olika sannolikheter för att blödningar inträffar. Sannolikheten för blödning berodde även av om man haft en blödning tidigare, och på hur lång tid som passerat sedan den tidigare blödningen.

Företaget har hämtat sannolikheterna för blödningar för patienter behandlade med FXIII från den pivotala studien BI71023_3001. För vid behovsbehandling med plasma hämtades sannolikheten för blödning från en enkätstudie på 23 patienter med FXIII-brist som hade behandlats vid behov. Man använde även registerdata för antagande om hur stor andel av blödningarna som inträffade som var hjärnblödningar. Risken för död för patienter som haft hjärnblödning baserades på data från en studie som följde brittiska strokepatienter.

Livskvalitetsvikter i modellen har för det symptomfria tillståndet för armen som behandlas profylaktiskt med FXIII hämtats från publicerade studier för den svenska allmänbefolkningen. För jämförelsearmen (vid behovsbehandling med plasma) beräknades livskvalitetsvikter istället utifrån data från en studie där patienter hade svår hemofili, och antogs vara beroende

av ålder. Företaget anser att patienter med vid behovsbehandling skulle ha en nedsatt livskvalitet på grund av att risken för hjärnblödningar skulle påverka livskvaliteten negativt för dessa patienter. För tillstånden efter hjärnblödning hämtades livskvalitetsvikter från studien som följde strokepatienter. Samtliga livskvalitetsvikter hade skattats med livskvalitetsformulär (till exempel formuläret EQ-5D) för vilka man applicerat en algoritm som byggde på allmänhetens hypotetiska värderingar av olika hälsotillstånd.

För kostnaderna förknippade med hjärnblödning användes kostnadsdata för resurser som bland annat undersökningar, läkarbesök och rehabilitering.

Som ett sätt att validera sin modell har företaget testat att applicera motsvarande pris som i ärendet för en annan FXIII-produkt, Novothirteen (3684/2012¹) för att jämföra sitt resultat med vad som skattades vid det tillfället. Resultatet är något högre skattning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (3,3 miljoner kronor att jämföra med 2,9 i ärendet Novothirteen). För ett givet pris ger alltså modellen för Cluvot liknande men något högre skattningar på kostnad per QALY än den tidigare modellen.

Företagets analys visar på en merkostnad på drygt elva miljoner kronor och drygt 17 vunna kvalitetsjusterade levnadsår per patient för behandling med Cluvot jämfört med vid behovsbehandling. Detta ger en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 600 000-700 000 kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

¹ TLV avslog denna ansökan om att ingå i förmånen.

974/2014

TLV gör följande bedömning.

Medfödd faktor-XIII-brist är en sällsynt sjukdom med hög svårighetsgrad. Sjukdomen medför en hög risk för allvarliga blödningskomplikationer vilka innebär en hög risk för förtida död och nedsatt funktionsförmåga.

Sällsyntheten av medfödd FXIII-brist och den höga risken för allvarliga komplikationer medför svårigheter att studera tillståndet, vilket innebär en osäkerhet för både effekt- och säkerhetsutvärderingen gällande läkemedlet. Studierna är öppna och saknar kontrollarm. Men med tanke på svårigheterna det innebär att studera detta sällsynta tillstånd får osäkerheterna anses acceptabla. Vid den nu godkända indikationen har profylaktisk behandling samt behandling inför operation med Cluvot visat goda resultat. Förekomsten av biverkningar var sällsynta i studierna.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är plasmabehandling vid behov.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Cluvot bedöms vara 600 000 - 700 000 kronor jämfört med vid behovsbehandling.

TLV väger in behovs- och solidaritetsprincipen i sina beslut genom att acceptera högre nivåer för kostnad per QALY för sjukdomar med högre svårighetsgrad. I en sammanvägd bedömning utifrån människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen anser TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson.

Catarina Andersson Forsman

Fredrika Rydén