

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Roctavian (valoktoko- gen-roxaparvovek)

Utvärderad indikation

Roctavian är avsett för behandling av svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 (AAV5).

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	BioMarin International Limited
Produkt	Roctavian (valoktokogen roxaparvovek), infusionsvätska, lösning, B02BD15
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med svår hemofili A utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 (AAV5).
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att [-----] patienter skulle behandlas i Sverige under den första 12-månadersperioden. Detta skulle motsvara en försäljning på ungefär [-----] kronor.
Datum för beslut om expediering av underlag	2024-08-29

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kimia Maleki (medicinsk utredare), Isadora Freberg (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

Klinisk expert: Peter Svensson professor/överläkare (Lunds universitet/Skånes Universitetssjukhus). Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

<p>Relevant jämförelsealternativ</p>	<p>TLV bedömer att profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat inom läke-medelsförmåner utgör relevant jämförelsealternativ till Roctavian. Detta mot bakgrund av att dessa läkemedel rekommenderas i nordiska behandlingsriktlinjer för hemofili A och används i svensk klinisk praxis för patienter med svår hemofili A.</p>
<p>Relativ effekt och säkerhet</p>	<p>Säkerhet och effekt för valoktokogen-roxaparvovek utvärderas i fas III-studien GENE8-1. Studien visar att en engångsbehandling med valoktokogen-roxaparvovek leder till en signifikant ökad faktor VIII-aktivitet vid vecka 49–52 efter infusion, jämfört med vid baslinjen (primärt effektmått). Vidare visar studien att ökningen i faktor VIII-aktivitet är signifikant vid fyra år efter infusion. Studien visar också att valoktokogen-roxaparvovek leder till en signifikant minskning i användningen av faktor VIII-koncentrat samt en signifikant minskning i årlig blödningsfrekvens (ABR) hos studiedeltagarna, jämfört med vid baslinjen (sekundära effektmått). TLV bedömer att valoktokogen-roxaparvovek, under de förutsättningar som råder i studien GENE8-1, leder till en ökad genomsnittlig faktor VIII-aktivitet under studieperioden år 1-4 efter infusion och en lägre årlig blödningsfrekvens jämfört med vid studiens inledningsfas. TLV bedömer att resultaten är behäftade med mycket hög osäkerhet med anledning av att studien är enarmad och öppen, inkluderar få patienter samt att det saknas långtidsdata avseende den ihållande effekten. Vidare är det osäkert om effektdata från GENE8-1 är överförbara till svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.</p> <p>TLV bedömer att valoktokogen-roxaparvovek är associerat med fler biverkningar än profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, baserat på resultaten i GENE8-1 och observationsstudien 270-902.</p> <p>Företaget har lämnat in en justerad indirekt jämförelse där effekten av valoktokogen-roxaparvovek jämförs med effekten vid profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. Företaget hävdar att valoktokogen-roxaparvovek har bättre effekt jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, avseende årlig blödningsfrekvens samt andelen deltagare med noll blödningar per år. TLV bedömer att osäkerheten avseende den indirekta jämförelsen är mycket hög. Detta eftersom jämförelsen baseras på data över blödningsfrekvens från det första året efter infusion och därmed inte tar hänsyn till den avtagande effekten av valoktokogen-roxaparvovek över tid. TLV anser att detta kan leda till att effekten av valoktokogen-roxaparvovek överskattas. Vidare bedömer TLV att den årliga blödningsfrekvensen hos kontrollkohorten (observationstudie 270–902) inte är representativ för svenska patienter. Därtill är resultat från indirekta jämförelser generellt förknippat med en hög osäkerhet. Med anledning av dessa osäkerheter används inte data från den indirekta jämförelsen i TLV:s analyser.</p>
<p>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</p>	<p>Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en mikrosimuleringsmodell för vuxna patienter med svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med genterapin Roctavian (valoktokogen-roxaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat med standardhalveringstid (SHL), faktor VIII-koncentrat med förlängd halveringstid (EHL) och Hemlibra. Det är samma modell som används för de tre analyserade patientgrupperna där det huvudsakliga modellantagandet som skiljer sig åt är antalet blödningar per patient och år.</p>
<p>Modellering av klinisk effekt</p>	<p>I den hälsoekonomiska modellen hämtas data från GENE8-1 för modellering av effekt för patienter som behandlas med Roctavian. Företaget använder en negativ binomial regression för att skatta den årliga blödningsfrekvensen (ABR) för en given nivå av faktor VIII. TLV bedömer att den modellerade effekten för Roctavian är en rimlig utgångspunkt i TLV:s scenarioanalys.</p> <p>För patienter i jämförelsearmen används ABR för modellering av effekt och data hämtas från en indirekt jämförelse. Eftersom TLV bedömer att den indirekta jämförelsen är mycket osäker används den inte i den hälsoekonomiska analysen. TLV utgår i stället från data i den kliniska studien GENE8-1 (inledningsfasen där patienterna står på profylaktisk behandling med något faktor VIII-koncentrat) för skattning av klinisk effekt för jämförelsearmen. TLV bedömer dock att effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENE8-1 som används i modellens jämförelsearm inte är representativ för</p>

	<p>svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom. Mot denna bakgrund varieras ABR-värdet för jämförelsearmen i TLV:s känslighetsanalyser.</p> <p>TLV bedömer att det är rimligt att utgå från ett antagande om avtagande effekt för Roctavian. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier som bekräftar att effekten håller i sig. Dock anser TLV att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen patienter som förlorar behandlingssvar och återgår till profylaktisk behandling. TLV redovisar därför flera scenarier med olika fördelningar och således olika antaganden om avtagande effekt i känslighetsanalyserna.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>TLV bedömer att livskvalitetsvikter förknippade med respektive behandling och livskvalitetsavdrag vid blödningsrelaterade händelser utgör en rimlig utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen. TLV anser att en genterapi kan innebära ett mervärde för patienten under förutsättning att en patient helt skulle undvika omaknet med en kontinuerlig intravenös behandling. TLV anser dock att en enarmad studie utan kontrollgrupp medför osäkerheter avseende livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling. TLV varierar därför antagandet om hälsorelaterad livskvalitet i TLV:s känslighetsanalyser.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>I linje med TLV:s omprövningar inom terapiområdet hemofili utgår TLV från den läkemedelskostnad för faktor VIII-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som då bedömts vara rimlig och som motsvarar en maximal läkemedelskostnad på cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).</p> <p>TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Roctavian är den parameter som har störst påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen.</p>
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	<p>TLV har identifierat flera osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys. TLV accepterar företagets livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling trots att en enarmad studie utan kontrollgrupp medför osäkerheter i företagets livskvalitetsvikter. Detta resulterar i en livskvalitetsförbättring vid behandling med Roctavian.</p> <p>Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende om effekten för en engångsbehandling med Roctavian kommer att förändras över tid och vid vilken tidpunkt en patient förväntas återgå till profylaktisk behandling. Företaget förväntar sig att effekten avtar över tid. Beroende på olika antaganden kan graden av denna avtagande effekt variera. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från ett antagande om avtagande effekt. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier som bekräftar att effekten håller i sig. TLV anser att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen patienter som förlorar behandlingssvar och återgår till profylaktisk behandling. TLV redovisar därför flera scenarier med olika fördelningar och således olika antaganden om durationen av effekt i känslighetsanalyserna. En ytterligare osäkerhet gäller effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENER8-1 som används i modellens jämförelsearm. TLV bedömer att den inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom. Mot denna bakgrund varierar ABR-värdet för jämförelsearmen i TLV:s känslighetsanalyser.</p> <p>Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.</p>
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>I TLV:s scenarioanalys, som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser, utgör behandling med Roctavian en dominant behandlingsstrategi. Detta under förutsättning att Roctavian innebär en livskvalitetsförbättring och att effekten är avtagande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande.</p>

Innehåll

1	Hemofili A	1
2	Läkemedlet	1
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism	2
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	4
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
5.1	Kliniska studier	4
5.2	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt	11
6	Hälsoekonomi	15
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	15
6.2	Effektmått	16
6.2.1	Klinisk effekt	16
6.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet.....	19
6.3	Kostnader	21
6.3.1	Läkemedelskostnader	21
6.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	22
6.3.3	Indirekta kostnader.....	23
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
7.1	Företagets grundscenario.....	24
7.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	24
7.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	25
7.1.3	Företagets känslighetsanalyser	26
7.2	TLV:s analyser	31
7.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalys:	31
7.2.2	Resultatet i TLV:s scenarioanalys	31
7.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	32
7.2.4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	33
7.2.5	Osäkerhet i resultaten	34
7.3	Samlad bedömning av resultaten	35
8	Referenser	36

1 Hemofili A

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd (blödarsjuka) [1].

Hemofili A, eller blödarsjuka typ A, är en medfödd sjukdom som kännetecknas av brist på eller total avsaknad av koagulationsfaktor VIII (faktor VIII), ett protein som får blodet att levra sig (koagulera). Genen för faktor VIII finns på X-kromosomen. Hemofili A orsakas av en förändring av denna gen och är således en X-kromosombunden sjukdom som främst förekommer hos män. Kvinnor är anlagsbärare för hemofili A, men kan ibland själva ha hemofili A.

Faktor VIII bildas i levern. Sjukdomens svårighetsgrad beror på koncentrationen av faktor VIII i blodet. Patienter med svår hemofili har mindre än en procent (motsvarande <1 IE/dl) av normal mängd faktor VIII, medan patienter med moderat hemofili har 1–5 procent (motsvarande 1–5 IE/dl) av normal mängd och patienter med mild hemofili har 5– <40 procent (motsvarande 5– <40 IE/dl) av normal mängd. Brist på eller avsaknad av fungerande faktor VIII hos en individ leder till nedsatt blodleivringsförmåga.

Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet för långvariga blödningar. Blödningarna inträffar oftast i leder och muskler, men kan också förekomma i hud, slemhinnor och inre organ. Mild hemofili A medför vanligtvis inte spontana led- eller muskelblödningar och leder därför sällan till bestående rörelseinskränkningar. Svår och moderat hemofili A karaktäriseras av blödningar i leder och muskler. Blödningar kan uppkomma till synes spontant eller efter mindre skada och är ofta mycket smärtsamma. Om blödningarna i leder och muskler inte förebyggs orsakar de så småningom bestående förändringar i ledkapsel, ledbrosk och ben samt muskler. Det kan i sin tur leda till inskränkt rörlighet, stelhet och kronisk smärta. Blödningar i leder och muskler medför också svaghet i muskulaturen på grund av inaktivitet och försämrad muskelfunktion. Livshotande blödningar kan uppstå efter yttre skada mot huvudet eller inre organ. Blödningar, framför allt i hjärnan, var tidigare den vanligaste dödsorsaken hos personer med blödarsjuka, även hos de med milda former.

Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande (profylaktiskt) med faktor VIII-koncentrat som innehåller den koagulationsfaktor som saknas. En komplikation vid behandling med faktor VIII-koncentrat är att patienten kan utveckla antikroppar mot faktor VIII. Antikropparna kan hämma effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer.

Enligt Svenska Hemofiliregistrets årsrapport för 2022 fanns det år 2022 845 patienter med hemofili A i Sverige [2]. Av dessa patienter hade 372 svår hemofili A [2], varav vilka 210 patienter varken hade eller hade haft inhibitorer¹ [3].

2 Läkemedlet

Roctavian innehåller den aktiva substansen valoktokogen-roxaparvovek. Läkemedlet har sär-läkemedelsstatus och fick marknadsgodkännande genom den centrala proceduren den 24 augusti 2022.

Roctavian har godkänts enligt reglerna om villkorat godkännande² för försäljning. Detta innebär att företaget som utvecklar läkemedlet ska komma in med ytterligare evidens för långtidseffekt och säkerhet för detta läkemedel.

¹ Data avseende inhibitorstatus saknades för 62 patienter.

² Ett villkorat godkännande kan beviljas för läkemedel som fyller ett medicinskt behov ("unmet medical need") då underlaget inte är heltäckande, men indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker. Ett villkorat godkännande kan förnyas årligen fram till dess att alla krav är uppfyllda avseende ytterligare data. Därefter kan godkännandet övergå till ett permanent godkännande.

2.1 Indikation

Roctavian är avsett för behandling av svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 (AAV5).

2.2 Verkningsmekanism

Valoktokogen-roxaparvovek är en genterapi baserad på en adenoassocierad virusvektor av serotyp 5 (AAV5) som introducerar en kopia av faktor VIII-genen i leverceller. Detta leder till att koagulationsfaktor VIII kan produceras av levercellerna och därmed ersätta saknad koagulationsfaktor VIII.

2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för Roctavian är 6×10^{13} vektor genom (kopior med genetiskt material) per kg kroppsvikt. Roctavian administreras som en engångsdos via intravenös injektion. Behandling ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar. Läkemedlet ska administreras i en miljö där personal och utrustning omedelbart finns tillgängliga för att behandla infusionsrelaterade reaktioner. Roctavian ska endast administreras till patienter som har uppvisat frånvaro av anti-AAV5-antikroppar med en validerad analys.

Före behandling med Roctavian ska leverhälsan bedömas hos patienten. Efter administrering ska patientens leverenzymvärde alaninaminotransferas (ALAT) och faktor VIII-aktivitet övervakas regelbundet. De första 26 veckorna ska värdena övervakas veckovis, och därefter varannan till var fjärde vecka till och med vecka 52. Under det andra året efter administrering ska värdena övervakas var tredje månad hos patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer över 5 IE/dl. Mer frekvent övervakning ska övervägas hos patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer under 5 IE/dl. Under det tredje året efter administrering ska värdena övervakas var sjätte månad hos patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer över 5 IE/dl och mer frekvent övervakning ska övervägas hos patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer under 5 IE/dl.

Vid förhöjt ALAT ska alternativa anledningar till förhöjt ALAT undersökas. Om ingen alternativ orsak finns, ska kortikosteroidbehandling sättas in omgående. Om ALAT fortsätter att stiga eller inte har förbättrats efter två veckor, ska kortikosteroiddosen ökas om alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden uteslutits. Om ALAT-värdena sjunker eller förblir stabila kan kortikosteroidbehandlingen trappas ned efter två veckor, enligt ett nedtrappningsschema över sex veckor.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd (blödarsjuka) [1].

Det finns för närvarande ingen behandling som till fullo botar hemofili A. Målet med behandling är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen.

Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller faktor VIII eller med emicizumab (Hemlibra).

Faktorkoncentrat ges direkt in i blodet, intravenöst. Faktorn har tidigare enbart utvunnits ur blodplasma, men framställs sedan början av 1990-talet också med genteknologi (rekombinant). I Sverige används rekombinant framställda faktor VIII-koncentrat nästan uteslutande.

Vid hemofili A ges injektioner med rekombinanta faktorkoncentrat med förlängd halveringstid (EHL) vanligtvis var tredje till var sjunde dag. Detta skiljer sig från faktor VIII-koncentrat med standardhalveringstid (SHL) som ges tre till fyra gånger per vecka. Efter injektionen normaliserar faktorhalten, men sjunker sedan successivt tillbaka till ursprungsnivån. Det innebär att det trots förebyggande behandling kan inträffa genombrottsblödningar som kräver extra tillförsel av faktorkoncentrat.

Emicizumab (Hemlibra) är en antikropp som utövar en liknande funktion som faktor VIII och kan därmed ersätta aktiverad faktor VIII i koagulationssystemet. Detta läkemedel kan vara lämpligt för en del personer med svår eller moderat hemofili A. Emicizumab ges som en injektion under huden (subkutant) en gång per vecka eller mer sällan, upp till en gång per månad. Emicizumab är ett relativt nytt läkemedel mot hemofili A och har sedan år 2022 generell subvention (dnr 126/2022). Läkemedlet är indicerat för patienter med inhibitorer samt för patienter med svår hemofili eller moderat hemofili med allvarlig blödningsfenotyp utan inhibitorer [4].

Patienter med svåra former av blödarsjuka sköter den förebyggande behandlingen själva i hemmet.

Nordiska behandlingsrekommendationer [5]

Enligt de nordiska behandlingsrekommendationerna för hemofili ("Nordic Hemophilia Guidelines") bör profylaktisk behandling initieras vid ett års ålder, innan blödningar i leder uppstår. Tidig profylaktisk behandling med emicizumab kan övervägas när det finns tillgängligt. Fördelarna och nackdelarna mellan faktor VIII-koncentratbehandling och behandling med emicizumab bör diskuteras med den berörda familjen. Vid profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat ska rekombinanta produkter användas i första hand. Faktor VIII-koncentrat bör administreras med en dos på 25 IE/kg kroppsvikt en eller två gånger per vecka. Så snart det är möjligt bör frekvensen ökas. För faktorkoncentrat med standardhalveringstid är målet att en dos på 20–40 IE/kg ska ges varannan dag eller åtminstone tre gånger per vecka. För faktor VIII-koncentrat med förlängd halveringstid är målet en dos på 20–50 IE/kg som ges två till tre gånger per vecka. Vid akuta blödningar under profylaktisk behandling ges samma dos eller dubbel dos, beroende på blödningens allvarlighetsgrad.

Riktlinjer från NAG LOK [6]

Den nationella arbetsgruppen NAG LOK³ utfärdade år 2023 regionövergripande riktlinjer för användning av läkemedel vid hemofili med särskilt fokus på emicizumab [6]. I riktlinjerna rekommenderas profylaktisk behandling med emicizumab vid initiering av profylax hos barn med svår hemofili A samt vid svårigheter med venaccess och/eller vid behov av subkutan venport, som försvårar behandling med faktorkoncentrat, samt vid otillräcklig effekt av faktor VIII-koncentrat. Andra skäl som nämns för att byta från faktor VIII-koncentrat till emcizumab inkluderar bland annat låg livskvalitet och bristande följsamhet till behandling med faktorkoncentrat.

Expertutlåtande

TLV:s kliniska expert uppskattar att över 90 procent av patienterna i den aktuella populationen i dagsläget behandlas med faktor VIII-koncentrat. Experten uppger vidare att emicizumab är ett alternativ till faktor VIII-koncentrat för vuxna patienter med svår hemofili A som har inhibitorer, bristande följsamhet till sin behandling eller där möjligheten att ge faktorkoncentrat är begränsad på grund av exempelvis svårigheter med att injicera läkemedel intravenöst. Detta är i linje med riktlinjerna från NAG LOK.

TLV:s kliniska expert bedömer att patienter i åldern 25–30 år med god effekt av faktor VIII-koncentrat, som därmed antas ha god följsamhet till sin behandling, skulle kunna vara aktuella

³ NAG LOK – nationell arbetsgrupp som bemannas av arbetsutskottet för nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer. NAG LOK ger vägledning i läkemedelsfrågor när de nationella programrådena tar fram kunskapsstöd.

för behandling med Roctavian i Sverige. Detta under förutsättning att långtidsdata visar att behandling med Roctavian leder till att patienten inte behöver behandlas med faktor VIII-koncentrat. Experten anser att endast patienter med god följsamhet till sin behandling med faktor VIII-koncentrat skulle vara aktuella för behandling med Roctavian eftersom betydande uppföljning krävs efter administrering av Roctavian.

4 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att profylaktisk behandling med rekombinanta faktor VIII-koncentrat med standardhalveringstid och förlängd halveringstid samt Hemlibra (emicizumab) är relevanta jämförelsealternativ till Roctavian. Enligt företaget förväntas Roctavian användas till samma patientpopulation som faktor VIII-koncentrat och Hemlibra.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar, baserat på Socialstyrelsens kunskapsdatabas, de nordiska behandlingsrekommendationerna, NAG LOK:s riktlinjer samt expertutlåtande, att faktor VIII-koncentrat och Hemlibra utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ för vuxna patienter med svår hemofili A.

TLV har tidigare bedömt att samtliga faktor VIII-koncentrat inom förmånerna har jämförbar effekt (dnr 918/2017). I TLV:s omprövning av faktor IX-koncentrat (dnr 666/2020) bedömdes den maximala rimliga läkemedelskostnaden för användning i förhållande till ingen behandling vara 1 301 000 kronor per år för en patient på 70 kg. TLV bedömde att denna kostnad var rimlig även för profylaktisk behandling av hemofili A (dnr 126/2022).

Baserat på expertutlåtanden konstaterar TLV att Hemlibra endast används av en mindre andel vuxna patienter med svår hemofili A. Mot bakgrund av att TLV tidigare har bedömt att Hemlibra och faktor VIII-koncentrat har jämförbar effekt och att samma maximala läkemedelskostnad (dnr 126/2022) gäller för både Hemlibra och faktor VIII-koncentrat, utgår TLV endast från faktor VIII-koncentrat som relevant jämförelsealternativ i analyserna. Därutöver har dessa störst användning i den aktuella patientpopulationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att profylaktisk behandling med samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna utgör relevant jämförelsealternativ till Roctavian. Detta mot bakgrund av att dessa läkemedel rekommenderas i nordiska behandlingsriktlinjer för hemofili A och används i svensk klinisk praxis för patienter med svår hemofili A.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
GENEr8-1/270-301/Ozelo et al. (2022) [7, 8]	Enarmad, öppen, okontrollerad, multicenter, fas III Valoktokogeroxaparvovek 6x10 ¹³ vektor-genom/kg	-	Vuxna män med svår hemofili A utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII eller antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 n=134	Primärt effektmått: Faktor VIII-aktivitetsnivån var vid vecka 208 i genomsnitt [----] IE/dl högre jämfört med vid baslinjen [-----] ----- -----]

				<p><u>Sekundära effektmått:</u> Den årliga blödningsfrekvensen (ABR) av behandlingskrävande blödningar minskade i genomsnitt med [----] procent under studieperioden (år 1-4), från [----] vid baslinjen till [----] efter behandling med valoktokogenroxaparvovek [-----].</p> <p>Faktor VIII-koncentrat användningen minskade i genomsnitt med [----] % under studieperioden, från [-----] IE/kg/år vid baslinjen till [-----] IE/kg/år efter behandling med valoktokogenroxaparvovek [-----].</p>
270-201 [8-11]	<p>Enarmad, öppen, okontrollerad, fas I/II, dosstudie</p> <p>Valoktokogenroxaparvovek 6×10^{13} vektor-genom/kg</p>	-	<p>Kohort 1: 6×10^{12} vektor-genom/kg: (n=1)</p> <p>Kohort 2: 2×10^{13} vektor-genom/kg: (n=1)</p> <p>Kohort 3: 6×10^{13} vektor-genom/kg: (n=7)</p> <p>Kohort 4: 4×10^{13} vektor-genom/kg: (n=6)</p>	<p><u>Primärt effektmått:</u> Behandling med 6×10^{13} vektor-genom/kg valoktokogenroxaparvovek tolererades väl överlag. De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner samt en mild till måttlig ökning av leverenzymvärdena.</p> <p><u>Sekundära effektmått:</u> För kohorten som fick 6×10^{13} vektor-genom/kg var faktoraktiviteten i genomsnitt 9,83 IE/dl vid vecka 312.</p>

GENEr8-1 [7, 8]

Metod

Effekten av valoktokogenroxaparvovek utvärderas i den pågående, enarmade fas III-studien GENEr8-1. Studien inkluderar 134 vuxna män med svår hemofili som följs under fem år. Deltagarna kommer från USA (22,4 %), Storbritannien (17,2 %), Brasilien (14,2 %), Sydafrika (11,9 %), Australien (9,7 %), Taiwan (7,5 %), Belgien (3,7 %), Israel (3,7 %), Spanien (3,7 %),

Frankrike (2,2 %), Tyskland (2,2 %), Italien (0,8 %) och Sydkorea (0,8 %). Patienter med aktiv hepatit B- eller C-infektion samt patienter med tidigare leverfibros (steg 3 eller 4), levercirros eller levercancer exkluderas i studien. Studien exkluderar även patienter med antikroppar mot AAV5, patienter med aktiva infektioner, tidigare tromboemboliska händelser eller trombofili (hyperkoagulabilitet) samt patienter med nedsatt immunförsvar.

Av de 134 deltagarna i "intention to treat" (ITT)-populationen är 132 deltagare HIV-negativa och utgör "modified ITT" (mITT)-populationen. Samtliga deltagare behandlades profylaktiskt med faktor VIII-koncentrat under minst ett år innan studien. Data över blödningar och faktor VIII-koncentrat användning under året innan studiestart samlades in retrospektivt. 112 av deltagarna utgjorde en "rollover"-population och inkluderades i studien efter att först ha deltagit i observationsstudien 270-902 där data över blödningar och faktor VIII-koncentrat användning samlades in prospektivt under minst sex månader. Den retrospektivt och prospektivt insamlade informationen över blödningsfrekvens och användning av faktor VIII-koncentrat utgjorde baslinjevärden för deltagarna.

Det primära effektmåttet var skillnad i faktor VIII-aktivitet vid vecka 49–52 efter infusion jämfört med vid baslinjen. Sekundära effektmått var skillnaden i årlig användning av ersättningsbehandling med faktor VIII-koncentrat, samt skillnaden i årlig blödningsfrekvens (ABR) under studieperioden, jämfört med vid baslinjen. ABR inkluderade behandlingskrävande blödningar, vilket definierades som blödningar som följdes av behandling med faktor VIII-koncentrat inom 72 timmar eller tre kalenderdagar om tidpunkten inte var känd. Blödningar som uppstod i samband med en operation eller annan procedur inkluderades inte. Ytterligare effektmått var olika patientrapporterade mått på livskvalitet, så som "Haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults" (Haemo-QoL-A) och "European Quality of Life 5 Dimensions 5 level version" (EQ-5D-5L).

Studieperioden började vid fem veckor efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek eller tre dagar efter att deltagaren slutade med profylaktisk behandling (det som hände sist) och pågick fram till och med det senaste uppföljningsbesöket för deltagaren eller fram till att deltagaren avslutade studien.

När en deltagare behövde behandlas med faktor VIII-koncentrat under studieperioden exkluderades mätvärden för faktor VIII-aktivitet tagna inom 72 timmar eller tre kalenderdagar efter behandling med faktorkoncentrat. När en deltagare helt återgick till profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat eller emicizumab imputerades deltagarens efterföljande faktor VIII-aktivitetsvärden, genom linjär extrapolering baserat på deltagarens två senaste mätvärden. För deltagare som hoppade av studien imputerades efterföljande faktor VIII-aktivitetsvärden till noll.

TLV har tagit del av data fram till och med datauttaget den 15 november 2023.

Resultat

Patienterna i mITT-populationen var i genomsnitt 31,4 år och vägde 77,56 kg. Vid baslinjen var ABR i genomsnitt 5,43 (median 2,04) och varierade mellan 0,0 och 91,5.

Vid datauttaget 15 november 2023 var [---] av de 134 deltagarna kvar i studien ([----] %). [---] deltagare hade fullföljt studien, [---] deltagare ([---] %) hade avslutat fyraårsuppföljningen (vecka 208) och [---] deltagare hade avslutat studien i förtid. Av dessa hade [-----]
-----].

Vid tidpunkten för datauttaget hade [----] procent av deltagarna ([---] av [---]) återgått till profylaktisk behandling med antingen faktor VIII-koncentrat eller emicizumab. Återgång till profylaktisk behandling definierades som behandling med faktor VIII-koncentrat minst en gång i

veckan under minst fyra sammanhängande veckor eller behandling med emicizumab minst två gånger under 31 dagar.

Faktor VIII-aktivitet

Vid ett år efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek (vecka 49-52) hade faktor VIII-aktivitetsnivån ökat från 1 IE/dl (imputerat värde) till 42,8 IE/dl i genomsnitt, vilket innebar en signifikant skillnad jämfört med vid baslinjen. Fyra år (vecka 208) efter infusion var faktor VIII-aktivitetsnivån hos deltagarna i mITT-populationen i genomsnitt [----] IE/dl (Tabell 2). Detta innebar en statistiskt signifikant höjning med [----] IE/dl i genomsnitt jämfört med vid baslinjen [-----].

Totalt hade [---] procent av deltagarna en faktor VIII-aktivitet på minst 40 IE/dl (inom referensintervallet för friska individer), [---] procent av deltagarna en faktor VIII-aktivitet mellan 5 och <40 IE/dl (motsvarande mild hemofili) och [---] procent av deltagarna en faktor VIII-aktivitet under 5 IE/dl (motsvarande moderat till svår hemofili) (Tabell 2). Av deltagarna som hade en faktor VIII-aktivitet under 5 IE/dl hade [---] procent en faktor VIII-aktivitet under 3 IE/dl och utgjorde [---] procent av mITT-populationen (Tabell 2). Av deltagarna i ITT-populationen hade [---] procent en faktor VIII-aktivitet under 5 IE/dl vid vecka 208, och av dessa hade [-----]. [---] procent av deltagarna med en faktor VIII-aktivitet under 5 IE/dl hade ett ABR-värde [-----].

Vid tidpunkten för datauttaget fanns femårsdata (vecka 260) för [---] av deltagarna. Hos dessa deltagare var faktor VIII-aktivitetsnivån i genomsnitt [---] IE/dl (median [---] IE/dl) och [---] procent av deltagarna hade en median faktor VIII-nivå motsvarande mild hemofili eller friska individer.

Vid vecka 104, 156 och 208 hade [---] procent av deltagarna en faktor VIII-aktivitetsnivå över det normala referensvärdet på 150 IE/dl. Motsvarande siffra var 5,3 procent vid vecka 49-52 [7].

Tabell 2. Faktor VIII-aktivitetsnivå hos mITT-populationen.

Faktor VIII-aktivitet	Baslinjen	Vecka 49-52 (1 år), n=132	Vecka 104 (2 år), n=132	Vecka 156 (3 år), n=132	Vecka 208 (4 år), n=130**
Medelvärde (SD) (IE/dl)	1*	42,8 (45,6)			
Median (min; max) (IE/dl)	-	23,9 (0,0; 231,2)			
≥ 40 IE/dl (ingen hemofili A) (%)	-	37,9	Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).		
≥ 5 - < 40 IE/dl (mild hemofili A) (%)	-	50,5			
≥ 3 - < 5 IE/dl (moderat hemofili A) (%)	-	3,0			
<5 IE/dl (%)	-	12,1			
<3,0 IE/dl (%)	-	9,1			

*Imputerat värde

**Två av deltagarna hade hoppat av studien innan vecka 208.

På TLV:s förfrågan har företaget kommit in med en post hoc-analys där effekten av valoktokogen-roxaparvovek avseende faktor VIII-aktivitet vid vecka 156 redovisas för fyra olika subgrupper av mITT-populationen. Subgrupperna är uppdelade baserat på ABR vid baslinjen, där den första kvartilen består av deltagare med ABR=0 vid baslinjen (Tabell 3). I denna analys censurerades efterföljande mätvärden för deltagare som hade återgått till profylaktisk behandling.

Tabell 3. Post-hoc-analys avseende faktor VIII-aktivitet hos olika subgrupper i mITT-populationen baserat på ABR vid baslinjen (n=132).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

ABR:

Hos "rollover"-populationen sjönk ABR med [----] procent, från [----] ([----]; median: [----]) vid baslinjen till i genomsnitt [----] ([----]; median: [----]) sett till hela studieperioden (Tabell 4). Under det fjärde året var ABR i genomsnitt [----], vilket innebar en sänkning med [----] procent från baslinjen (Tabell 4).

Vid baslinjen var andelen deltagare i "rollover"-populationen med noll behandlingskrävande blödningar per år (ABR=0) 32,1 procent. Under det första året efter behandling hade 82,1 procent av deltagarna i "rollover"-populationen ABR=0 (Tabell 4). Motsvarande andel var under det fjärde året efter behandling [----] procent. Sett till hela studieperioden, hade [----] procent av deltagarna ABR=0. [-----].

Tabell 4. Behandlingskrävande blödningar i "rollover"-populationen.

ABR	Baslinjen	År 1 n=112	År 2 n=112	År 3 n=112	År 4 n=110*	Hela studieperioden ^a , n=112
Medelvärde (SD)	4,83 (6,47)	0,85 (3,58)	Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).			
Minskning i genomsnittlig ABR jämfört med baslinjen (%)	-	82,4				
Median (min; max)	-	0,00 (0,0; 34,3)				
Andel med ABR=0 (%)	32,1	82,1				

ABR, annualized bleeding rate (årlig blödningsfrekvens)

^a Från fem veckor efter infusion (eller tre dagar efter avslutad profylaxbehandling) till och med vecka 208 efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek.

*Två av deltagarna hade hoppat av studien innan vecka 208.

På TLV:s förfrågan har företaget kommit in med en post hoc-analys som visar effekten av valoktokogen-roxaparvovek avseende ABR fram till och med vecka 156 hos fyra olika subgrupper av "rollover"-populationen. I denna analys censurerades efterföljande resultat för deltagare som hade återgått till profylaktisk behandling. Analysen visar att deltagare med ABR=0 vid baslinjen i genomsnitt hade ett ABR-värde på [----] under hela studieperioden (Tabell 5).

Tabell 5. Post-hoc-analys avseende ABR hos olika subgrupper i "rollover"-populationen baserat på ABR vid baslinjen (n=112).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Faktor VIII-koncentrat användning

Behandling med valoktokogen-roxaparvovek ledde till en minskad årlig användning av faktor VIII-koncentrat, från i genomsnitt 3961,17 IE/kg/år vid baslinjen till i genomsnitt [----] IE/kg/år under hela studieperioden (Tabell 6). Detta innebar en statistiskt signifikant sänkning med [----] procent från baslinjen [-----]. Under det första året efter behandling var den årliga faktor VIII-användningen i genomsnitt 45,37 IE/kg och under det fjärde året hade användningen [----] till i genomsnitt [----] IE/kg (Tabell 6). Andelen patienter som under studieperioden inte behandlades med faktor VIII-koncentrat vid något tillfälle var [----] procent i "rollover"-populationen och [----] procent i mITT-populationen. Motsvarande andel var 73,5 procent under det första året och [----] procent under det fjärde året (Tabell 6).

Antalet infusioner med faktor VIII-koncentrat per år sjönk i "rollover"-populationen från i genomsnitt 135,87 (39,5–363,8; median: 128,56; SD: 51,99) vid baslinjen till 1,49 vid ett år efter behandling (98,9 % sänkning från baslinjen) och till [----] vid fyra år efter behandling ([----] sänkning från baslinjen) (Tabell 6). Antalet infusioner under studieperioden var i "rollover"-populationen i genomsnitt [----] (median: [----]; min: [----]; max: [----]) (Tabell 6). Av dessa infusioner var i genomsnitt [-----]
-----]

Tabell 6. Faktor VIII-koncentrat användning i "rollover"-populationen (n=112).

	Baslinjen	År 1	År 2	År 3	År 4	Hela studieperioden ^a
Årlig faktor VIII-koncentrat användning, medelvärde (SD) (IE/kg)	3961,17 (1751,47)	45,37 (156,75)				Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).
Minskning i genomsnittlig årlig faktor VIII-koncentrat användning från baslinjen	-	98,9				
Årlig faktor VIII-koncentrat användning, median (min; max) (IE/kg)	-	0,00 (0,0; 1180,1)				
Antal faktor VIII-koncentratinfusioner per år, medelvärde	135,87	1,49				
Andel deltagare som inte använt faktor VIII-koncentrat (%)	0	75,9				

^a Från fem veckor efter infusion (eller tre dagar efter avslutad profylaxbehandling) fram till vecka 208 efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek.

På TLV:s förfrågan har företaget kommit in med en post hoc-analys som visar effekten av valoktokogen-roxaparvovek avseende faktor VIII-koncentrat användning fram till och med

vecka 156 för fyra olika subgrupper av "rollover"-populationen, uppdelade baserat på ABR vid baslinjen (Tabell 7). I denna analys censurerades efterföljande resultat för deltagare som hade återgått till profylaktisk behandling.

Tabell 7. Post-hoc-analys avseende faktor VIII-koncentrat användning hos olika subgrupper i "rollover"-populationen baserat på ABR vid baslinjen (n=112).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Livskvalitet

Avseende Haemo-QoL-A, en enkät som används för att mäta livskvaliteten hos vuxna patienter med hemofili, rapporterades en förbättring med i genomsnitt [----] poäng vid vecka 208 jämfört med vid baslinjen (standardavvikelse: [----]; [----]) hos mITT-populationen (n=[----]). Företaget anser att detta är en kliniskt relevant skillnad för patienter med hemofili A. Mätt med enkäten EQ-5D-5L hade livskvaliteten förbättrats med 0,04 (p=0,002) vid vecka 49-52 (n=121). Vid vecka 156 var skillnaden i EQ-5D-5L-värde [-----]. Vid vecka 208 observerades en signifikant förbättring med [-----].

Biverkningar

Enligt produktresumén är de vanligaste biverkningarna av valoktokogen-roxaparvovek förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) (82 %), aspartataminotransferas (ASAT) (69 %), laktatdehydrogenas (LDH) (57 %) och kreatininfosfokinas (CPK) (44 %), samt illamående (37 %) och huvudvärk (35 %). Detta är baserat på ett tidigare datauttag än vad TLV har fått ta del av.

Vid datauttaget hade [-----] deltagare i ITT-populationen i GENER8-1 rapporterat minst en behandlingsframkallad incident⁴. Prövaren bedömde att [----] procent av deltagarna hade minst en incident som var relaterad till behandlingen. Totalt rapporterade [----] deltagare ([----] %) en allvarlig incident. [-----].

Förhöjda leverenzymvärden (ALAT) var den vanligaste incidenten och rapporterades för [----] procent av deltagarna i ITT-populationen, vid minst en period under studiens gång. [-----]. I genomsnitt var ALAT-värdena förhöjda under [----] dagar (median: [----]; min: [----]; max: [----]). Även en förhöjd nivå av leverenzymet ASAT rapporterades av [----] procent av ITT-populationen. Andelen deltagare som behandlades med kortikosteroider till följd av förhöjda leverenzymvärden var [----] procent. Kortikosteroidbehandling pågick i genomsnitt under totalt [----] dagar (median: [----]; min: [----]; max: [----]). Den näst vanligaste incidenten var [----] ([----] %), följt av [----] ([----] %) och [----]

⁴ Incident ("Adverse event") är varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

([----] %). [----] procent av deltagarna rapporterade infusionsrelaterade reaktioner inom sex timmar efter infusion.

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

5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Företaget har kommit in med en observationsstudie (270-902) där patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat följs prospektivt. Företaget har också kommit in med indirekta jämförelser där effekten av valoktokogen-roxaparvovek jämförs med effekten av profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat (270-804) respektive emicizumab (270-814). Detta eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan läkemedlen.

I studie 270-814 jämfördes den kliniska effekten av valoktokogen-roxaparvovek indirekt med den kliniska effekten vid profylaktisk behandling med emicizumab. Eftersom TLV anser att faktor VIII-koncentrat är relevant jämförelsealternativ i denna utredning har TLV inte bedömt detta underlag.

Studie 270-902 [12]

Metod

Studie 270-902 var en prospektiv observationsstudie som följde 294 vuxna män med svår hemofili A. Studien inkluderade deltagare från Belgien, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige och Storbritannien. Det primära målet med studien var att dokumentera blödningsfrekvens och typ av blödning hos patienter med svår hemofili A som erhåller profylaktisk behandling, för att kunna uppskatta ABR, som utgjorde det primära effektmåttet. Sekundära effektmått inkluderade årlig faktor VIII-koncentrat användning samt antalet årliga injektioner av faktor VIII-koncentrat. Även data över patientrapporterad livskvalitet, biverkningar och laboratorievärden samlades in.

Deltagarna fyllde i enkäter över patientrapporterade mått vid studiestart samt rapporterade in data över blödningar och faktor VIII-koncentrat användning veckovis. Patienter kunde inkluderas i studien om de hade behandlats med faktor VIII-koncentrat under minst sex månader innan studiestart, samt om historiska data kring blödningsepisoder och faktor VIII-koncentrat användning fanns tillgängligt. Deltagare fick inte vara positiva för, eller ha någon historik av, inhibitorer. Deltagare fick inte heller ha nedsatt leverfunktion eller annan påverkan på levern (fibros 3-4 eller cirros), historik av levercancer, aktiv hepatit C, pågående cancersjukdom eller tidigare ha behandlats med en genterapi/vektor.

Deltagare som hade följts under minst sex månader och som var negativa för antikroppar mot AAV5 hade möjlighet att inkluderas i fas III-studien GENER8-1 som utvärderar effekten och säkerheten av valoktokogen-roxaparvovek.

Data över patientrapporterad livskvalitet (Haemo-QoL-A och EQ-5D-5L) samlades in vid baslinjen.

Resultat

Median uppföljningstid var 225 dagar och varierade mellan 169 och 469 dagar. Totalt följdes 225 av deltagarna under minst sex månader. Av dessa var 196 deltagare AAV5-antikropps-negativa.

Median ABR var 2,27 (0–57,8) för de deltagare som följdes under minst sex månader. Median årlig faktor VIII-koncentrat användning var 3680,9 (1359,1–13938,1) IE/kg och antalet årliga faktor VIII-koncentrat infusioner var i median 122,3 (52,0–363,9).

Genomsnittligt värde för Haemo-QoL-A var 76,3 (min: 9,4; max: 100) och genomsnittligt EQ-5D-5L-värde var 0,750 (median: 0,767; min: 0,06; max: 1,00). Lägst värde rapporterades för fysisk funktionalitet.

Incidenter⁵ rapporterades av 43,5 procent av deltagarna. Inga incidenter ledde till avhopp. De vanligaste hemofilirelaterade incidenterna var ledvärk (5,8 %), hemofiliartropati (2,0 %), ryggsmärta (1,7 %) och muskelsmärta (1,5 %). Allvarliga incidenter rapporterades för 4,8 procent av deltagarna. Fem av dessa var blödningar eller hemofiliassocierade händelser av grad 3.

Studie 270-804

I studie 270-804 utvärderades den relativa kliniska effekten av valoktokogen-roxaparvovek jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

Metod

Den indirekta jämförelsen baserades på individuella deltagardata från studierna GENEr8-1 (interventionskohorten) och 270-902 (kontrollkohorten). Deltagare med kortare uppföljningstid än sex månader samt deltagare som var HIV-positiva eller där det saknades data för variabler som användes i "propensity score"-analysen exkluderades. Totalt inkluderades "rollover"-populationen (n=112) från GENEr8-1 och 73 patienter från studie 270-902. De deltagare som inkluderades från studie 270-902 var de deltagare som uppfyllde urvalskriterierna för att övergå till studien GENEr8-1 men som inte inkluderades i GENEr8-1. Jämförelsen baserades på effektdata från vecka 49-52 efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek.

De effektmått som jämfördes var genomsnittligt ABR för behandlingskrävande blödningar, genomsnittligt ABR för samtliga blödningar, andelen patienter med noll behandlingskrävande blödningar samt andelen patienter med noll blödningar (samtliga blödningar). Baslinjekarakteristika från studierna GENEr8-1 och 270-902 användes för att ta fram "propensity scores" som balanserade patientkarakteristika mellan studierna. "Standardized mortality ratio weighting" användes för att vikta baslinjekarakteristika från studie 270-902 till att bättre matcha patienterna i GENEr8-1.

Resultat

Genomsnittligt ABR (behandlingskrävande blödningar) var [-----] efter behandling med valoktokogen-roxaparvovek jämfört med [-----], efter justering, för kontrollkohorten. Detta resulterade i en standardiserad medelskillnad på [----]. Skillnaden var statistiskt signifikant [----]. Avseende andelen deltagare med noll behandlingskrävande blödningar, jämfördes siffran [----] procent för valoktokogen-roxaparvovek med siffran [----] procent hos kontrollkohorten. Detta resulterade i en standardiserad medelskillnad på [----]. Skillnaden var statistiskt signifikant [----]. Signifikanta skillnader mellan kohorterna redovisades också när analyserna gjordes på samtliga blödningar.

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

Studien GENEr8-1 visar att infusion av valoktokogen-roxaparvovek leder till ökad faktor VIII-aktivitet samt minskad ABR och faktor VIII-koncentrat användning under en fyraårsperiod efter infusion. Studien visar också att valoktokogen-roxaparvovek leder till en ökad livskvalitet hos studiedeltagarna vid vecka 208 efter infusion.

TLV har identifierat flera osäkerheter avseende behandlingseffekten av valoktokogen-roxaparvovek. GENEr8-1 är en öppen, enarmad studie utan kontrollgrupp, och inkluderar få patienter.

⁵ Incident ("adverse event") är varje ogynnsamm medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

Detta innebär att det finns en risk för att selektionsbias och behandlingsfel⁶ påverkar effektresultaten. Vidare leder avsaknaden av kontrollgrupp till att resultaten avseende patientrapporterad livskvalitet är av begränsat värde.

Uppföljningstiden efter engångsbehandling med valoktokogen-roxaparvovek är förhållandevis kort, vilket gör att det är svårt att dra några slutsatser avseende ihållande effekt över lång tid. Även TLV:s kliniska expert uppger att långtidseffekten av valoktokogen-roxaparvovek är osäker. Osäkerheten avseende ihållande effekt påtalas också i EMA:s bedömningsrapport [13] samt i en bedömningsrapport av amerikanska "Institute for Clinical and Economic Review" (ICER) [14]. ICER konstaterar även att valoktokogen-roxaparvovek har en god effekt hos vissa patienter, medan andra har en mycket liten eller ingen effektfördel. Vidare bedömer ICER att det inte är troligt att behandling med valoktokogen-roxaparvovek innebär en långsiktig bot på hemofili A [14]. TLV noterar att dessa bedömningsrapporter baseras på tidigare datauttag än det som TLV har fått ta del av. Det underlag som TLV fått ta del av ger dock inte anledning att göra någon annan bedömning.

I en retrospektiv studie av Berntorp med flera från år 2017, var ABR i genomsnitt 1,9 för svenska patienter med svår hemofili A (median: 1) [15]. I svenska hemofiliregistrets öppna data redovisas antalet blödningar under år 2022 hos svenska patienter med svår hemofili A [3]. Av totalt 372 patienter med svår hemofili A rapporterade 276 patienter (74 %) inga blödningar under år 2022. 59 patienter rapporterade en blödning och 33 patienter rapporterade två till fem blödningar. Fyra patienter rapporterade fler än fem blödningar [3]. Således var ABR=0 för 74 procent och ≤ 1 för 90 procent av den svenska populationen med svår hemofili A. Det framgår inte i registret om blödningarna var behandlingskrävande eller inte. TLV:s kliniska expert uppger att svenska patienter med hemofili har haft tillgång till mycket god behandling sedan sent 70-tal/tidigt 80-tal och att en överhängande majoritet av patienterna inte har några blödningar under ett år. Vidare uppger experten att genomsnittligt ABR för svenska patienter är 1–2. I studien GENER8-1 var genomsnittligt ABR vid baslinjen 4,83 för "rollover"-populationen och 5,43 för mITT-populationen. Baserat på expertutlåtande, studien av Berntorp med flera [15] samt data från svenska hemofiliregistret [3] anser TLV att ABR vid baslinjen i studie GENER8-1 inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.

Företagets subgruppsanalyser, där studiedeltagarna delats upp baserat på ABR vid baslinjen, antyder att samtliga subgrupper har en [-----]. Subgruppsanalyserna antyder vidare att [-----]. Resultaten i GENER8-1, samt subgruppsanalysen avseende ABR, visar att [-----]. Mot bakgrund av att denna subgrupp är den som bäst motsvarar den svenska populationen med svår hemofili A, bedömer TLV att det är osäkert vilket mervärde behandling med valoktokogen-roxaparvovek kan förväntas ha hos svenska patienter med välkontrollerad sjukdom. TLV bedömer därför att överförbarheten av studieresultaten till en svensk kontext är mycket osäker. Även TLV:s kliniska expert uppger att det är svårt att generalisera studieresultaten till en svensk population.

I studien fanns det en stor individuell variation i faktor VIII-aktivitetsnivån hos deltagarna efter infusion med valoktokogen-roxaparvovek, där [----] procent av deltagarna vid vecka 208 hade en faktor VIII-aktivitet i nivå med friska individer och [----] procent av deltagarna hade en faktor VIII-aktivitet i nivå med mild hemofili A, medan [----] procent av deltagarna hade en faktor VIII-aktivitet i nivå med moderat till svår hemofili A. Variabiliteten i effekten av valoktokogen-roxaparvovek har påtalats av EMA samt av ICER [13, 14]. TLV:s expert uppger att det vore önskvärt med data över vilka patienter som kan väntas ha god effekt av behandlingen ur

⁶ Behandlingsfel ("performance bias") innebär att förväntningar hos studiedeltagarna eller dem som leder studien kan påverka utfallet. Behandlingsfel uppstår fram för allt i oblindade studier.

ett långtidsperspektiv. Företaget uppger att man inte har kunnat identifiera några faktorer som är associerade med bättre eller sämre behandlingseffekt.

Studieresultaten visar att valoktokogen-roxaparvovek har en mild till måttlig påverkan på levern hos de flesta studiedeltagare. ICER skriver i sin bedömningsrapport om valoktokogen-roxaparvovek att det kvarstår osäkerheter avseende behandlingens långtidspåverkan på leverfunktionen samt den potentiella risken för cancerutveckling [14].

Relativ effekt

TLV anser att effekten av valoktokogen-roxaparvovek är överskattad i den indirekta studien 270-804, där effekten av valoktokogen-roxaparvovek indirekt jämförs med effekten av profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. Detta eftersom blödningsfrekvensen i kontrollkohorten jämförs med effektdata från vecka 49–52 från GENER8-1, och inte beaktar den avtagande effekten av valoktokogen-roxaparvovek som redovisats i GENER8-1. TLV har efterfrågat en indirekt jämförelse baserat på senare datauttag från GENER8-1 men företaget har inte kommit in med detta.

TLV:s bedömning: Säkerhet och effekt för valoktokogen-roxaparvovek utvärderas i fas III-studien GENER8-1. Studien visar att en engångsbehandling med valoktokogen-roxaparvovek leder till en signifikant ökad faktor VIII-aktivitet vid vecka 49–52 efter infusion, jämfört med vid baslinjen (primärt effektmått). Vidare visar studien att ökningen i faktor VIII-aktivitet är signifikant vid fyra år efter infusion. Studien visar också att valoktokogen-roxaparvovek leder till en signifikant minskning i användningen av faktor VIII-koncentrat samt en signifikant minskning i årlig blödningsfrekvens (ABR) hos studiedeltagarna, jämfört med vid baslinjen (sekundära effektmått). TLV bedömer att valoktokogen-roxaparvovek, under de förutsättningar som råder i studien GENER8-1, leder till en ökad genomsnittlig faktor VIII-aktivitet under studieperioden år 1-4 efter infusion och en lägre årlig blödningsfrekvens jämfört med vid studiens inledningsfas. TLV bedömer att resultaten är behäftade med mycket hög osäkerhet med anledning av att studien är enarmad och öppen, inkluderar få patienter samt att det saknas långtidsdata avseende den ihållande effekten. Vidare är det osäkert om effektdata från GENER8-1 är överförbara till svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.

TLV bedömer att valoktokogen-roxaparvovek är associerat med fler biverkningar än profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, baserat på resultaten i GENER8-1 och observationsstudien 270-902.

Företaget har lämnat in en justerad indirekt jämförelse där effekten av valoktokogen-roxaparvovek jämförs med effekten vid profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. Företaget hävdar att valoktokogen-roxaparvovek har bättre effekt jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, avseende årlig blödningsfrekvens samt andelen deltagare med noll blödningar per år. TLV bedömer att osäkerheten avseende den indirekta jämförelsen är mycket hög. Detta eftersom jämförelsen baseras på data över blödningsfrekvens från det första året efter infusion och därmed inte tar hänsyn till den avtagande effekten av valoktokogen-roxaparvovek över tid. TLV anser att detta kan leda till att effekten av valoktokogen-roxaparvovek överskattas. Vidare bedömer TLV att den årliga blödningsfrekvensen hos kontrollkohorten (observationsstudie 270–902) inte är representativ för svenska patienter. Därtill är resultat från indirekta jämförelser generellt förknippat med en hög osäkerhet. Med anledning av dessa osäkerheter används inte data från den indirekta jämförelsen i TLV:s analyser.

6 Hälsöekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en mikrosimuleringsmodell för vuxna patienter, utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot AAV5, med svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med genterapin Roctavian (valoktokogen-roxaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat med standardhalveringstid (SHL), faktor VIII-koncentrat med förlängd halveringstid (EHL) eller Hemlibra.

En mikrosimuleringsmodell innebär att data för varje individ simuleras var för sig (i stället för att simulera en genomsnittlig patient i en kohort). Den hälsoekonomiska modellstrukturen består av fem hälsotillstånd baserat på antalet ledproblem (problem joints, PJ), från noll till fyra eller fler (se Figur 1). Varje hälsotillstånd är förknippad med blödningsrelaterade händelser definierat som årlig blödningsfrekvens (ABR) och kategoriserade utifrån tre olika typer av blödningar. I företagets grundscenario tas inte hänsyn till hur den årliga blödningsfrekvensen varierar beroende på antalet PJ, eftersom data över detta inte finns tillgängligt.

Det som modelleras är endast undermodellen för blödningsrelaterade händelser, se ”Bleed event sub-model” i Figur 1. I varje cykel kan patienten antingen förbli blödningsfri eller få en blödning, kategoriserad i led, icke-led (övrig) eller icke-led (katastrofal), och förflyttar sig sedan vidare till behandlade eller obehandlade blödningar varvid behandlade blödningar kräver behandling med faktor VIII-koncentrat. Katastrofala blödningar rapporterades inte separat i den kliniska studien och antas därför vara noll (det vill säga katastrofala blödningar beaktas inte i företagets grundscenario eller i något scenario).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 1. Den hälsoekonomiska modellstrukturen.

Patientkaraktäristika vid baslinjen hämtas från den pågående fas III-studien GENER8-1 där medelåldern var 31,7 år och samtliga (100 procent) patienter var män. Den genomsnittliga vikten vid baslinjen antas vara 84 kg, och hämtas från SCB, vilket speglar genomsnittsvikten hos den vuxna manliga befolkningen i Sverige.

Patienter i modellens jämförelsearm antas få kontinuerligt profylaktisk behandling under hela den modellerade tidshorisonten. Patienter i modellens interventionsarm får en enda administrering av Roctavian vid baslinjen. Patienter som behandlas med Roctavian och uppfyller kriterierna för förlorat behandlingssvar antas få faktor VIII-koncentrat (se avsnitt 5.2.1 under *Duration av effekt*).

I modellen antas en tidshorisont på 30 år och en cykellängd på 28 dagar. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen.

TLV bedömer att alla faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Roctavian. TLV ser ingen anledning att dela upp och göra separata analyser av SHL och EHL då samtliga faktor VIII-koncentrat inom förmånerna har bedömts ha jämförbar effekt (dnr 666/2020).

6.2 Effektmått

I den hälsoekonomiska analysen antas behandling med Roctavian leda till lägre ABR och förbättrad livskvalitet jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

6.2.1 Klinisk effekt

Blödningsrelaterade händelser (minskning av årlig blödningsfrekvens (ABR))

Det primära effektmåttet i GENER8-1 är skillnad i faktor VIII-aktivitet vid vecka 49–52, efter infusion (med Roctavian), jämfört med vid baslinjen. Sekundära effektmått är bland annat skillnaden i årlig användning av faktor VIII-koncentrat, samt skillnaden i ABR vid fem veckor efter infusion, jämfört med vid baslinjen. ABR inkluderade behandlingskrävande blödningar, vilket definierades som blödningar som följdes av behandling med faktor VIII-koncentrat inom 72 timmar eller tre kalenderdagar.

För patienter som behandlas med Roctavian använder företaget en negativ binomial regression baserat på studien GENER8-1 för att skatta ABR för en given nivå av faktor VIII. ABR-värdena skattas från faktornivån genom följande formel:

Uppgifterna i formeln har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

I analysen används data från GENER8-1 ITT-populationen (n=134). Antalet blödningar (alla blödningar) är den beroende variabeln och faktor VIII-aktivitetsnivån som förklaringsvariabel. Resultatet från regressionen skattar att patienternas ABR värde minskar när faktornivån (F8CS) ökar i enlighet med Tabell 8 nedan.

Tabell 8. Förväntade blödningar baserat på ITT-populationen i studien GENER8-1.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

I den hälsoekonomiska analysen antas patienter i jämförelsearmen, som får profylaktisk behandling med SHL, ha [---] blödningar per år, EHL [---] blödningar per år och Hemlibra [---] blödningar per år. Både blödningsrelaterade händelser som kräver åtgärd (behandlade) och blödningsrelaterade händelser som inte kräver åtgärd (obehandlade) ingår i företagets hälsoekonomiska analys. Dessa redovisas i Tabell 9.

I varje cykel fastställs om en patient kan få en blödningshändelse och vilken typ av blödningshändelse som inträffar. Om en blödning inträffar i en viss cykel, tilldelas typen av blödning sedan baserat på kumulativa sannolikheter beräknade från fördelningen i tabellen nedan, se Tabell 9.

Tabell 9. Antal blödningar per cykel applicerade i företagets hälsoekonomiska modell, efter blödningstyp och behandlingsarm.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Duration av effekt

Roctavian är en engångsbehandling med långvarig effekt som förväntas överskrida den aktuella uppföljningsperiod som observeras i studie GENER8-1 (>3 år) och studie 270–201 (>6 år). I modellen simuleras behandlingseffektens duration för patienter som behandlas med Roctavian på patientnivå. Från det att en patient har förlorat behandlingssvar och framåt tillämpas ABR-värden, kostnader och livskvalitetsvikter i enlighet med jämförelsealternativet. Således förflyttar sig patienter till jämförelsearmen vid förlorat behandlingssvar.

I modellen antas att Roctavian har en avtagande effekt över tid, det vill säga att vissa patienter kan antas återgå till profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. En patient antas ha förlorat behandlingssvar av Roctavian när den uppfyllt [-----]. [-----] vilket motsvarar [-----]. [-----] är att en patient [-----]. [-----] är att en patient [-----]. [-----] är att en patient [-----]. [-----].

I Tabell 10 presenteras sannolikheten per cykel att återgå till profylaktisk behandling, medelvärde och medianvärde för förlorat behandlingssvar samt andelen med förlorat behandlingssvar efter fem, åtta och tio år.

Tabell 10. Resultat av förlorat behandlingssvar och återgång till profylaktisk behandling hos patienter som får behandling med Roctavian.

	Värde
Sannolikhet per cykel att återgå till profylaktisk behandling (över modellens tidshorisont)	15,07%
Medelvärde för förlorat behandlingssvar	13,3 år
Medianvärde för förlorat behandlingssvar	9,9 år
Andel med förlorat behandlingssvar vid 5 år	6,4%
Andel med förlorat behandlingssvar vid 8 år	29,0%
Andel med förlorat behandlingssvar vid 10 år	51,6%

Andel patienter som återgår till profylaktisk behandling

Ett av kriterierna för att en patient ska anses ha förlorat behandlingssvar är baserat på observerade händelser hos patienter som återgick till profylaktisk behandling i ITT-populationen i studien GENER8-1 (n=134). Företaget gör även en scenarioanalys med studie 270–201. Tid till återgång till kontinuerlig profylaktisk behandling analyseras inom ramen för en ”tid till händelse analys” (”time to event analysis”). Händelser definieras som en permanent återgång till kontinuerlig profylaktisk behandling (faktor VIII-koncentrat eller Hemlibra). Vid tidpunkten för datauttaget från GENER8-1, efter 233 veckor, hade 16 av 134 deltagare återgått till kontinuerlig profylaktisk behandling. Patienter som inte hade återgått till kontinuerlig profylaktisk behandling i slutet av uppföljningen censurerades.

En parametrisk regressionsmetod används för att extrapolera utfall, i detta fall återgång till profylaktisk behandling, bortom uppföljningstiden för att modellen ska anta en livstidshorisont. I företagsmodellen antas en Weibullfördelning. Vidare kan modellen justeras utifrån följande fördelningar: exponentiell, Weibull, log-logistic, lognormal, Gompertz och generaliserad gamma. Dessa illustreras i Figur 2. Företaget hänvisar valet av fördelning till dels låga AIC och BIC-värden, dels ett kliniskt utlånade från en rådgivande nämnd (advisory board) i mars 2023.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 2. Extrapolering av andel patienter som återgår till profylaktisk behandling.

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

Eftersom TLV anser att företagsmodellen indirekta jämförelse mellan Roctavian och faktor VIII-koncentrat överskattar effekten av Roctavian (se avsnitt 5.2) används den inte i den hälsoekonomiska analysen. I stället utgår TLV från den data som återfinns i den kliniska studien GENER8-1 ("rollover"-populationen där patienterna står på profylaktisk behandling med något faktor VIII-koncentrat) för skattning av klinisk effekt för jämförelsearmen.

TLV anser att ABR-värdet på 4,83 vid baslinjen i studie GENER8-1 inte är representativt för svenska patienter. Detta mot bakgrund av att TLV:s anlitate expert uppger att de flesta patienter är blödningsfria och att svenska patienter i genomsnitt har 1–2 blödningar per år. Utöver detta var 74 procent av patienterna blödningsfria år 2022 enligt svenska hemofilregistret. Vidare uppger experten att svenska patienter haft tillgång till mycket bra behandling sedan sent 70-tal/tidigt 80-tal.

TLV tar inte hänsyn till obehandlade ledblödningar respektive icke-ledblödningar i modellen. I stället utgår TLV från de kliniskt relevanta, behandlingskrävande blödningarna som studerades i GENER8-1. TLV:s anlitate kliniska expert anger att 80 till 90 procent av alla behandlingskrävande blödningar är ledblödningar i knä-, fot- eller armbågsled. Vidare uppger TLV:s anlitate expert att de kliniskt relevanta blödningarna nästan alltid är ledblödningar och att det är dessa sjukvården har som fokus. Således antar TLV att resterande 20 till 10 procent av blödningarna är behandlingskrävande icke-ledblödningar.

Duration av effekt

I företagsmodellen antas att Roctavian har en avtagande effekt över tid, det vill säga att vissa patienter antas återgå till profylaktisk behandling med faktor-VIII koncentrat. I modellen antas att 6,4 procent av patienterna har förlorat behandlingssvar, och återgår till profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, efter fem år. I den kliniska studien GENER8-1 var det 17,9 procent som hade återgått till profylaktisk behandling efter fyra år. TLV konstaterar därför att en lägre andel patienter som återgår till profylaktisk behandling i företagsmodellen efter fyra år jämfört med i den kliniska studien. TLV anser att det finns en risk att företags

modellering av duration av effekt underskattar andelen patienter som förlorar behandlingsvar och återgår till profylaktisk behandling.

Antaganden om graden av avtagande effekt har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den modellerade effekten för Roctavian är en rimlig utgångspunkt i TLV:s scenarioanalys.

Eftersom TLV bedömer att den indirekta jämförelsen är mycket osäker används den varken som grund för bedömning av klinisk effekt eller i den hälsoekonomiska analysen. TLV utgår i stället från data i den kliniska studien GENER8-1 (inledningsfasen där patienterna står på profylaktisk behandling med något faktor VIII-koncentrat) för skattning av klinisk effekt för jämförelsearmen. TLV bedömer dock att effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENER8-1 som används i modellens jämförelsearm inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom. Mot denna bakgrund varierar ABR-värdet för jämförelsearmen i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV bedömer, med stöd av TLV:s anlitate expert, att behandlingskrävande blödningar är de kliniskt relevanta blödningarna och tar endast hänsyn till dessa i den hälsoekonomiska analysen. TLV har därför justerat fördelningen: andelen ledblödningar som antas leda till behandling (85 procent) och antalet icke-ledblödningar som antas leda till behandling (15 procent).

TLV bedömer att det är rimligt att utgå från ett antagande om avtagande effekt. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier som bekräftar att effekten håller i sig. Dock anser TLV att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen patienter som förlorar behandlingsvar och återgår till profylaktisk behandling. TLV redovisar därför flera scenarier med olika fördelningar och således olika antaganden om avtagande effekt i känslighetsanalyserna.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen inkluderas livskvalitetsvikter förknippade med respektive behandling. Vidare antas livskvalitetsavdrag vid blödningsrelaterade händelser samt biverkningar.

För patienter som behandlas med SHL, EHL eller Hemlibra antas en livskvalitetsvikt på [---]. Företaget antar en livskvalitetsförbättring för patienter som behandlas med Roctavian. Dessa vikter samlades in i studie GENER8-1 med hjälp av observerade förändringar i nyttoindexet EQ-5D-5L vid vecka 52 och 104 och sammanfattas i Tabell 11. För patienter som behandlas med Roctavian antas en livskvalitetsvikt på [---] år 1 ([---] + [---]) och [---] år 2 ([---] + [---]). Alla livskvalitetsvikter i modellen är ålderjusterade utifrån den svenska generella befolkningen [16].

Tabell 11. Livskvalitetsvikter förknippade med behandlingarna

Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt	Kommentar
År 1		
Roctavian	[---]	Beräkning: [---]+[---]
SHL, EHL, Hemlibra	[---]	Viktad genomsnittlig livskvalitetsvikt, alla PJ hälsotillstånd
År 2 och framåt		
Roctavian	[---]	Beräkning: [---]+[---]
SHL, EHL, Hemlibra	[---]	

TLV har bett företaget komma in med EQ-5D-5L konverterade till EQ-5D-3L baserade på den brittiska tariffen enligt Dolan 1995 [17]. Företaget uppger att de har mappat tillbaka EQ-5D-5L data till -3L med hjälp av lämpliga ”cross walk calculations” för tillgängliga länder. Om det

inte var tillgängligt för ett land valdes ett liknande land eller grannland. Företaget har kommit in med EQ-5D-3L-data baserade på den brittiska tariffen enligt Dolan 1995. Resultatet visar förändring från baslinjen vid vecka 52 (n=131, genomsnittlig poängökning: [-----]; p=0,0038), 104 (n=126, genomsnittlig poängökning på [-----]; p=0,2322) och 156 (n=122, genomsnittlig poängökning på [-----]; p=0,1480).

Livskvalitetsavdrag förknippade med blödningsrelaterade händelser i modellen presenteras i Tabell 12. Livskvalitetsavdrag associerad med behandlade blödningar är hämtade från Neufeld et al. (2012) [18]. Detta livskvalitetsavdrag appliceras på både behandlade ledblödningar och behandlade icke-ledblödningar. Livskvalitetsavdraget för obehandlade ledblödningar och icke-ledblödningar antas vara hälften så stort som livskvalitetsavdraget för de behandlade blödningarna. Varaktigheten av alla blödningar togs från en rapport från amerikanska ICER från 2020 som antog två heldagar av livskvalitetsavdrag och fem halvdagar, vilket motsvarar 4,5 heldagar [19]. Denna duration appliceras på alla typer av blödningar.

Tabell 12. Livskvalitetsavdrag vid blödningsrelaterade händelser.

Blödningshändelse	Duration (dagar)	Livskvalitetsavdrag	QALY-avdrag per blödningshändelse
Ledblödning - behandlad	4,5	-0,20	-0,0025
Ledblödning - obehandlad	4,5	-0,10	-0,0012
Icke-ledblödning - behandlad	4,5	-0,20	-0,0025
Icke-ledblödning - obehandlad	4,5	-0,10	-0,0012

Livskvalitetsavdrag för biverkningar tillämpas i första cykeln i modellen. I modellen antas ett totalt livskvalitetsavdrag, på grund av biverkningar, för Roctavian på -0,001 och -0,006 för Hemlibra. Behandling med SHL och EHL antas inte vara förknippat med biverkningar.

TLV:s diskussion

Företaget antar att patienter som behandlas med Roctavian har en högre livskvalitetsvikt jämfört med patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat, vilket baseras på EQ-5D-5L som samlats in i studien GENEr8-1. GENEr8-1 är en enarmad studie utan en kontrollgrupp och avsaknaden av en kontrollgrupp kan medföra osäkerheter i bedömningen av behandlingens effekt, då det blir utmanande att skilja behandlingens effekter från andra faktorer som kan påverka patienternas upplevda livskvalitet. Det är även osäkert hur patienternas förväntningar på behandlingen och deras tilltro till studiens resultat potentiellt påverkar EQ-5D-5L resultaten.

Vidare konstaterar TLV att det i företagets underlag finns signifikanta skillnader i livskvalitet mellan Roctavian och faktor VIII-koncentrat enbart vid vecka 52: 0,052, när EQ-5D-3L-data baseras på den brittiska tariffen enligt Dolan 1995. TLV utför en känslighetsanalys där Roctavian enbart antas ha en livskvalitetsförbättring jämfört med faktor VIII-koncentrat under det första året efter infusion.

Antagandet om livskvalitet har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att livskvalitetsvikter förknippade med respektive behandling och livskvalitetsavdrag vid blödningsrelaterade händelser utgör en rimlig utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen. TLV anser att en genterapi kan innebära ett mervärde för patienten under förutsättning att en patient helt skulle undvika omaknet med en kontinuerlig intravenös behandling. TLV anser dock att en enarmad studie utan kontrollgrupp medför osäkerheter avseende livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling. TLV varierar därför antagandet om hälsorelaterad livskvalitet i TLV:s känslighetsanalyser.

6.3 Kostnader

6.3.1 Läkemedelskostnader

Roctavian

Företagets pris för Roctavian är 316 627 kronor (AUP) per vial. Roctavian är en engångsbehandling, vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 10 132 064 kronor per patient och dos baserat på en genomsnittlig vikt på 84 kg⁷. Till detta tillkommer kostnader för administrering för Roctavian, se Tabell 14. Behandlingskostnaden tillämpas som en engångskostnad i den första cykeln i modellen.

Läkemedelskostnaden för Roctavian redovisas i Tabell 13.

Tabell 13. Läkemedelskostnader för Roctavian, AUP, SEK.

Produkt	Pris per vial (AUP)	Genomsnittlig vikt (kg)	Dosvolym per patient	Antal vialer per patient	Total kostnad per patient (engångsbehandling)
Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	316 627 kr	84	252*	32**	10 132 064 kr

*Beräkning: 84×3 . Multiplikationsfaktorn 3 representerar dosen per kilogram (6×10^3 vg/kg) dividerat med mängden vektorgenom per ml av VR-lösningen (2×10^3 vg/ml) (Källa: SmPC).

**Beräkning: $252/8$. Divisionsfaktorn 8 representerar den minsta volymen VR som kan extraheras från en flaska (8 ml) (Källa: SmPC).

Roctavian administreras som en enda intravenös infusion. De kostnader som tillämpas i modellen presenteras i Tabell 14. Behandling med Roctavian föregås av en screeningprocedur som syftar till att screena för förekomsten av AAV5-antikroppar. Screeningen behöver utföras i ett certifierat laboratorium, en tjänst som kommer att tillhandahållas av BioMarin för behandlingsskandidater. Av den anledningen tillämpar företaget ingen kostnad för screening i modellen.

Tabell 14. Kostnader för administrering, Roctavian, SEK

Produkt	Kostnadspost	Administreringskostnader	Frekvens	Källa
Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	Återbesök av läkare, hematologisk klinik	3 560 kr	[---]	BLÄK01HÅ [20]
	Intravenös läkemedelsadministrering, hematologisk klinik	6 448 kr	1	DT016 [20]

Jämförelsealternativ (SHL, EHL och Hemlibra)

Eftersom företaget utgår från SHL, EHL och Hemlibra som relevanta jämförelsealternativ, redovisas läkemedelskostnaden baserat på den fastställda maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor (AUP). I Tabell 15 redovisas läkemedelskostnaden för en patient [-----].

Tabell 15. Läkemedelskostnader för jämförelsealternativen, AUP, SEK.

	Faktor VIII-koncentrat (SHL)	Faktor VIII-koncentrat (EHL)	Hemlibra
Årlig läkemedelskostnad, AUP*	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad jämförelsealternativ, per cykel**	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad jämförelsealternativ, cykel 1***	[-----]	[-----]	[-----]

*[-----]

**Kostnad per cykel = årlig kostnad * 28 dagar per cykel ÷ 365,25 dagar per år

***För Hemlibra administreras dubbel dos första fyra veckorna (3 mg/kg första cykeln jämfört med 1,5 mg/kg)

⁷ En patient som väger 84 kg antas använda 32 stycken vialer (medräknat kassation)

Företaget inkluderar inga administreringskostnader för SHL, EHL och Hemlibra.

Steroidkostnader

Steroidanvändning i företagens modell tillskrivs endast patienter som behandlas med Roctavian. Genomsnittskostnaden på 6 920 kronor per patient tillämpas som en engångskostnad i modellen.

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver behandlingskostnaden (kostnader för läkemedlet och administreringskostnader) för Roctavian inkluderas även vårdkostnader i form av kostnader för uppföljning, blödningsrelaterade kostnader, kostnader för biverkningar och kostnader för ledkirurgi⁸.

Kostnader för uppföljning

I modellen inkluderas kostnader för uppföljning för Roctavian i enlighet med Tabell 16.

Kostnader för monitorering inkluderar rekommendationen att patienter med hemofili A övervakas var 12:e månad och appliceras för SHL och EHL. För Roctavian och Hemlibra krävs tätare övervakning under de första två åren. Kostnaden för övervakningsbesök beräknas till 4 666 kr per besök, inklusive kostnader för medicinska team och läkarbesök.

Tabell 16. Frekvens av monitoreringsbesök och beräknade kostnader per cykel

Tid i modellen	Frekvens av monitoreringsbesök			Beräknad kostnad per cykel, SEK		
	Roctavian	Faktor VIII-koncentrat (SHL/EHL)	Hemlibra	Roctavian	Faktor VIII-koncentrat (SHL/EHL)	Hemlibra
Cykel 0 till 4 (0 till 16 veckor)	[-----]	En gång per år	En gång per vecka	18 664 kr	358 kr	18 664 kr
Cykel 5 till 6 (17 veckor till 24 veckor)	[-----]	En gång per år	En gång var fjärde vecka	18 664 kr	358 kr	4 666 kr
Cykel 7 till 13 (25 veckor till 1 år)	[-----]	En gång per år	En gång var åttonde vecka	9 999 kr	358 kr	2 333 kr
Cykel 14 till 26 (år 2)	[-----]	En gång per år	En gång per kvartal	1 431 kr	358 kr	1 431 kr
Cykel 27 och framåt (år 3 och framåt)	[-----]	En gång per år	En gång per år	358 kr	358 kr	358 kr

Utöver kostnaderna för monitorering tillämpas laboratoriekostnader för patienter som behandlas med Roctavian. Dessa kostnader är baserade på tester definierade i det kliniska studieprotokollet i studie GENER8-1 [21]. Laboratoriekostnaderna är beroende av om patienterna fick tester inom de första 36 veckorna av år 1, återstående 16 veckor av år 1, eller under de efterföljande åren (samma som frekvenserna av monitorering). Antaganden och kostnader per cykel presenteras i Tabell 17 och hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislister för klinisk kemi och klinisk immunologi [22, 23].

Tabell 17. Laboratoriekostnader per cykel applicerade för Roctavian.

Tid i modellen	Laborrietest	Frekvens	Kostnad per cykel (SEK)
År 1, vecka 1-26	Faktor VIII-analys; Hepatit B/C	[-----]	5 356 kr
År 1, vecka 27-52	Faktor VIII-analys; Hepatit B/C	[-----]	2 678 kr
År 2	Faktor VIII-analys	[-----]	172 kr
År 3 och framåt	Faktor VIII-analys	[-----]	43 kr

Enhetskostnad: Faktor VIII-analys: 559 kr, kod NPU26731 [22]; Hepatit B/C, 780 kr, kod I43020 [23].

Blödningsrelaterade kostnader

⁸Kostnader för ledkirurgi redovisas inte på grund av att företaget exkluderar problemlidkomponenten i modellen i grundscenariot.

Kostnaden per behandlad blödning uppgår till 16 029 kronor. Detta är baserat på att det i genomsnitt krävs 1,5 infusioner av faktor VIII och för varje infusion krävs [---] IE/kg.

Kostnader för biverkningar

Kostnader för biverkningar tillämpas som en engångskostnad i den första cykeln av modellen. Totalkostnaden för biverkningar uppgår till 688 kronor för Roctavian och 2 967 kronor för Hemlibra.

6.3.3 Indirekta kostnader

I modellen inkluderas inte indirekta kostnader.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare fattat beslut i flera omprövningar inom terapiområdet hemofili; både för faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017, dnr 123/2020) och för faktor IX-koncentrat (dnr 666/2020). I dessa omprövningar framgår att regionerna och företagen under 2020 genomfört trepartsöverläggningar och förhandlat fram sidoöverenskommelser för faktor VIII-koncentrat. Detta resulterade i att kostnaden för användning, jämfört med kostnaden till fastställt AUP, minskar. Dessa sidoöverenskommelser är alltså gällande. För att skatta en maximal läkemedelskostnad som TLV bedömde vara rimlig per patient och år utgick TLV från en dos baserat på ett genomsnitt av godkänd dosering i respektive koncentrats produktresumé för majoriteten av faktor VIII-koncentrat. Den maximala läkemedelskostnaden, som bedömts vara rimlig, är cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av tidigare omprövningar inom terapiområdet hemofili, utgår TLV från den läkemedelskostnad för faktor VIII-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som då bedömts vara rimlig och som motsvarar en maximal läkemedelskostnad på cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Roctavian är den parameter som har störst påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en mikrosimuleringsmodell för vuxna patienter med svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) som behandlas med Roctavian jämfört med profylaktisk behandling med SHL, EHL eller Hemlibra. Företagets hälsoekonomiska analys baseras på den fastställda maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor och tar inte hänsyn till kostnader efter återbäring.

Enligt företaget är en engångsbehandling med Roctavian en dominant behandlingsstrategi.

I TLV:s scenarioanalys, som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser, utgör behandling med Roctavian en dominant behandlingsstrategi, det vill säga att Roctavian är mer effektiv till en lägre behandlingskostnad. Detta under förutsättning att Roctavian innebär en livskvalitetsförbättring och att effekten är avtagande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 7.1.2 och företagets känslighetsanalyser i stycke 7.1.3.

TLV:s scenarioanalys redovisas i stycke 7.2.2 och känslighetsanalyserna i stycke 7.2.3.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Jämförelsealternativen - faktor VIII-koncentrat med standardhalveringstid (SHL), faktor VIII-koncentrat med förlängd halveringstid (EHL) och Hemlibra
- Patientkaraktäristika är hämtade från den pågående fas III-studien GENEr8-1 där medelålder 31,7 år och samtliga (100 procent) patienter var män.
- Effektmåttet för Roctavian är baserat på GENEr8-1. I studien var det primära effektmåttet skillnad i faktor VIII-aktivitet vid vecka 49–52, efter infusion, jämfört med vid baslinjen. En negativ binomial regression baserat på studien GENEr8-1 utförs för att skatta ABR för en given nivå av faktor VIII.
- Effektmått för jämförelsealternativen är ABR-värden baserade på företagets indirekta jämförelse – SHL: [---], EHL: [---] och Hemlibra: [---]
- Företaget antar en livskvalitetsförbättring vid behandling med Roctavian jämfört med profylaktisk behandling
- Den maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år är cirka 1 301 000 kronor för faktor VIII-koncentrat
- Roctavian utgör en engångsbehandling
- [-----] ska vara uppfyllda för återgång till profylaktisk behandling [-----]

-----]
- Den genomsnittliga tiden till förlorat behandlingssvar är 13,3 år
- Tidshorisonten är 30 år där alla kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Resultatet i företagets tre olika grundscenarion presenteras i Tabell 18, Tabell 19 och Tabell 20.

Enligt företagets grundscenari i Tabell 18 är kostnaden per vunnet QALY en dominant behandlingsstrategi jämfört med profylaktisk behandling med SHL, exklusive indirekta kostnader.

Tabell 18. Resultat i företagets grundscenari med jämförelsealternativet SHL, SEK.

	Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	Faktor VIII-koncentrat (SHL)	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	25 104 040 kr	31 021 976 kr	-5 917 936 kr
Kostnader för biverkningar	7 608 kr	0 kr	7 608 kr
Övriga sjukvårdskostnader	997 640 kr	1 080 201 kr	-82 561 kr
Kostnader, totalt	26 109 288 kr	32 102 177 kr	-5 992 890 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,42	29,42	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	14,43	14,14	0,29
QALY för behandling	14,57	14,35	0,22
QALY-avdrag för blödningshändelser	-0,14	-0,21	0,07
QALY-avdrag för biverkningar	-0,001	0,000	-0,001
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

Enligt företagets grundscenari i Tabell 19 är kostnaden per vunnet QALY en dominant behandlingsstrategi jämfört med profylaktisk behandling med EHL, exklusive indirekta kostnader.

Tabell 19. Resultat i företagets grundscenari med jämförelsealternativet EHL, SEK.

	Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	Faktor VIII-koncentrat (EHL)	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	25 104 040 kr	31 021 976 kr	-5 917 936 kr
Kostnader för biverkningar	7 608 kr	0 kr	7 608 kr
Övriga sjukvårdskostnader	911 713 kr	902 160 kr	9 553 kr
Kostnader, totalt	26 023 361 kr	31 924 136 kr	-5 900 775 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,42	29,42	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	14,45	14,18	0,27
QALY för behandling	14,57	14,35	0,22
QALY-avdrag för blödningshändelser	-0,12	-0,17	0,05
QALY-avdrag för biverkningar	-0,001	0,000	-0,001
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

Enligt företagets grundscenari i Tabell 20 är kostnaden per vunnet QALY en dominant behandlingsstrategi jämfört med profylaktisk behandling med Hemlibra, exklusive indirekta kostnader.

Tabell 20. Resultat i företagets grundscenari med jämförelsealternativet Hemlibra, SEK.

	Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	Hemlibra (emicizumab)	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	25 104 040 kr	31 141 661 kr	-6 037 621 kr
Kostnader för biverkningar	7 608 kr	2 967 kr	4 641 kr
Övriga sjukvårdskostnader	813 388 kr	807 621 kr	5 767 kr
Kostnader, totalt	25 925 036 kr	31 952 249 kr	-6 027 213 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,42	29,42	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	14,47	14,21	0,26
QALY för behandling	14,57	14,35	0,22
QALY-avdrag för blödningshändelser	-0,10	-0,13	0,03
QALY-avdrag för biverkningar	-0,001	0,006	0,005
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

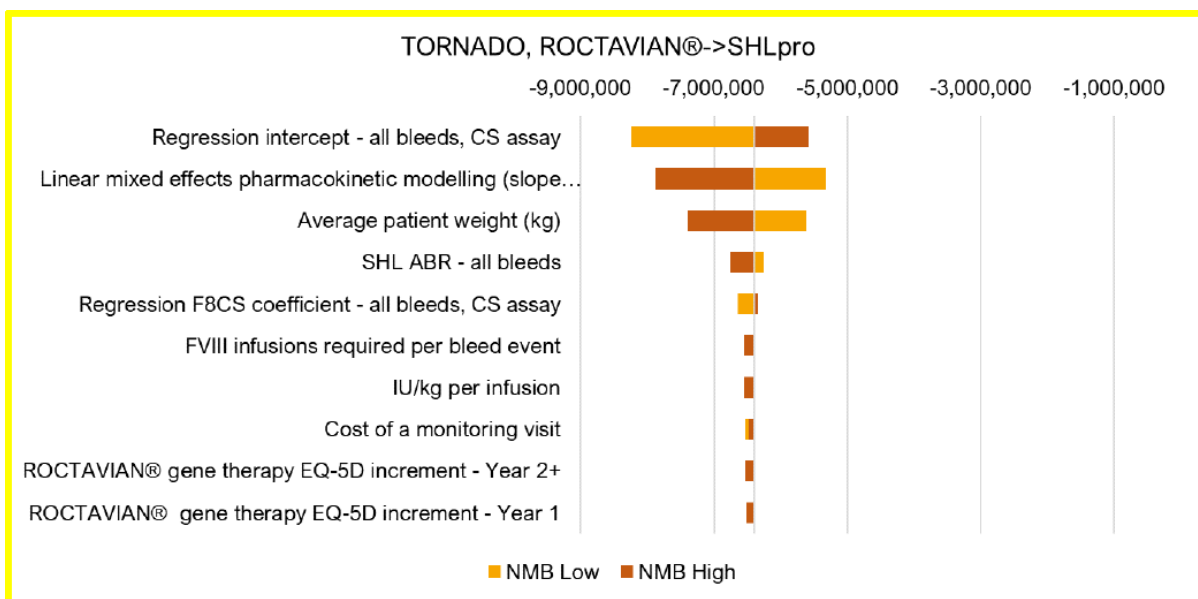
De parametrar som främst driver resultatet i företagets modell, förutom de direkta kostnaderna för en engångsbehandling med Roctavian, är risken för blödningar (årlig blödningsfrekvens, ABR), tid till återgång till profylaktisk behandling och livskvalitetsförbättring av att behandlas med Roctavian jämfört med jämförelsealternativen. Parametern ABR påverkar resultatet genom inverkan på patientens livskvalitet i form av ett livskvalitetsavdrag och genom att ge upphov till vårdkostnader. Företaget anför en livskvalitetsförbättring (och inte några överlevnadsvinster) för Roctavian i jämförelse med SHL, EHL och Hemlibra.

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska envägs-känslighetsanalyser, där en parameter i taget ändras.

Enligt företagets känslighetsanalyser, för de tre valda jämförelsealternativen, utgör Roctavian alltid en dominant behandlingsstrategi. Företaget redovisar även Tornado-diagram för att illustrera vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. Vidare har företaget utfört probabilistiska känslighetsanalyser som visar att behandling med Roctavian alltid är en dominant behandlingsstrategi.

Resultatet från företagets envägs-känslighetsanalyser för SHL presenteras i Figur 3. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är relaterade till förlorat behandlingssvar, ABR-värdet för jämförelsealternativet och patientvikt.



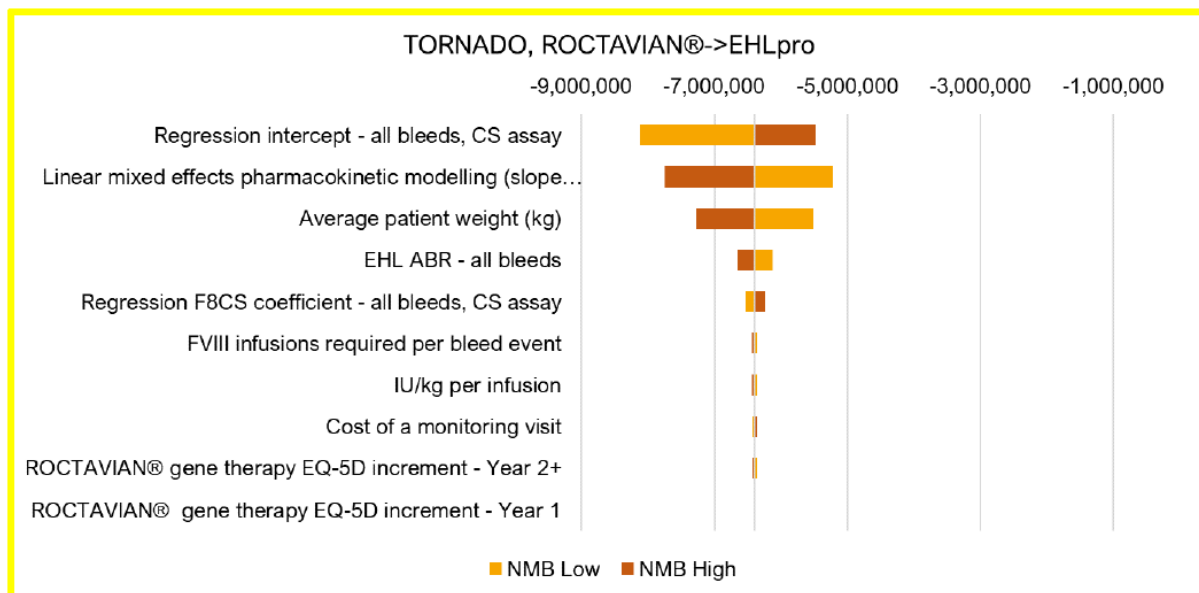
Figur 3. Företagets envägs-känslighetsanalyser för SHL.

Tabell 21. Företagets känslighetsanalyser för SHL faktor VIII-koncentrat, 500 simuleringar (indirekta kostnader inkluderade).

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenariot		-6 208 350 kr	0,29	Dominant
GENEr8-1, Weibullfördelning	GENEr8-1, lognormal fördelning	-10 070 169 kr	0,35	Dominant
	GENEr8-1, loglogistic fördelning	-7 832 440 kr	0,32	Dominant
	GENEr8-1, Gompertz fördelning	-4 991 850 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1, generaliserad gammafördelning	-5 293 506 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1, exponentiell fördelning	-15 919 548 kr	0,44	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, Weibullfördelning	-7 870 522 kr	0,32	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, lognormal fördelning	-11 806 831 kr	0,38	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, loglogistic fördelning	-9 967 216 kr	0,35	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, Gompertz fördelning	-6 346 346 kr	0,30	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, generaliserad gammafördelning	-12 866 726 kr	0,40	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, exponentiell fördelning	-16 310 269 kr	0,45	Dominant
Tidshorisont (30 år)	10 år	-1 781 791 kr	0,22	Dominant
	50 år	-7 672 014 kr	0,32	Dominant
Diskonteringsränta (3% kostnader och 3% effekter)	0% kostnader 0% effekter	-10 695 307 kr	0,37	Dominant
	5% kostnader 5% effekter	-4 152 212 kr	0,26	Dominant
	3% kostnader	-10 695 307 kr	0,37	Dominant

	0% effekter			
Samhällsekonomiskt perspektiv	Betalarperspektiv	-6 077 197 kr	0,29	Dominant
Ingen mortalitet tillämpas	Sjukdomsrelaterad mortalitet tillämpas	-5 941 344 kr	0,29	Dominant
HRQoL-ökning med Roctavian	Ingen HRQoL-ökning med Roctavian	-6 208 350 kr	0,07	Dominant
	Halverad HRQoL-ökning med Roctavian	-6 208 350 kr	0,18	Dominant
	Lika HRQoL-ökning för Roctavian och Hemlibra	-6 208 350 kr	0,29	Dominant
Ledblödning – behandlad: 36,9% Ledblödning – obehandlad: 8,8% Icke-ledblödning – behandlad: 20,7% Icke-ledblödning – obehandlad: 33,6%	Blödningsanta-gande: Alla blödningar är behandlade	-5 262 126 kr	0,29	Dominant
	Blödningsanta-gande: Alla blödningar är ledblödningar	-6 163 210 kr	0,29	Dominant
Genomsnittlig patientvikt: 84 kg	Genomsnittlig patientvikt: 70 kg	-5 045 349 kr	0,29	Dominant
PJ i modellen exkluderas	PJ i modellen inkluderas	-6 077 197 kr	0,39	Dominant
Negativ binomial-regression (NBR) för Roctavian	MAIC i stället för NBR för Roctavian	-6 214 666 kr	0,30	Dominant

Resultatet från företagets envägs-känslighetsanalyser för EHL presenteras i Figur 4. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är relaterade till förlorat behandlingsvar, ABR-värdet för jämförelsealternativet och patientvikt.



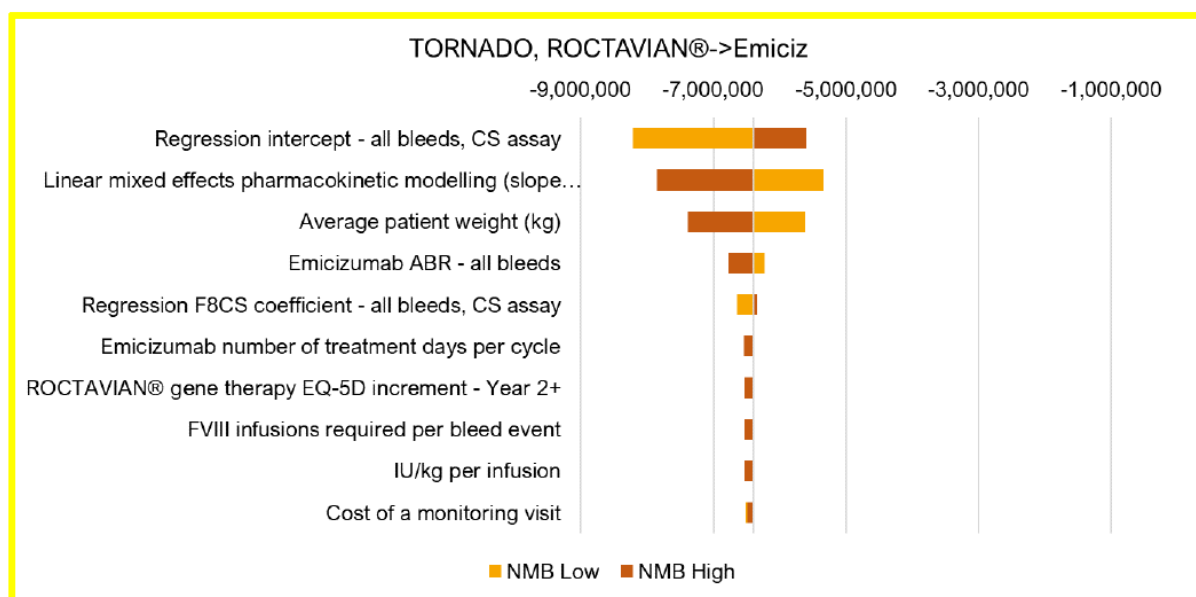
Figur 4. Företagets envägs-känslighetsanalyser för EHL.

Tabell 22. Företagets känslighetsanalyser för EHL, 500 simuleringar (indirekta kostnader inkluderade).

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		-6 115 781 kr	0,28	Dominant
GENEr8-1, Weibullfördelning	GENEr8-1, lognormal fördelning	-9 955 938 kr	0,33	Dominant

	GENEr8-1, loglogistic fördelning	-7 730 762 kr	0,30	Dominant
	GENEr8-1, Gompertz fördelning	-4 906 145 kr	0,26	Dominant
	GENEr8-1, generaliserad gammafördelning	-5 206 097 kr	0,26	Dominant
	GENEr8-1, exponentiell fördelning	-15 772 386 kr	0,41	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, Weibullfördelning	-7 768 657 kr	0,30	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, lognormal fördelning	-11 682 797 kr	0,35	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, loglogistic fördelning	-9 853 562 kr	0,33	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, Gompertz fördelning	-6 253 000 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, generaliserad gammafördelning	-12 736 711 kr	0,37	Dominant
	GENEr8-1 + 2016e, exponentiell fördelning	-16 160 939 kr	0,42	Dominant
Tidshorisont (30 år)	10 år	-1 713 500 kr	0,21	Dominant
	50 år	-7 571 316 kr	0,30	Dominant
Diskonteringsränta (3% kostnader och 3% effekter)	0% kostnader 0% effekter	-10 578 020 kr	0,34	Dominant
	5% kostnader 5% effekter	-4 071 006 kr	0,24	Dominant
	3% kostnader 0% effekter	-10 578 020 kr	0,34	Dominant
Samhällsekonomiskt perspektiv	Betalarperspektiv	-5 984 628 kr	0,28	Dominant
Ingen mortalitet tillämpas	Sjukdomsrelaterad mortalitet tillämpas	-5 850 247 kr	0,27	Dominant
HRQoL-ökning med Roctavian	Ingen HRQoL-ökning med Roctavian	-6 115 781 kr	0,05	Dominant
	Halverad HRQoL-ökning med Roctavian	-6 115 781 kr	0,16	Dominant
	Lika HRQoL-ökning för Roctavian och Hemlibra	-6 115 781 kr	0,28	Dominant
Ledblödning – behandlad: 36,9% Ledblödning – obehandlad: 8,8% Icke-ledblödning – behandlad: 20,7% Icke-ledblödning – obehandlad: 33,6%	Blödningsantagande: Alla blödningar är behandlade	-5 113 112 kr	0,27	Dominant
	Blödningsantagande: Alla blödningar är ledblödningar	-6 070 916 kr	0,27	Dominant
Genomsnittlig patientvikt: 84 kg	Genomsnittlig patientvikt: 70 kg	-4 968 209 kr	0,28	Dominant
PJ i modellen exkluderas	PJ i modellen inkluderas	-5 984 628 kr	0,38	Dominant
Negativ binomialregression (NBR) för Roctavian	MAIC i stället för NBR för Roctavian	-6 122 098 kr	0,28	Dominant

Resultatet från företagets envägs-känslighetsanalyser för Hemlibra presenteras i Figur 5. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är relaterade till förlorat behandlingsvar, ABR-värdet för jämförelsealternativet och patientvikt.



Figur 5. Företagets envägs-känslighetsanalyser för Hemlibra.

Tabell 23. Företagets känslighetsanalyser för Hemlibra, 500 simuleringar (indirekta kostnader inkluderade).

Känslighetsanalyser (grundantagande inom patientes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		-6 241 703 kr	0,26	Dominant
GENEr8-1, Weibull fördelning	GENEr8-1, lognormal fördelning	-10 057 070 kr	0,31	Dominant
	GENEr8-1, loglogistic fördelning	-7 846 259 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1, Gompertz fördelning	-5 039 920 kr	0,24	Dominant
	GENEr8-1, generalised gammafördelning	-5 337 922 kr	0,25	Dominant
	GENEr8-1, exponentiell fördelning	-15 835 783 kr	0,38	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, Weibullfördelning	-7 883 938 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, lognormal fördelning	-11 772 711 kr	0,28	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, loglogistic fördelning	-9 955 354 kr	0,33	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, Gompertz fördelning	-6 378 003 kr	0,31	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, generaliserad gammafördelning	-12 819 779kr	0,26	Dominant
	GENEr8-1 + 201 6e, exponentiell fördelning	-4 396 398 kr	0,39	Dominant
Tidshorisont (30 år)	10 år	-1 867 203 kr	0,20	Dominant
	50 år	-7 687 933 kr	0,28	Dominant
Diskonteringsränta (3% kostnader och 3% effekter)	0% kostnader 0% effekter	-10 676 060 kr	0,32	Dominant
	5% kostnader 5% effekter	-4 209 671 kr	0,23	Dominant
	3% kostnader	-10 676 060 kr	0,32	Dominant

	0% effekter			
Samhällsekonomiskt perspektiv	Betalarperspektiv	-6 110 550 kr	0,26	Dominant
Ingen mortalitet tillämpas	Sjukdomsrelaterad mortalitet tillämpas	-5 977 851 kr	0,26	Dominant
HRQoL-ökning med Roctavian	Ingen HRQoL-ökning med Roctavian	-6 241 703 kr	0,04	Dominant
	Halverad HRQoL-ökning med Roctavian	-6 241 703 kr	0,15	Dominant
	Lika HRQoL-ökning för Roctavian och Hemlibra	-6 241 703 kr	0,04	Dominant
Ledblödning – behandlad: 36,9% Ledblödning – obehandlad: 8,8% Icke-ledblödning – behandlad: 20,7% Icke-ledblödning – obehandlad: 33,6%	Blödningssantagande: Alla blödningar är behandlade	-5 174 419 kr	0,25	Dominant
	Blödningssantagande: Alla blödningar är ledblödningar	-6 197 154 kr	0,26	Dominant
Genomsnittlig patientvikt: 84 kg	Genomsnittlig patientvikt: 70 kg	-5 091 837 kr	0,26	Dominant
PJ i modellen exkluderas	PJ i modellen inkluderas	-6 110 550 kr	0,36	Dominant
Negativ binomialregression (NBR) för Roctavian	MAIC i stället för NBR för Roctavian	-6 248 019 kr	0,26	Dominant

7.2 TLV:s analyser

7.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalys:

- Jämförelsealternativ är samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna
- Effektmåttet ABR baseras på roll-over populationen i GENER8-1. I modellen används en årlig blödningssfrekvens på 4,83 för jämförelsearmen
- TLV accepterar företagets livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling vilka leder till en livskvalitetsförbättring för Roctavian
- Obehandlade ledblödningar och obehandlade icke-ledblödningar är borttagna
- Andelen ledblödningar som antas leda till behandling (85 procent) och antalet icke-ledblödningar som antas leda till behandling (15 procent) baseras på expertutlåtande
- TLV:s justeringar som beskrivs i punkterna ovan medför att den genomsnittliga tiden till förlorat behandlingssvar är 12,2 år

7.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalys

Resultatet i TLV:s scenarioanalys för patienter med svår hemofili A, baserad på justerade parametrar enligt ovan, presenteras i Tabell 24.

I TLV:s scenarioanalys som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser utgör behandling med Roctavian en dominant behandlingsstrategi under förutsättning att behandling med Roctavian innebär en livskvalitetsförbättring i jämförelse med faktor VIII-koncentrat samt att effekten är avtagande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande.

Tabell 24. Resultat i TLV:s scenarioanalys, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Roctavian (valoktokogen roxaparvovek)	Faktor VIII-koncentrat	Skillnad (ökning/minskning)

<i>Behandlingskostnader</i>	26 685 718 kr	31 114 690 kr*	-4 428 972 kr
<i>Totala blödningskostnader</i>	1 064 154 kr	1 538 401 kr	-474 247 kr
<i>Kostnader för biverkningar</i>	7 608 kr	0 kr	7 608 kr
Kostnader, totalt	27 757 480 kr	32 653 091 kr	-4 895 611 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,42	29,42	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	14,39	14,11	0,28
QALY för behandling	14,56	14,35	0,21
QALY-avdrag för blödningshändelser	-0,16	-0,24	0,07
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor VIII-koncentrat som används

7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 25.

Tabell 25. TLV:s känslighetsanalyser med utgångspunkt från TLV:s scenarioanalys, 500 simulationer.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
<i>TLV:s scenarioanalys</i>		-4 895 611 kr	0,28	<i>Dominant</i>
Ålder för behandlingsstart (31,7 år)	20 år	-5 114 524 kr	0,28	Dominant
	40 år	-4 909 394 kr	0,28	Dominant
Tidshorisont (30 år)	20 år	-3 647 009 kr	0,26	Dominant
	40 år	-5 974 111 kr	0,30	Dominant
Livskvalitetsförbättring med Roctavian	Ingen livskvalitetsförbättring med Roctavian	-5 047 950 kr	0,07	Dominant
	Livskvalitetsökning med 0,052 första året med Roctavian	-5 047 950 kr	0,13	Dominant
ABR i jämförelsearmen (4,83)	ABR=1	-4 459 574 kr	0,19	Dominant
	ABR=2	-4 613 197 kr	0,21	Dominant
	ABR=3	-4 766 820 kr	0,24	Dominant
Livskvalitetsförbättring med Roctavian och ABR i jämförelsearmen (4,83)	Samma livskvalitetsvikt och ABR-värde används för båda armarna	-4 563 290 kr	-0,00126	-
GENEr8-1, Weibullfördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 12,2 år)	GENEr8-1, lognormal fördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 16,4 år)	-9 192 596 kr	0,35	Dominant
	GENEr8-1, loglogistic fördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 14,0 år)	-6 820 832 kr	0,31	Dominant
	GENEr8-1, Gompertz fördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 11,4 år)	-3 835 458 kr	0,26	Dominant
	GENEr8-1, generaliserad gammafördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 11,7 år)	-4 179 247 kr	0,27	Dominant
	GENEr8-1, exponentiell fördelning (genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 23,1 år)	-15 334 119 kr	0,44	Dominant
	0% kostnader	-9 118 190 kr	0,35	Dominant

Diskonteringsränta (3% kostnader och 3% effekter)	0% effekter			
	5% kostnader	-3 194 742 kr	0,25	Dominant
	5% effekter			
	3% kostnader	-9 118 190 kr	0,35	Dominant
	0% effekter			

De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är behandlingens kostnaden för Roctavian och undvikna behandlingens kostnader för profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. Så länge den initiala behandlingens kostnaden för Roctavian understiger behandlingens kostnaden för profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat under modellens tidshorisont (30 år) kommer Roctavian utgöra en dominant behandlingsstrategi. Vidare har livskvalitetsförbättringen kopplad till behandling med Roctavian en stor påverkan på resultatet.

En av de viktigaste parametrarna och som har stor påverkan på resultatet är företagets antagande om duration av effekt av behandling med Roctavian. I TLV:s scenarioanalys antas att den genomsnittliga tiden till förlorat behandlingssvar är 12,2 år. Känslighetsanalysen med exponentiell fördelning, när genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 23,1 år, innebär störst livskvalitetsförbättring och störst kostnadsbesparing medan Gompertz fördelning, när genomsnittlig tid till förlorat behandlingssvar är 11,4 år, innebär lägst livskvalitetsförbättring och lägst kostnadsbesparing av de olika fördelningarna.

7.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Roctavian och faktor VIII-koncentrat redovisas i Tabell 26.

Mot bakgrund av tidigare omprövningar inom terapiområdet hemofili, utgår TLV från den läkemedelskostnad för faktor VIII-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som då bedömts vara rimlig och som motsvarar en maximal läkemedelskostnad på cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg). Denna kostnad har justerats upp för en [-----
-----].

TLV noterar att så länge den initiala behandlingens kostnaden för Roctavian understiger en behandlingens kostnad under modellens tidshorisont (30 år) för profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat kommer Roctavian utgöra en dominant behandlingsstrategi.

Tabell 26. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s scenarioanalys, 500 simulationer.

		Procent av listpris på Roctavian										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på faktor VIII-koncentrat*	100%	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90%	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80%	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	70%	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	60%	3,3	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	50%	8,6	5,0	1,4	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	40%	14,0	10,4	6,8	3,2	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	30%	19,3	15,7	12,1	8,5	4,9	1,3	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	20%	24,6	21,0	17,4	13,8	10,2	6,6	3,0	Dom	Dom	Dom	Dom
	10%	29,9	26,3	22,7	19,1	15,5	11,9	8,3	4,7	1,1	Dom	Dom
	0%	35,2	31,6	28	24,4	20,8	17,2	13,6	10,0	6,4	2,8	Dom

*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar cirka [-----] och år oavsett vilket faktor VIII-koncentrat som används. Detta motsvarar 1,3 miljoner kronor för en patient som väger 70 kg.

7.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat flera osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys. TLV accepterar företagets livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling trots att en enarmad studie utan kontrollgrupp medför osäkerheter i företagets livskvalitetsvikter. Detta resulterar i en livskvalitetsförbättring vid behandling med Roctavian.

Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende om effekten för en engångsbehandling med Roctavian kommer att förändras över tid och vid vilken tidpunkt en patient förväntas återgå till profylaktisk behandling. Företaget förväntar sig att effekten avtar över tid. Beroende på olika antaganden kan graden av denna avtagande effekt variera. TLV bedömer att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen som förlorar behandlingssvar och återgår till profylaktisk behandling. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier. TLV redovisar därför flera scenarier med olika fördelningar och således olika antaganden om durationen av effekt i känslighetsanalyserna. En ytterligare osäkerhet gäller effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENER8-1 som används i modellens jämförelsearm. TLV bedömer att den inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom. Mot denna bakgrund varierar ABR-värdet för jämförelsearmen i TLV:s känslighetsanalyser.

I TLV:s scenarioanalys, som används som utgångspunkt för känslighetsanalyserna, utgör behandling med Roctavian en dominant behandlingsstrategi. Detta under förutsättning att effekten är avtagande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande gällande förlorat behandlingssvar. TLV bedömer att det är en rimlig utgångspunkt att utgå från företagets antagande om duration av effekt som grund för känslighetsanalyserna och redovisade matriser.

TLV har utfört känslighetsanalyser som visar vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. Förutom de direkta kostnaderna för en engångsbehandling med Roctavian utgör antagandet om en livskvalitetsförbättring den parameter som har störst påverkan på resultatet. Vidare har antagandet om duration av effekt stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Hög	TLV bedömer att effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENER8-1 som används i modellens jämförelsearm inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i)	Hög	TLV anser att en enarmad studie utan kontrollgrupp medför osäkerheter i företagets skattningar av livskvalitetsvikter kopplade till respektive behandling. Antagandet om livskvalitet har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.
ii)	Mycket hög	I modellen antas att Roctavian har en avtagande effekt över tid, det vill säga att vissa patienter antas återgå till profylaktisk behandling med faktor-VIII koncentrat. TLV

		<p>bedömer att det är rimligt att utgå från ett antagande om avtagande effekt. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier som bekräftar att effekten håller i sig.</p> <p>TLV anser att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen patienter som förlorar behandlingssvar och återgår till profylaktisk behandling.</p> <p>Antaganden om graden av avtagande effekt har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen.</p>
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Mycket hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s scenarioanalys på grund av osäkerhet kring antagande om duration av effekt.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

Behandling med Roctavian utgör en dominant behandlingsstrategi i scenarioanalysen som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser. TLV:s scenarioanalys baseras på vuxna patienter med svår hemofili A som behandlas med genterapin Roctavian (valoktokogen roxaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. Eftersom TLV bedömer att den indirekta jämförelsen är mycket osäker används den varken som grund för bedömning av klinisk effekt eller i den hälsoekonomiska analysen. TLV utgår i stället från data i den kliniska studien GENER8-1 (inledningsfasen där patienterna står på profylaktisk behandling med något faktor VIII-koncentrat) för skattning av klinisk effekt för jämförelsearmen. TLV bedömer dock att effektdata, blödningsrelaterade händelser i form av ABR-värden vid baslinjen, från GENER8-1 som används i modellens jämförelsearm inte är representativ för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.

TLV bedömer det osäkert om den avtagande effekten av Roctavian kommer att avta över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande om förlorat behandlingssvar. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier. TLV anser att det finns en risk att företagets modellering av duration av effekt underskattar andelen som förlorar behandlingssvar och återgår till profylaktisk behandling.

Den enskilt viktigaste parametern som har störst påverkan på resultatet är företagets antagande om en livskvalitetsförbättring för behandling med Roctavian. Utöver detta är behandlingsskostnaderna för Roctavian och undvikna behandlingsskostnader för profylaktiska behandling med faktor VIII-koncentrat de parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser. Så länge den initiala behandlingsskostnaden för Roctavian understiger en behandlingsskostnad under modellens tidshorisont (30 år) för profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat kommer Roctavian utgöra en dominant behandlingsstrategi.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

8 Referenser

- [1] "Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd. Blödarsjuka," 2023 (2024-04-08).
- [2] "Svenska Hemofiliregistret. Årspann 2022," 2023 (2024-02-22).
- [3] "Svenska hemofiliregistrets samlade öppna data," 2023 (2024-05-24). [Online]. Available: https://infogram.com/web_2022-svenska-hemofiliregistret_oppna_data_exkl_diagram_end_i_ar-1h984woyyp03d6p?live.
- [4] "Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Produktresumé Hemlibra," 2024-06-18. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf.
- [5] "Nordic hemophilia guidelines. Nordic hemophilia council. ," 2022 (2024-05-07). [Online]. Available: <https://www.nordhemophilia.org/library/Files/HemophiliaGuidelines/NHC.pdf>.
- [6] "NAG LOK. Användning av läkemedel vid hemofili med särskilt fokus på emicizumab (Hemlibra)," 2023 (2024-04-25). [Online]. Available: <https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsida/natverketlok/artiklar/anvandningavlakemedelvidhemofilimedarsarskiltfokuspaemicizumabhemlibra.5.1b5be9111890c091dbac56a1.html>.
- [7] M. C. Ozelo *et al.*, "Valoctocogene Roxaparovec Gene Therapy for Hemophilia A," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 386, no. 11, pp. 1013-1025, Mar 17 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2113708.
- [8] "Data on file. Clinical overview addendum. ," 2024.
- [9] S. Rangarajan *et al.*, "AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 26, pp. 2519-2530, Dec 28 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1708483.
- [10] K. J. Pasi *et al.*, "Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 382, no. 1, pp. 29-40, Jan 2 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1908490.
- [11] K. J. Pasi *et al.*, "Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparovec in severe haemophilia A," (in eng), *Haemophilia*, vol. 27, no. 6, pp. 947-956, Nov 2021, doi: 10.1111/hae.14391.
- [12] G. Kenet *et al.*, "Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study," (in eng), *J Clin Med*, vol. 10, no. 24, Dec 18 2021, doi: 10.3390/jcm10245959.
- [13] "Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). "Assessment report, Roctavian," 2022.
- [14] W. S. Tice JA, Herce-Hagiwara B, Fahim SM, Moradi A, Sarker J, Chu J, Agboola F, and R. D. Pearson SD, "Gene therapy for hemophilia B and an update on gene therapy for hemophilia A: effectiveness and value; evidence report.," *Institute for clinical and economic review*, 2022.
- [15] E. Berntorp *et al.*, "European retrospective study of real-life haemophilia treatment," (in eng), *Haemophilia*, vol. 23, no. 1, pp. 105-114, Jan 2017, doi: 10.1111/hae.13111.
- [16] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [17] C. G. Dolan, P. Kind, and A. Williams, "A Social Tariff for EuroQol: Results from a UK General Population Survey. Discussion Paper 138," *University of York: Center for Health Economics*, 1995.
- [18] E. J. Neufeld *et al.*, "Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia," (in eng), *Value Health*, vol. 15, no. 6, pp. 916-25, Sep-Oct 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.05.005.
- [19] W. S. Rind DM, Agboola F, Herron-Smith S, Quach D, Chapman R, Pearson SD, Bradt P, "Valoctocogene Roxaparovec and Emicizumab for Hemophilia A: Effectiveness and Value; Final Report. Institute for Clinical and Economic Review, November 20,"

2020. [Online]. Available: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf.
- [20] "Södra Sjukvårdsregionen, Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," 2023. [Online]. Available: https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2023/?wpdmdl=33055&masterkey=5ByR7kQ6lD6oDyCTddTALXUg7oXZL4RAyPMXiF6YKoa4Jvt6isQzss6TxlkyicMqbmdoDMSX4aUqpSnpIdIi2UGKo_Hn2OfWE97o mkWb7rU.
- [21] "Data on file. Clinical Study Report: 270-301 (data cutoff 16 November 2020, report dated 26 May 2021)." 2021.
- [22] "Region Skåne, Prislista 2023 Klinisk kemi och farmakologi," 2023. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/2.-patientadministration/avgifter-och-prislistor/prislistor/labmedicin/ovriga---riks-fillistning/klinisk-kemi-och-farmakologi---ovriga-kunder2.pdf>.
- [23] "Region Skåne, Prislista 2023, Klinisk Immunologi och transfusionsmedicin," 2023. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/2.-patientadministration/avgifter-och-prislistor/prislistor/labmedicin/ovriga---riks-fillistning/klinisk-immunologi-och-transfusionsmedicin---ovriga-kunder.pdf>.