

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Takhzyro (lanadelumab)

Utvärderad indikation

Takhzyro är avsett för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 12 år och äldre.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Takhzyro
Aktiv substans	lanadelumab
ATC-kod	Bo6ACo5
Beredningsform	Injektionsvätska, för subkutan administrering
Företag	Takeda Pharma AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-12-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Övriga hematologiska medel, läkemedel använda vid ärftligt angioödem (HAE)
Sjukdomens svårighetsgrad	Svårighetsgraden för en patientgrupp med en hög C1-inhibitor-konsumtion, med svår sjukdom och många frekventa anfall, är hög och för enskilda individer mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Endast akut behandling av HAE-anfall
Antal patienter i Sverige	2015 fanns enligt Socialstyrelsen cirka 160 personer med hereditärt angioödem i Sverige.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 100 miljoner kronor, AUP (2019) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Takhzyro	300 mg	2 ml	119 991	121 037,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Andreas Pousette (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien(jurist)

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

Diarienummer: 1791/2020

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

¹ Avser total försäljning exklusive moms för ATC koderna: Bo6ACo1, Bo6ACo2 och Bo6ACo4). Uppgifterna är hämtade från E-hälsomyndighetens databas Concise (2020-09-29)

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Hereditärt, ärftligt, angioödem (HAE) visar sig som anfall med oftast smärtsamma svullnader, främst i huden och i mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna, vilket kan vara livshotande.
- Patienter med HAE har en överproduktion av proteinet bradykinin. Bradykinin medverkar i inflammatoriska processer i kroppen, bland annat genom att öka blodkärlens genomtränglighet. När mängden bradykinin blir för hög börjar de små blodkärlen, kapillärerna, läcka vätska till närliggande vävnader och smärtsamma svullnader uppstår.
- Takhzyro innehåller lanadelumab som är en helt human, monoklonal antikropp som begränsar bildandet av bradykinin hos patienter med HAE. Takhzyro är endast avsett för subkutan administrering.
- Takhzyro är avsett för rutinemässig prevention av recidiverande anfall av HAE hos patienter i åldern 12 år och äldre.
- Företaget har i sin ansökan analyserat en begränsad grupp inom den godkända indikationen. Denna grupp omfattar patienter med en hög användning av C1-inhibitorer (C1-INH) och därmed antas drabbas av minst 1,4 anfall i veckan.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Takhzyro är ingen preventiv behandling och endast akut behandling i samband med anfall.
- TLV bedömer att preventiv behandling med Takhzyro leder till en signifikant reduktion av medelantalet HAE-anfall per månad, jämfört med ingen preventiv behandling.

Takhzyro finns tillgänglig i styrkan 300 mg som kostar 121 037 kronor till ansökt AUP. Den rekommenderade dosen är 300 mg Takhzyro varannan vecka, detta motsvarar en läkemedelskostnad per månad (28 dagar) på 242 075 kronor till ansökt AUP. Om en patient är stabilt anfallsfri kan en dosminskning till 300 mg var fjärde vecka övervägas, detta motsvarar en kostnad på 121 037 kronor per månad.

- Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där preventiv behandling med Takhzyro jämförs med ingen preventiv behandling. I företagets grundscenario är Takhzyro förknippat med högre kostnader om cirka 381 000 kronor de första sex månaderna. Efter två år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 218 000 kronor per år.
- TLV bedömer att osäkerheterna i företagets kostnadsjämförelse är mycket stora. Detta främst eftersom det kliniska underlaget för den analyserade subgruppen baseras på ytterst få patienter och att det är osäkert hur stor andel av patienterna som kan glesa ut doseringen med Takhzyro efter sex månader.
- Mot bakgrund av rådande osäkerheter redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett antal känslighetsanalyser. I TLV:s utgångsscenario för känslighetsanalyserna krävs det 12 år för att Takhzyro ska bli kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling.
- Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro inte är rimlig för den analyserade patientgruppen.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Takhzyro ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Bakgrund.....	1
1.2	Hereditärt Angioödem.....	1
1.3	Läkemedlet.....	2
1.4	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Läkemedelskostnader.....	14
2.3	Företagets kostnadsjämförelse	16
3	Resultat	20
3.3	Företagets jämförelse mot ingen preventiv behandling.....	20
3.4	TLV:s jämförelse mot ingen preventiv behandling	20
3.5	Budgetpåverkan	21
3.6	Samlad bedömning av resultaten	22
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	23
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	23
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	23
5	Regler och praxis	24
5.1	Den etiska plattformen.....	24
5.3	Praxis.....	24
6	Synpunkter från externa parter	24
7	Dialog med externa parter	25
7.1	Dialog med regionerna	25
8	Sammanvägning	26
9	Referenser	27
10	Bilagor	28

1 Medicinskt underlag

1.1 Bakgrund

Det finns idag tre läkemedel med indikationen hereditärt angioödem (HAE) inom läkemedelsförmånerna; Firazyr, Berinert (dnr: 2158/2008) och Cinryze (dnr: 3524/2013). Dessa tre subventioneras för akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem. Cinryze har, till skillnad från de andra läkemedlen som är indicerade vid HAE, även indikation för rutinmässig prevention av angioödemanfall men omfattas inte av subvention för denna indikation.

I tidigare ärende om Takhzyro (dr:1791/2019) var förslaget till beslut avslag och företaget drog tillbaka ansökan.

I nuvarande ärende har företaget på nytt efterfrågat trepartsöverläggningar med regionerna avseende subventionsansökan för Takhzyro. Regionernas samlade svar var nej.

Företagets subventionsansökan avser en begränsad subgrupp inom den godkända indikationen; patienter med en hög konsumtion av C1-inhibitorer (C1-INH) definierad som över 2000 IE, internationella enheter, per vecka.

TLV har efterfrågat ett hälsoekonomiskt underlag för hela den godkända indikationen. Företaget avser dock inte komma in med detta då de anser att Takhzyro endast har en rimlig kostnad för en mindre andel patienter inom Takhzyros indikation.

1.2 Hereditärt Angioödem

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens ovanliga diagnoser - Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem

Hereditärt, ärftligt, angioödem (HAE) visar sig som anfall med oftast smärtsamma svullnader, främst i huden och i mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna, vilket kan vara livshotande. Svullnaderna varar två till fem dagar om de inte behandlas. Enligt TLV:s kliniska expert är symtomen som regel mest uttalade upp till 24 timmar efter anfallsdebut för att sedan spontant långsamt klinga av. Vanligtvis kommer symtomen med några veckors eller månaders intervall, men det finns personer som bara har enstaka anfall. Tiden mellan anfällen är patienten helt besvärfri. Hereditärt angioödem kan börja tidigt i barndomen, men oftast visar sig symtomen kring puberteten. Svårighetsgraden kan variera mycket mellan olika personer, men anfallsfrekvensen avtar i allmänhet med åren, för kvinnor särskilt efter klimakteriet [1].

HAE kan vara livshotande om svullnaden uppstår i strupen. Det ger en kvävningsskänsla som kan utvecklas från lätt obehag till att luftvägarna helt svullnar igen. Vanligen utvecklas svullnaden inom loppet av några timmar. Undersökningar har visat att ungefär hälften av dem som har hereditärt angioödem någon gång får problem med svullnader i luftvägarna.

Svullnader som uppstår på huden är smärtsamma och spänner, ibland så mycket att huden känns sprickfärdig och det blir bestående ärr efter hudbristningar. Det kan uppstå svullnader överallt på huden, även på könsorganen och under fotsulorna. I allmänhet utvecklas svullnaderna under något dygn för att sedan långsamt gå tillbaka under två till tre dygn. Slemhinnor kan involveras var som helst i kroppen, men av de inre organen är tarmar och magsäck oftast drabbade. Om svullnaden drabbar tarmväggen kan det leda till svåra, kolikliknande smärtor, illamående, kräkningar och diarré. Om blodkärlen i tarmväggen läcker ut stora mängder vätska i bukhålan kan blodvolymen minska så mycket att det leder till

svimning på grund av blodtrycksfall. Vid svullnader i urinvägarna kan symtomen likna en urinvägsinfektion. Många kvinnor får en krampkänsla i underlivet.

HAE- anfall kan utlösas spontant eller av olika faktorer. I en svensk kartläggning rapporterades följande utlösande faktorer; mekaniskt trauma, emotionell stress, infektion, fysiskt tandläkaringrepp, alkohol, kyla och menstruation hos kvinnor [2].

Sjukdomen är ärftlig men kan också uppstå på grund av en nymutation. Orsaken till svullnaderna är en överproduktion av proteinet bradykinin, vilket gör att de små blodkärlen, kapillärerna, läcker vätska till närliggande vävnader. C1-estarasinhibitor, C1-INH, har en reglerande roll i komplementsystemet, en del av kroppens immunförsvar. Brist på-, eller nedsatt funktion av- C1-INH i komplementsystemet leder till en överproduktion av enzymet kallikrein, vilket i sin tur leder till en överproduktion av proteinet bradykinin. Bradykinin medverkar i inflammatoriska processer i kroppen, bland annat genom att öka blodkärlens genomtränglighet. När mängden bradykinin blir för hög börjar de små blodkärlen, kapillärerna, läcka vätska till närliggande vävnader så att de smärtsamma svullnaderna uppstår. Den förhöjda nivån av kallikrein leder till mängden bradykinin ökar ytterligare [1].

Den exakta förekomsten av hereditärt angioödem är inte känd men uppskattas till cirka 2 personer per 100 000 invånare, vilket motsvarar omkring 200 personer i Sverige. 2015 fanns enligt Socialstyrelsen cirka 160 personer med hereditärt angioödem i landet, varav minst 35 är barn [1].

1.3 Läkemedlet

Takhzyro innehåller den aktiva substansen lanadelumab. Takhzyro godkändes enligt den centrala proceduren och kommissionsbeslutet fattades den 22 november 2018. Takhzyro har sär läkemedelsstatus.

1.3.1 Indikation

Takhzyro är avsett för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 12 år och äldre.

1.3.2 Verkningsmekanism

Lanadelumab är en helt human, monoklonal antikropp som hämmar aktivt plasmakallikreins aktivitet. Lanadelumab ger varaktig kontroll av plasmakallikrein-aktiviteten och begränsar därmed bildandet av bradykinin hos patienter med HAE.

1.3.3 Dosering/administrering

Takhzyro är endast avsett för subkutan administrering. Injektionen ska begränsas till de rekommenderade injektionsställena: buken, låren och utsidan på överarmarna. Den rekommenderade startdosen är 300 mg lanadelumab varannan vecka. Hos patienter som blir stabilt anfallsfria på behandlingen kan en dosminskning till 300 mg lanadelumab var fjärde vecka övervägas, särskilt för patienter med låg kroppsvikt. Takhzyro är inte avsedd för behandling av akuta HAE-anfall.

1.4 Behandling och svårighetsgrad

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

För närvarande finns ingen botande behandling för sjukdomen, men det finns goda möjligheter att förebygga och lindra anfallen. Eftersom sjukdomen alltför ofta förväxlas med allergiska reaktioner är det mycket viktigt med en korrekt diagnos för att undvika felbehandling. Anfallen bör behandlas i ett så tidigt stadium som möjligt. Om inte rätt

behandling ges i tid vid potentiellt livshotande svullnad i luftvägarna kan det bli nödvändigt med intubation (när ett rör förs ner i luftstrupen för att säkerställa fri luftväg) eller att öppna luftstrupen kirurgiskt (trakeotomi) [1].

Akut behandling

Koncentrat av C1-INH som framställs ur blodplasma kan ges som intravenös injektion vid akuta anfall. Koncentratet gör att nivån av C1-INH i blodet stiger, svullnaden går ned och smärtan upphör [1]. Det finns idag två plasmaderiverade C1-INH koncentrat; Berinert och Cinryze. och även ett koncentrat av rekombinant (genteknologiskt framställt) C1-INH, Ruconest [1]. Ju tidigare koncentratet av C1-INH kan ges desto bättre blir effekten och därför rekommenderas att personer med arvet eller förvärvat angioödem och frekventa anfall får utbildning i att behandla sig själva. Personer som får frekventa anfall rekommenderas att alltid ha två doser koncentrat av C1-INH till hands. Personer som inte har så frekventa anfall eller som inte vill utföra egenbehandling ska ta med sig preparatet när de söker vård.

Ikatibant, Firazyr, är ett annat läkemedel som ges vid akuta anfall. Läkemedlet verkar genom att blockera receptorerna för bradykinin och ges som injektion under huden (subkutant) [1]. Tranexamsyra är ett blödningsdämpande ämne som verkar genom att hämma fibrinolys (när koagulerat blod löses upp). Det kan motverka svullnader hos cirka 15 procent av dem som har arvet angioödem. På grund av bristande effekt används inte tranexamsyra längre som akutbehandling.

Korttidsprofylax

Mekanisk påverkan såsom slag och tryck på hud och slemhinnor, som i samband med exempelvis operationer, tandläkarbehandlingar och undersökningar som gastroskopi och bronkoskopi, kan fungera som utlösande faktorer till angioödemfall. Svullnader som är associerade med dessa procedurer förekommer vanligtvis inom 48 timmar. Androgener exempelvis danazol och oxandrolon, kan ges som korttidsprofylax, fem till sex dagar före och upp till tre dagar efter ett planerat ingrepp. Androgener är ämnen som stimulerar kroppen att bilda proteiner och därmed också C1-INH. Möjligen har de också mekanismer som ökar nedbrytningen av bradykinin [1]. Även C1-INH-koncentrat kan ges i förebyggande syfte inför ett planerat ingrepp.

Rutinmässig preventionsbehandling

Nationella behandlingsriktlinjer

Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist, SLIPI, har tagit fram riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrister. Enligt dessa finns det god evidens för att stödja en rekommendation, dels om användning av C1-INH koncentrat som förebyggande behandling vid frekventa eller svåra invalidiserande anfall, dels om förebyggande behandling med androgener i lägsta möjliga dos vid frekventa anfall. Att C1-INH koncentrat används som rutinmässig prevention vid HAE i svensk klinisk praxis bekräftas både av TLV:s kliniska expert samt av den kliniska nyttovärdering som TLV har låtit göras. Enligt samma riktlinjer finns det svaga bevis till stöd för en rekommendation om profylaktisk behandling med tranexamsyra [3].

Internationella behandlingsriktlinjer

I de internationella riktlinjerna framtagna av The World Allergy Organization, WAO och European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI, beskrivs att rutinmässig preventionsbehandling bör individualiseras och beaktas till patienter med allvarlig symtomatisk HAE. Hänsyn bör tas till sjukdomens aktivitet, anfallsfrekvens, patientens livskvalitet, tillgången på resurser för hälsovården samt misslyckande med att uppnå tillräcklig kontroll med lämplig akutbehandling. Eftersom alla dessa faktorer kan variera över

tid bör alla patienter utvärderas med avseende på långvarig preventiv behandling minst en gång om året.

- Plasmaderiverade C1-INH koncentrat är, för närvarande, de preparat som rekommenderas som första linjens behandling för rutinmässig preventionsbehandling för att förebygga HAE-anfall.
- Androgener rekommenderas som andra linjen vid rutinmässig preventionsbehandling för att förebygga HAE- anfall. Androgenerivaten har visats vara effektiva vid HAE och den orala administreringen underlättar användningen. Dock bör androgener betraktas kritiskt, särskilt mot bakgrund av deras negativa androgena och anabola effekter, läkemedelsinteraktioner och kontraindikationer.
- Antifibrinolytika såsom tranexamsyra, rekommenderas inte för rutinmässig preventionsbehandling enligt de internationella riktlinjerna då effektdata saknas till stor del. De används främst när C1-INH-koncentrat inte är tillgängligt och androgener är kontraindicerade. Biverkningar av tranexamsyra är vanligtvis få [4].

1.4.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att ingen rutinmässig prevention är det mest relevanta jämförelsealternativet till rutinmässig prevention med Takhzyro vid HAE. Detta bygger företaget på det faktum att läkemedelsförmånerna idag inte omfattar något läkemedel för rutinmässig behandling av HAE.

TLV:s diskussion

TLV har i samband med en tidigare utredning, dnr: 3524/2013, bedömt att det inte är visat att C1-INH, Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av HAE. Berinert har endast indikation för behandling av akuta anfall.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till rutinmässig preventionsbehandling för att förebygga HAE- anfall med Takhzyro är ingen rutinmässig preventiv behandling och endast akut behandling i samband med anfall.

1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

För närvarande finns ingen behandling som botar HAE, de läkemedel som används kan förebygga och lindra anfallen. Svårighetsgraden är mycket individuellt varierande för patientgruppen inom hela Takhzyros godkända indikation. Svårighetsgraden för anfallen hos en och samma individ kan också variera över tid, enligt uttalande från TLV:s anlitade kliniska expert.

Företaget har i sin ansökan analyserat en patientgrupp med en hög C1-INH-konsumtion, vilket indikerar svår sjukdom med många frekventa anfall.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för den analyserade patientgruppen med en hög C1-INH-konsumtion, med svår sjukdom och många frekventa anfall, som hög.

1.5 Klinisk effekt och säkerhet

1.5.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HELP-03 [5] [6] [7]	Fas III, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, placebokontrollerad	<ul style="list-style-type: none">• 150 mg lanadelumab var fjärde vecka• 300 mg lanadelumab var fjärde vecka• 300 mg lanadelumab varannan vecka• Placebo	126 patienter > 12 år med hereditärt angioödem typ I eller II	Alla behandlingsgrupper som fick lanadelumab fick en statistiskt signifikant minskning av den genomsnittliga HAE-anfallsfrekvensen (primärt effektmått) jämfört med placebo. Lägst medelantal anfall per månad hade den studiegrupp som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka. Även de sekundära effektmåtten medelantal anfall per månad som krävde akutbehandling och medelantal måttliga eller svåra anfall per månad var signifikant lägre i gruppen som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka. Patienterna som behandlades med lanadelumab upplevde en signifikant förbättring av livskvaliteten uppmätt med det sjukdomsspecifika måttet.
HELP-04 [6] Pågående	Fas III, öppen, förlängningsstude	<ul style="list-style-type: none">• Patienter som tidigare behandlats med lanadelumab• Behandlingsnaiva patienter	212 patienter > 12 år med hereditärt angioödem typ I eller II	Resultat från en interimanalys av studiens första sex månader finns tillgängliga. För patienter som tidigare behandlats med lanadelumab i HELP-3-studien upprätthölls effekten på HAE-anfallsfrekvensen. För patienter som inte tidigare behandlats med lanadelumab sågs en reduktion av anfallsfrekvensen i likhet med den som observerats under HELP-3.

HELP-03 [5] [6] Metod

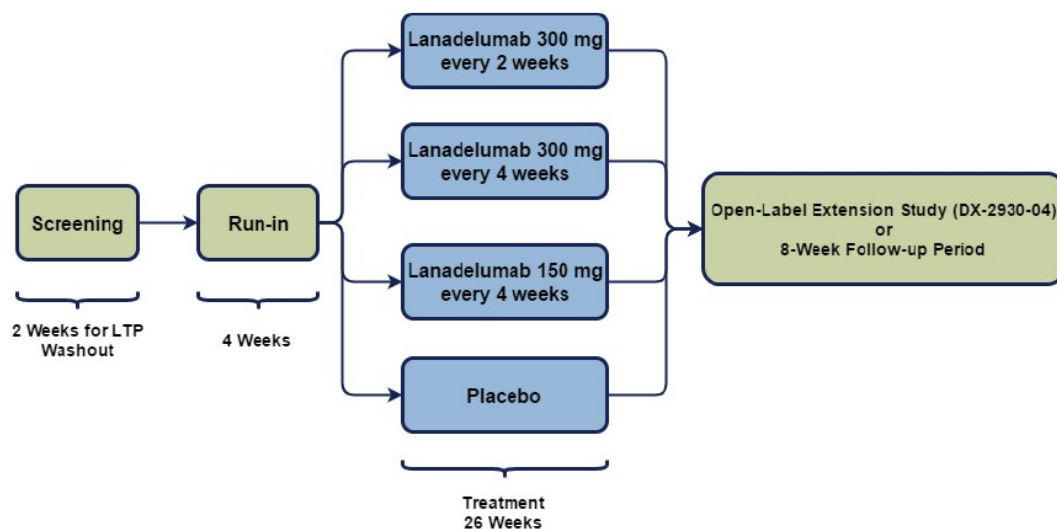
HELP-03-studien var en randomiserad-, dubbelblindad-, parallellgrupp-, placebo-kontrollerad fas III-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av subkutant administrerad lanadelumab som förebyggande behandling av HAE- anfall jämfört med placebo.

Studien inkluderade patienter över 12 år som hade en bekräftad diagnos av HAE typ I eller typ II. För att inkluderas i studien var patienterna tvungna att ha haft mer än ett HAE-anfall per år samt minst ett anfall som kunde bekräftas av prövaren under studiens run in period, tiden mellan screening fram till studiestart. Totalt inkluderades 125 patienter med symtomatisk HAE (115 vuxna och 10 ungdomar). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till lanadelumab (n=84) eller placebo (n=41). Patienterna som randomiserats till lanadelumab randomiserades i förhållandet 1:1:1 till :

- 150 mg lanadelumab var fjärde vecka (n=29)
- 300 mg lanadelumab var fjärde vecka (n=29)
- 300 mg lanadelumab varannan vecka (n=27)

Grupperna stratifierades enligt anfallsfrekvens vid baslinjen. Tidigare HAE-profylax med C1-INH, anabola steroider eller tranexamsyra sattes ut två veckor innan studiestart. Under studien tilläts akutbehandling vid HAE-anfall enligt lokala behandlingsriktlinjer, inklusive C1-INH.

Studiens **primära** effektmått var antalet HAE- anfall under den 26-veckor långa behandlingsperioden i studien. **Sekundära** effektmått inkluderade; antalet anfall som krävde akutbehandling, antalet måttliga eller allvarliga anfall samt antal anfall mellan dag 14 till 182. Patienter som erhöll en reduktion av anfallsfrekvensen jämfört med baslinjen definierades som responders. Livskvaliteten utvärderades med det sjukdomsspecifika måttet; Angioedemia Quality of Life Questionnaire.



Figur 1. Studiedesign HELP-03 studien [6]

Resultat

Under studiens fyra veckors run-in-period ökade medelantalet anfall från 3,2 till 4,0 anfall per månad totalt för alla studiegrupper.

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika HELP-03-studien

Karaktäristika	150 mg var fjärde vecka n=29	300 mg var fjärde vecka n=29	300 mg varannan vecka n=27	Placebo n= 41
Medelålder (SD) år	43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
Antal anfall de senaste 12 månaderna innan studien, median (IQR)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Antal kvinnor (%)	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
Antal män (%)	8 (28,6)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
Medelvärde BMI (SD)	26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Antal anfall senaste 12 månaderna före screening (IQR)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Profylaxbehandling de senaste 3 mån före screening antal (%)				
Plasmaderiverad C1-INH				
Oral behandling ^a	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Kombination ^b	2 (7,19)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Ingen profylax	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Medelantal anfall under run in perioden (SD)	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)

^a= androgener eller antifibrinolytika ^b = kombination av både C1-INH och oral behandling

Sänkning av anfallsfrekvensen per månad var statistiskt signifikanta och medelvärdet av skillnaden mellan de grupperna som fick lanadelumab och placebo presenteras i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Resultat HELP-03-studien

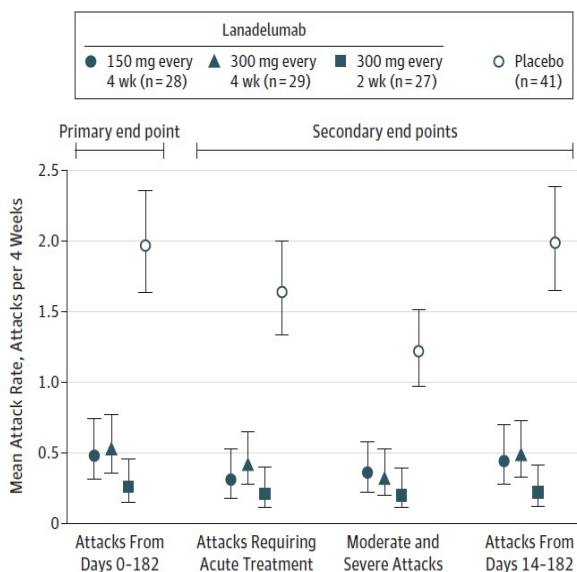
	150 mg var fjärde vecka	300 mg var fjärde vecka	300 mg varannan vecka	placebo
Primära effektmått: Antal anfall per månad (dag 0-182)				
Medelantal anfall per månad (95% KI)	0,48 (0,31 -0,73)	0,53 (0,36-0,77)	0,26 (0,14-0,46)	1,97 (0,64–2,36)
Medelskillnad antal anfall per månad jämfört med placebo-gruppen (95 % KI) P < 0,001	-1,49 (-1,90 – 1,08)	-1,44 (-1,84 - 1,04)	-1,71 (-2,09 - 1,33)	
Rate ratio i förhållande till placebo (95 % KI) P <0,001	0,24 (0,15 – 0,39)	0,27 (0,18 – 0,41)	0,13 (0,07 – 0,24)	
Andel anfallsfria patienter % (P-värde jämfört mot placebogruppen)	39,3 (P<0,001)	31,0 (P=0,001)	44,4 (P<0,001)	2,4
Sekundära effektmått: Antal anfall som krävde akutbehandling per månad (dag 0-182)				

Medelantal anfall som krävde akutbehandling (95 % KI)	0,31 (0,18–0,53)	0,42 (0,28–0,65)	0,21 (0,11–0,40)	1,64 (1,34–2,00)
Medelskillnad jämfört mot placebo (95% KI) (p värde)	- 1,32 (-1,69 – 0,95) (<0,001)	-1,21 (-1,58—0,85) (<0,001)	-1,43 (-1,78—1,07) (<0,001)	
Rate ratio I förhållande till placebo (95 % KI) P <0,001	0,19 (0,11-0,34)	0,26 (0,16-0,41)	0,13 (0,07-0,25)	
Sekundära effektmått: Antal måttliga eller svåra anfall per månad (dag 0-182)				
Medelantal måttliga eller svåra anfall per månad (95 % KI)	0,36 (0,22-0,58)	0,32 (0,20-0,53)	0,20 (0,11-0,39)	1,2 (0,97-1,52)
Medelskillnad jämfört mot placebo (95% KI) (p värde)	-0,86 (-1,18—0,53) (<0,001)	-0,89 (-1,20—0,58) (<0,001)	-1,01 (-1,32—0,71) (<0,001)	
Rate ratio I förhållande till placebo (95 % KI) P < 0,001	0,30 (0,17-0,50)	0,27 (0,16-0,46)	0,17 (0,08-0,33)	

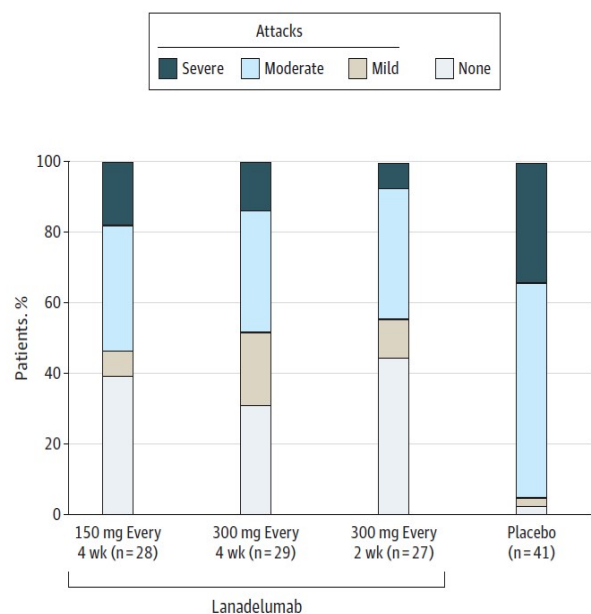
Studiens primära effektmått, medelantal anfall per månad, var lägre för de grupper som behandlades med lanadelumab jämfört med placebogruppen. Lägst medelantal anfall per månad hade den studiegrupp som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka. Alla resultat mot placebo var statistiskt signifikanta. Observera att studien inte hade som syfte att jämföra de olika doserna av lanadelumab med varandra. Analys av utfallet dag 14 till 182 visade på resultat i nivå med dag 0-182 (medelskillnad antal anfall per månad jämfört med placebo -1,77 för dag 14-82 och -1,71 för dag 0-182).

Även de sekundära effektmåtten, medelantal anfall per månad som krävde akutbehandling och antal måttliga eller svåra anfall per månad var signifikant lägst för gruppen som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka. Under den 26-veckor långa behandlingsperioden var en signifikant större andel av patienterna som behandlades med lanadelumab anfallsfria se Figur 2 B, 39,3 procent i gruppen som fick 150 mg var fjärde vecka; 31 procent i gruppen som fick 300 mg var fjärde vecka och 44,4 procent i gruppen som fick 300 mg varannan vecka (P<0,001).

A Angioedema attack rates



B Angioedema attack severity



Figur 2. a) Resultat primärt och sekundära effektmått HELP-03 b) anfallens svårighetsgrad [5]

Resultaten för olika subgrupper var generellt konsekventa med resultaten för hela studiepopulationen. I alla behandlingsgrupper som fick lanadelumab sågs en förbättring uppmätt med frågeformuläret för AE-QoL (livskvalitet vid angioödem) totalt sett och per domän (funktion, trötthet/humör, rädsla/skam och nutrition) jämfört med placebogrupperna. Den största förbättringen sågs i funktionsdomänen som visas i Tabell 4 nedan. En minskning med sex poäng anses vara en kliniskt meningsfull förbättring. Procentandelen patienter som uppnådde en kliniskt meningsfull förbättring av total poäng på AE-QoL var 65 procent (oddskvot jämfört med placebo [95 % KI] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63 procent (2,9 [1,1; 8,1]) och 81 procent (7,2 [2,2; 23,4]), i Takhzyrogrupperna 150 mg var 4:e vecka, 300 mg var 4:e vecka och 300 mg varannan vecka, jämfört med 37 procent av patienterna i placebogrupperna [7].

Tabell 4. Förändring i AE-QoL-resultat vid vecka 26 i HELP-03-studien [7]

LS-medelförändring (SD) från baslinjen vid vecka 26	Placebo	TAKHZYRO totalt
AE-QoL total poäng	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Funktion, poäng	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Trötthet/humör, poäng	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Rädsla/skam, poäng	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Nutrition, poäng	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Obs! AE-QoL = Livskvalitet vid angioödem, LS = minstakvadrat, SD = standardavvikelse.

* Lägre poäng indikerar lägre nedsättning (eller bättre hälsorelaterad livskvalitet).

Post Hoc analys²

I en post Hoc analys studerades effekten av lanadelumab endast under steady state³ perioden (mellan behandlingsdag 70–182). Post Hoc analysen visar att behandling med lanadelumab resulterar i likvärdig eller större reduktion av antalet HAE-anfall när steady state uppnåtts jämfört med resultaten för hela behandlingsperioden (dag 0–182). Se tabell 4. Ungefär 77 procent i gruppen som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka var anfallsfria under steady state-perioden, mellan dag 70–182, vilket kan jämföras med ungefär 45 procent i gruppen som fick 300 mg lanadelumab var fjärde vecka.

Tabell 5. Resultat post Hoc analysen HELP-03

	150 mg var fjärde vecka	300 mg var fjärde vecka	300 mg varannan vecka	placebo
Antal anfall per månad (dag 70-182)				
Medelantal anfall per månad (95% KI)	0,42 (0,26-0,68)	0,37 (0,22-0,60)	0,16 (0,07-0,35)	1,88 (1,54-2,30)
Medelskillnad antal anfall per månad jämfört med placebo-gruppen (95 % KI) P < 0,001	-1,46 (-1,89-1,03)	-1,52 (-1,93-1,11)	-1,72 (-2,12-1,33)	
Rate ratio i förhållande till placebo (95 % KI) P < 0,001	0,22(0,13-0,38)	0,19 (0,12-0,33)	0,09 (0,04-0,19)	
Andel anfallsfria patienter % P < 0,001	15 (53,6)	13 (44,8)	20 (76,9)	1 (2,7)

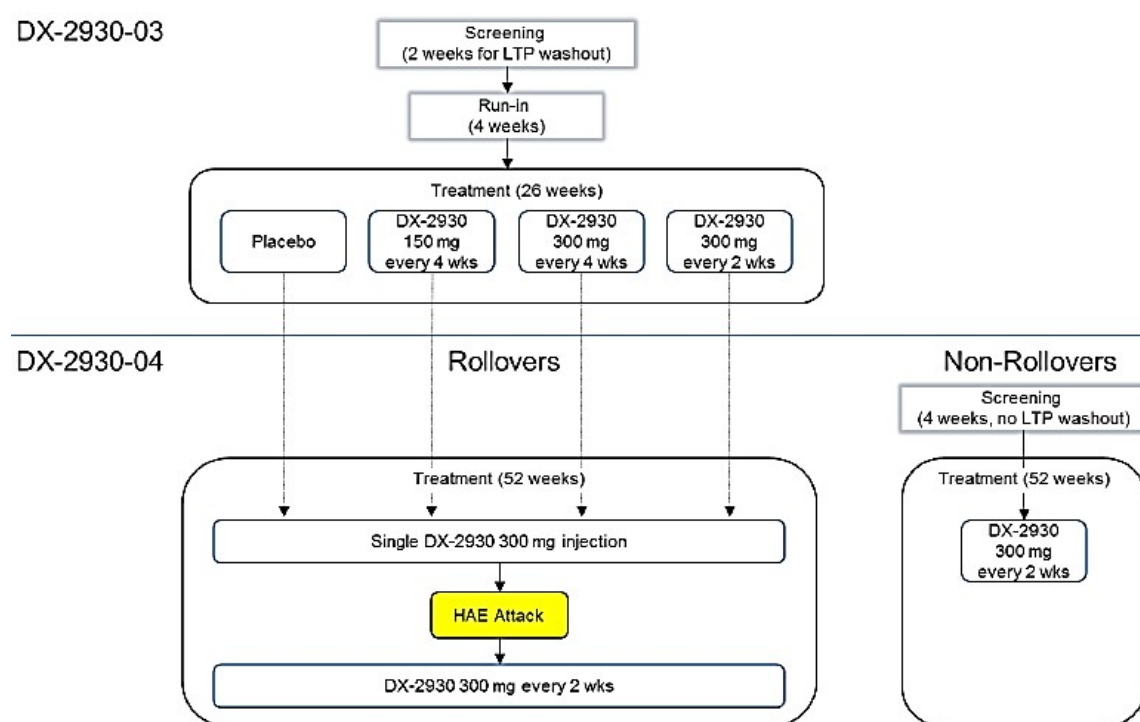
² Post Hoc analys = analyser, vars syfte specificerats efter datainsamling.

³ Steady state=Efter en tid av kontinuerlig tillförsel av ett läkemedel uppnås en jämvikt mellan elimination och absorption som resulterar i en jämn koncentration av läkemedel i kroppen. Detta kallas steady state.

HELP-04 [6] Metod

HELP-04 är en pågående öppen förlängningsstudie med syfte att utvärdera långtidseffekter och säkerhet av lanadelumab under 52 behandlingsveckor. I denna studie inkluderades både patienter som avslutat HELP-03 men även patienter som inte deltog i HELP-03. HELP-04 hade samma inklusionskriterier som HELP-03 med undantag av kriteriet; ett HAE-anfall som bekräftats av den behandlande läkaren under run in perioden. I HELP-04 krävdes det i stället att patienterna skulle ha haft en bekräftat anfall under de senaste 12 veckorna för att inkluderas i studien.

Totalt inkluderades 212 patienter i studien, 109 från HELP-03 ("rollover patienter") och 103 som inte hade inkluderats i HELP-03 ("non-rollover patienter"). Non-rollover patienterna bestod både av patienter som stod på rutinmässig preventionsbehandling och patienter som stod på akutbehandling. Roll over patienter fick en singeldos med 300 mg lanadelumab och fick sedan nästa dos först när de upplevde ett HAE-anfall. Non-rollover patienterna behandlades med 300 mg varannan vecka.



Figur 3. Studiedesign HELP-03 och HELP-04 [6]

Resultat [6]

Resultaten som presenteras är från en interimanalys av studiens första sex månader. För patienter som tidigare behandlats med lanadelumab i HELP-03-studien så kvarhölls effekten avseende HAE-anfallsfrekvensen. För patienter som inte tidigare behandlats med lanadelumab sågs en reduktion av anfallsfrekvensen i likhet med den som observerats under HELP-03. Alla patienter som behandlades med 300 mg lanadelumab varannan vecka hade en median anfallsfrekvens på 0,00. En subgruppsanalys visar att medel anfallsfrekvensen var lägre för patienter under 18 år jämfört med för hela studiepopulationen. Ungefär 50 procent av patienterna var anfallsfria under behandlingsperioden fram till insamlingen till interimanalysen. En reduktion av medelvärdet för livskvaliteten uppmätt med det sjukdomsspecifika måttet observerades för både rollover- och non-rollover patienter.

Biverkningar i de kliniska studierna

Den mest rapporterade biverkan förutom HAE-anfall, var symtom vid administreringsstället så som rodnad och smärta vilket bedömdes vara mycket vanliga biverkningar. Andra vanliga biverkningar är; yrsel, utslag, muskelvärk och förhöjda levervärden.

Hos tio av de 84 patienter som behandlades med lanadelumab i HELP-03 (11,9 procent) samt hos två av 41 patienter (4,9 procent) som behandlades med placebo, detekterades anti-terapeutiska antikroppar.

TLV:s diskussion

EMA observerar att patienter med övervikt är överrepresenterade i HELP-03-studien, samt att det var en högre andel överviktiga i den gruppen som fick lanadelumab jämfört med placebo. EMA noterar att 21 patienter med en kroppsvikt över 100 kg inkluderades i studien. Vidare skriver EMA att patienter med ett BMI som klassificeras som övervikt eller fetma har en ökad risk för anfall jämfört med patienter med ett BMI som klassificeras som normalvikt [6].

Analys av studiedata i perioden dag 70-182 är en s.k. *post hoc* analys som konstruerats efter datainsamlingen. Som sådan brukar resultat av *post hoc* analyser förknippas med större osäkerheter jämfört med analyser specificerade innan studieresultatet är kända.

Subgruppsanalyser

Inklusionskriterierna för HELP-studierna inkluderar hela patientgruppen som omfattas av Takhzyros godkända indikation. Företagets analys avser dock en patientgrupp inom den godkända indikationen, vilka har en hög konsumtion av C1-INH överstigande 2000 internationella enheter (IE) per vecka. Effekten av behandling med lanadelumab för denna subgrupp av patienter kan inte urskiljas i HELP-03-studien. Med anledning av detta har företaget kompletterat sin ansökan med en subgruppsanalys som omfattar patienter i HELP-03-studien som haft en C1-INH-konsumtion på över 2000 IE per vecka vid baslinjen.

Företaget gör ett antagande, baserat på RWD⁴ för konsumtionen av C1-INH från Socialstyrelsen, att en C1-INH-konsumtion på över 2000 IE per vecka motsvarar en grupp patienter som har 1,40 anfall per vecka. Subgruppen i HELP-03-studien identifierades således som patienter med $\geq 1,40$ anfall per vecka vid baslinjen. Subgruppsdata samlades in för hela behandlingsperioden (dag 0–182) samt för steady state perioden (dag 70–182).

Tabell 6. Antal HAE anfall subgruppsanalys för patienter med baslinje anfallsfrekvens > 1,40 anfall per vecka n=25 (dag 0–182 och dag 70-182)

Antal HAE anfall	Antal anfall per 28 dagar	
	Medelvärde	Median
Dag 0-182		
Lanadelumab 300 mg varannan vecka (n=4)	[---]	[---]
Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka (n=6)	[---]	[---]
Placebo (n=11)	[---]	[---]
Dag 70-182		
Lanadelumab 300 mg varannan vecka	[---]	[---]

⁴ Real-world data

Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka	[---]	[---]
Placebo	[---]	[---]

Tabell 7. Svårighetsgrad anfall subgruppsanalys för patienter med baslinje anfallsfrekvens > 1,40 anfall per vecka (dag 0–182 och dag 70-182)

Svårighetsgrad anfall Dag 0-182	Andel (%)		
	Lanadelumab q2w	Lanadelumab q4w	Placebo
Mild	[---]	[---]	[---]
Måttlig	[---]	[---]	[---]
Svår	[---]	[---]	[---]
Svårighetsgrad anfall Dag 70-182			
Mild	[---]	[---]	[---]
Måttlig	[---]	[---]	[---]
Svår	[---]	[---]	[---]

q2w= varannan vecka, q4w= var fjärde vecka

TLV:s diskussion

Den genomförda subgruppsanalysen indikerar⁵ att behandling med lanadelumab resulterar i, relativt, större effekt i subgruppen med > 1,40 anfall per vecka jämfört med hela studiepopulationen. Subgruppsanalys av data för steady state perioden (dag 70–182) bekräftar slutsatsen.

TLV konstaterar dock att den aktuella subgruppen i HELP-03-studien är en efterhandskonstruktion samt att effektdata för de lanadelumab-behandlade patienterna i denna subgrupp härrör från endast fyra behandlade patienter (se tabell 6). Dataanalysen för perioden dag 70-182 är dessutom en *post hoc* analys som konstruerats efter datainsamlingen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att rutinmässig prevention med lanadelumab ger en signifikant lägre anfallsfrekvens än placebo (= endast akut behandling av anfällen) för patienter med HAE.

Subgruppsanalys indikerar att lanadelumab även har signifikant bättre effekt än placebo i subgruppen patienter med svårare sjukdom. TLV bedömer dock att det föreligger alltför stora osäkerheter vid skattningen av den verkliga behandlingseffekten av lanadelumab i denna patientgrupp. Detta beror på att subgruppen är en efterhandskonstruktion samt att effektdata för lanadelumab i denna subgrupp härrör från endast fyra aktivt behandlade individer. Dataanalysen för perioden dag 70-182 är dessutom en *post hoc* analys som konstruerats efter datainsamlingen.

TLV kan inte utifrån resultatet i studierna eller i subgruppsanalysen, bedöma hur stor andel av subgruppen med svår sjukdom och många frekventa anfall som skulle kunna vara aktuella för en glesare dosering.

1.5.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

C1-Inhibitorn Cinryze (men inte Berinert) har regulatoriskt godkännande för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem på samma sätt som lanadelumab. Cinryze ingår däremot inte i läkemedelsförmånerna för denna användning.

⁵ Det föreligger inget formellt statistiskt signifikantest av behandlingseffekterna av lanadelumab hos patienter med > 1,40 anfall vid baslinjen i jämförelse mot hela studiematerialet.

Företaget har inkommit med en indirekt effektjämförelse av lanadelumab och Cinryze avseende effekten att sänka anfallsfrekvensen hos patienter över 12 år med HAE.

Efter en systematisk litteraturgenomgång har två relevanta kliniska studier identifierats och inkluderats i den indirekta jämförelsen. Data för Tahzyro hämtades från HELP-03 och data för Cinryze hämtades från crossoverstudien CHANGE [9, 10]. I CHANGE-studien jämfördes Cinryze med placebo som rutinmässig prevention under en 24 veckor cross-over-period.

I företagets indirekta jämförelse leder alla tre lanadelumab-regimerna till signifikant lägre anfallsfrekvens jämfört med både placebo och Cinryze. Anfallsfrekvenserna under en 28-dagars cykel reducerades med 76–78 procent jämfört mot placebo och 46–73 procent jämfört med Cinryze. Resultatet från den indirekta jämförelsen är däremot inte redovisat specifikt för den subgrupp, med en hög användning av C1-INH.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse som jämför preventiv behandling med Takhzyro mot ingen preventiv behandling av HAE-anfall. I denna jämförelse utgår företaget från att Cinryze, Berinert och Firazyr är läkemedel som används vid akut behandling av ett HAE-anfall.

Företaget har i tidigare ärende (dnr: 1087/2019) framfört att Cinryze och Berinert inte bara används i samband med ett akut HAE-anfall utan även i förebyggande syfte i svensk klinisk praxis. Detta stärks av ett utlåtande från TLV:s anlitade kliniska expert i tidigare ärende och ett av företagets dataunderlag från Socialstyrelsen (dnr: 1087/2019). Mot bakgrund av att det idag inte finns ett behandlingsalternativ för preventiv behandling av HAE-anfall som bedömts vara kostnadseffektiva, bedömer TLV det som rimligt att Takhzyro ska jämföras med ingen preventiv behandling och endast akut behandling av HAE-anfall.

Företagets ansökan omfattar en subgrupp som har minst 1,4 HAE anfall i veckan och som antas behöva en omfattande användning av C1-INH (Cinryze och Berinert). Subgruppen har identifierats i ett registerutdrag från Socialstyrelsen genom att sammanställa användningen av C1-INH under år 2019. I detta datautdrag var det totalt nio av 111 patienter som hade en användning av C1-INH på minst 11 223 IE per månad. Företaget anger att denna användning kan motsvara både akut och förebyggande behandling av C1-INH. För denna kostnadsjämförelse har företaget däremot antagit att användningen av C1-INH i datatutdraget är endast akut behandling av HAE-anfall. Vid antagandet att varje anfall har behandlats med 2 000 IE C1-IN motsvarar det i genomsnitt 5,6 anfall i månaden och cirka 1,4 anfall per vecka.

I företagets grundscenario är Takhzyro förknippat med högre kostnader de första sex månaderna. Efter sex månader är Takhzyro kostnadsbesparande när 77 procent antas glesa ut doseringen till var fjärde vecka istället för varannan vecka.

2.1 Läkemedelskostnader

I följande avsnitt redovisas en sammanställning av dosering och läkemedelskostnader för Takhzyro, Berinert, Cinryze och Firazyr. Eftersom Cinryze och Berinert används idag i preventivt syfte redovisas även kostnaden för denna användning.

Takhzyro

Takhzyro administreras som en subkutan injektion. Varje förpackning innehåller en spruta i styrkan 300 mg och kostar 121 037 kronor till ansökt AUP. Den rekommenderade dosen är 300 mg varannan vecka, detta motsvarar en läkemedelskostnad per månad (28 dagar) på 242 075 kronor till ansökt AUP. Om en patient blir stabilt anfallsfri kan en utglesning av dosen till 300 mg var fjärde vecka övervägas, detta motsvarar en kostnad på 121 037 kronor per månad. I HELP-03 studien var det totalt 77 procent av patienterna i hela studiematerialet som doserades med 300 mg varannan vecka som var stabilt anfallsfria efter sex månader. Motsvarande siffra för den undersökta subgruppen har inte rapporterats.

Cinryze

Cinryze ges som intravenös injektion och tillhandahålls i en förpackning med två vialer på 500 IE vardera. En förpackning kostar 16 438,67 kronor. Den rekommenderade doseringen är 1 000 IE vid första tecknet på ett anfall och ytterligare 1 000 IE om patienten inte svarat adekvat efter 60 minuter. Detta motsvarar en kostnad på 16 439 kronor eller 32 878 kronor beroende på val av dosering.

Rekommenderad dos av Cinryze i förebyggande syfte är 1 000 IE med tre eller fyra dagars mellanrum. Detta motsvarar mellan sex och sju injektioner på 28 dagar och en läkemedelskostnad per månad på 131 512 kronor. TLV har i en tidigare utredning (dnr:

3524/2013), bedömt att det inte är visat att Cinryze har en rimlig kostnad för rutinmässig prevention av HAE-anfall.

Berinert

Berinert ges som intravenös injektion och tillhandahålls i en vial med 500 IE som kostar cirka 6 900 kronor och en vial med 1 500 IE som kostar cirka 20 500 kronor. Till skillnad från Cinryze har Berinert endast indikation för akut behandling av HAE-anfall. Rekommenderad dos av Berinert vid akuta anfall är 20 IE per kilo kroppsvikt. För en patient som väger mindre än 75 kilo och använder en vial med 1 500 IE motsvarar det en läkemedelskostnad på cirka 20 500 kronor givet att resterande mängd läkemedel på 100 IE kasseras.

Berinert används utanför indikation även i förebyggande syfte. TLV:s tidigare anlitate klinisk expert anger att Berinert doseras 20 IE per kilo kroppsvikt med samma doseringsintervall som Cinryze när det ges som förebyggande behandling.

Firazyr

Firazyr ges som en subkutan injektion och tillhandahålls i en spruta som innehåller 30 mg Ikatibant. Den rekommenderade dosen vid ett anfall är 30 mg för en patient över 65 kilo, detta motsvarar en kostnad på 18 814,24 kronor. I de flesta fall räcker en injektion av Firazyr för att behandla ett anfall. Vid otillräcklig lindring eller återkommande symptom kan en andra injektion av Firazyr ges efter sex timmar. Om den andra injektionen ger otillräcklig lindring eller om symptomen återkommer kan en tredje injektion av Firazyr administreras.

En sammanställning av dosering och läkemedelskostnader för preventiv och akut behandling redovisas i Tabell 8 för Takhzyro, Cinryze, Berinert och Firazyr.

Tabell 8. Sammanställning av dosering och läkemedelskostnad för Takhzyro, Cinryze, Berinert och Firazyr

Läkemedel	Akut behandling vid ett anfall		Preventiv behandling		
	Dosering		Dosering	Kostnad per månad (28 dagar, SEK)	
Takhzyro	-		-	300 mg varannan vecka	242 075 kr
				300 mg var fjärde vecka efter sex månader om möjligt	121 037 kr
Cinryze	1 000 IE		16 439 kr	6 injektioner	98 634 kr
	2 000 IE		32 878 kr	7 injektioner	115 073 kr
Berinert	20 IE per kilo kroppsvikt	< 75 kg	20 532 kr	6 injektioner ¹	123 190 kr
		75-100 kg	27 406 kr	7 injektioner ¹	143 724 kr
				6 injektioner ¹	164 436 kr
				7 injektioner ¹	191 842 kr
Firazyr	30 mg en gång		18 814 kr	-	-
	30 mg två gånger		37 628 kr		
	30 mg tre gånger		56 442 kr		

¹ TLV:s tidigare anlitate klinisk expert anger att Berinert doseras 20 IE per kilo kroppsvikt med samma doseringsintervall som Cinryze när det ges som förebyggande behandling.

TLV:s diskussion:

Kostnaden för Takhzyro överstiger kostnaden för preventiv behandling med Cinryze⁶. Om en patient övergår till att behandlas var fjärde vecka istället för varannan vecka kan denna kostnad halveras. Hur stor andel av den analyserade subgruppen som en sådan dosminskning skulle kunna bli aktuell för i klinisk vardag är mycket osäkert. Den analyserade

⁶ TLV har i samband med en tidigare utredning, dnr: 3524/2013, bedömt att det inte är visat att C1-INH, Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av HAE.

subgruppen bedöms ha en svårare sjukdom, det är därför troligt att dessa patienter är mindre benägna att glesa ut dosen och riskera att intensifiera sjukdomen igen.

Enligt Takhzyros produktresumé kan en dosminskning övervägas för patienter som blir stabilt anfallsfria på behandling med 300 mg varannan vecka, till 300 mg var fjärde vecka, särskilt för patienter med låg kroppsvikt. Enligt de kliniska nyttovärderingarna som TLV tillfört från tidigare ärende (dnr: 1087/2019) (se bilaga) kan en utglesning av dosen bli aktuell för patienter som svarar väl på behandlingen. Enligt TLV:s tidigare anlitate expert är det omöjligt att förutse vad praxis kan komma att bli, men han tror inte att det är orimligt att behandlande läkare föreslår patienter, som blivit stabilt anfallsfria med 300 mg Takhzyro varannan vecka, att prova att gradvis glesa ut administrationstillfällena till var fjärde vecka. Experten understryker samtidigt att en utglesning på detta vis inte har studerats hos patienterna i HELP-03-studien och att det inte går att uttala sig om huruvida de som uppnådde total anfallsfrihet i HELP-03 studien skulle vara representativa för patienter i svensk klinisk praxis.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är mycket osäkert vad läkemedelskostnaden för Takhzyro kan komma att vara i svensk klinisk praxis för den analyserade subgrupp som företaget lämnat in underlag för.

2.3 Företagets kostnadsjämförelse

Företagets kostnadsjämförelse mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling har en tidshorisont på två år och inkluderar läkemedelskostnader samt vårdrelaterade kostnader för behandling av HAE-anfall.

Det mest centrala antagandet i företagets kostnadsjämförelse är andelen patienter som kan övergå från en varannan veckas dosering med Takhzyro till var fjärde vecka efter sex månader när patienten är stabilt anfallsfri. Från den första dagen och fram till dag 182 är doseringen med Takhzyro varannan vecka. Efter dag 182 antar företaget att 77 procent av patienterna övergår till att dosera var fjärde vecka med Takhzyro. Resterande andel på 23 procent fortsätter med varannan veckas dosering.

1.1.1 Anfallsfrekvens

I Tabell 9 redovisas medelvärde och medianvärde för antalet anfall per månad i HELP-03-studien för den analyserade subgruppen. Företaget anger att det är motiverat att utgå från medianvärdet av antalet anfall eftersom det fanns en stor skillnad i antalet anfall inom denna subgrupp. Utifrån medianvärdet var antalet [---] för patienter som behandlades med Takhzyro varannan vecka. Motsvarande anfallsfrekvens var [---] per månad för var fjärde veckas behandling. I företagets kostnadsjämförelse övergår 77 procent av patienterna från att ha en anfallsfrekvens på [---] per månad till [---] per månad efter sex månader. Företaget utgår från att motsvarande anfallsfrekvens är [---] per månad för patienter utan preventiv behandling över hela tidshorisonten.

Tabell 9. Antal anfall per månad i den analyserade subgruppen i HELP-03-studien som krävde akut behandling i HELP-03

Läkemedel	Från dag 0 till 182	
	Medelvärde	Median
Takhzyro dosering varann vecka (n=4)	[---]	[---]
Takhzyro dosering var fjärde vecka (n=6)	[---]	[---]
Jämförelsearmen (placebo) (n=11)	[---]	[---]

TLV diskussion

TLV konstaterar att det begränsade antalet patienter i subgruppen som selekterades i HELP-03 är ytterst få i antal. Detta bidrar med stora osäkerheter i tillförlitligheten av den anfallsfrekvens som antas i kostnadsjämförelsen. Det är även mycket osäkert om andelen patienter i HELP-03 på 77 procent som var stabilt anfallsfria efter sex månader är tillämplig i den identifierade subgruppen.

Företaget har inte kommit in med något underlag som stödjer att subgruppen av patienter som har fler än 1,4 anfall i veckan faktiskt kommer att glesa ut dosen i enlighet med den kliniska studien. Företaget har i tidigare ärende (dnr: 1791/2019) bemött osäkerheterna med ett utlåtande om att det mest sannolika scenariot bör vara att anta att 61 procent av patienterna glesar ut doseringen av Takhzyro. Företaget lyfter fram att detta antagande även görs i NICE utvärdering av Takhzyro. Andelen 61 procent baseras på ett genomsnitt av andelen patienter i hela studiepopulationen i HELP-03 som var stabilt anfallsfria efter sex månader (77 procent av patienterna som behandlades varannan vecka och 45 procent av patienterna som behandlades var fjärde vecka).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det inte finns tillräckligt med stöd för antagandet om att 77 procent av patienterna med frekventa HAE-anfall i klinisk vardag kommer att övergå till att behandlas med 300 mg Takhzyro var fjärde vecka efter sex månader.

TLV visar därför analyser där detta antagande varieras. Antagandet har en mycket stor inverkan på resultatet.

1.1.2 Antagande om läkemedelskostnad vid ett akut anfall

Företaget antar att ett akut anfall kan behandlas med Firazyr, Cinryze eller Berinert och använder data från HELP-03 på subgruppen för att uppskatta andel patienter som använder respektive läkemedel, se Tabell 10. I Takhzyro-armen behandlades patienter i störst utsträckning med Cinryze under de första sex månaderna och därefter med Firazyr.

Tabell 10. Fördelning av Firazyr, Berinert och Cinryze som användes i subgruppen i HELP-03 för tidsperioden mellan dag 70 till dag 182

Läkemedel vid ett akut anfall	Andel i subgruppen		
	Takhzyro		Placebo
	Dosering varannan vecka	Dosering var fjärde vecka	
Firazyr	[---]	[---]	[---]
Cinryze	[---]	[---]	[---]
Berinert	[---]	[---]	[---]

Företaget har inte redovisat hur mycket Firazyr, Cinryze och Berinert som användes i samband med ett anfall i HELP-03. Istället har företaget utgått från produktresumén för respektive läkemedel och använt flera antaganden:

- Av de patienter som behandlas med Firazyr vid ett anfall antar företaget att behandlingen kräver i genomsnitt 1,33 sprutor. Antagandet baseras på ett utlåtande från företagets kliniska expert som menar att cirka en tredjedel av anfallen kräver två sprutor Firazyr. Detta motsvarar en kostnad på 25 023 kronor.
- Om akut behandling sker med Cinryze antar företaget att 2 000 IE används per anfall vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 32 878 kronor. Detta antagande utgår från att samtliga patienter behöver båda doserna av Cinryze som rekommenderas i produktresumén (1000 IE vid första tecknet på ett anfall, ytterligare 1 000 IE kan administreras om patienten inte svarat adekvat efter 60 minuter).

- Även för patienter som behandlas med Berinert antar företaget att 2 000 IE används per anfall. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 27 406 kronor. Antagandet baseras på att genomsnittsvikten i HELP-03-studien var 80 kg. Detta skulle motsvara en användning på 1 600 IE och för denna dos behövs både en flaska på 1 500 IE och en flaska på 500 IE. Patienter antas kassera den överblivna mängden vilket gör att båda flaskorna förbrukas (motsvarande 2000 IE). Företaget har även redovisat ett utdrag från retrospektiv observationsstudie från Sverige och Danmark där patienterna i genomsnitt vägde 83 kilo. TLV har inte fått tillgång till denna referens.

1.1.3 Vårdrelaterade kostnader i samband med ett akut anfall

I båda behandlingsarmarna har företaget inkluderat kostnader för sjukhusinläggning, besök på akutmottagning samt läkarbesök till följd av akuta anfall. Andelen av dessa kostnader som inkluderas är relaterad till svårighetsgraden av varje anfall (mild måttlig, svår) från tidsperioden från den första dagen upp till dag 182 i HELP-03, Tabell 11.

Tabell 11. Andel patienter med olika svårighetsgrad av ett anfall för den aktuella subgruppen i HELP-03

Svårighetsgrad av ett anfall	Andel (%)		
	Takhzyro varannan vecka	Takhzyro var fjärde vecka	Ingen preventiv behandling
Mild	[---]	[---]	[---]
Måttlig	[---]	[---]	[---]
Svår	[---]	[---]	[---]

I Tabell 12 redovisas vårdkostnader i relation till svårighetsgraden av ett anfall. Andelen av anfällen som kräver åtgärder baseras på en studie av Wilson et al. [12]. Enhetskostnaderna är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista år 2019.

Tabell 12. Vårdkostnader i jämförelsen mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling

Svårighetsgrad av anfall	Typ av resursanvändning	Andel anfall som kräver åtgärden	Enhetskostnad
Måttlig	Akutvård inom öppen vården	75%	3 906 kr
	Läkarbesök	25%	1 641 kr
Svår	Sjukhusinläggning	20%	46 188 kr
	Akutvård inom öppen vården	75%	3 906 kr
	Läkarbesök	25%	1 641 kr
	Konsultering med kirurg	25%	3 906 kr
	Skanning av buk	10%	3 605 kr

Företaget har även inkluderat kostnader till följd av biverkningar, dessa har dock en mindre inverkan på resultatet.

1.1.4 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar även indirekta kostnader utifrån produktionsbortfall i en scenarioanalys. Baserat på en studie av Nordenfelt et al. år 2014 uppskattar företaget att totalt 45 procent av patienter med HAE är frånvarande från sitt arbete i samband med att de upplever ett anfall [13]. Företaget relaterar andelen patienter som är frånvarande från arbetet med antalet anfall per månad för att beräkna antalet dagar som patienten är frånvarande. Företaget använder anfallsfrekvensen för subgruppen i HELP-03 för Takhzyro och placebo och utgår från antalet anfall som inträffade per månad oberoende om akut behandling krävdes eller inte. För Takhzyro använder företaget en anfallsfrekvens på [---] respektive [---] anfall per månad vilket

motsvarar antalet anfall med varannan och var fjärde veckas dosering. För ingen preventiv behandling använder företaget ett anfallsfrekvens på [---] anfall i månaden.

Enligt företaget har patienter utan preventiv behandling en frånvaro på 32,5 dagar per år. Motsvarande siffra för patienter som behandlas med Takhzyro är 2,3 dagar per år. Företaget har därefter uppskattat att en förlorad arbetsdag är förknippad med en kostnad för samhället på cirka 2 860 kronor, se Tabell 13.

Tabell 13. Indirekta kostnader

	Enhetskostnad	Källa
Genomsnittlig kostnad för arbete per timme (SEK)	384,55 kr	Svenskt Näringsliv
CPI index total 2017-2019	1,03 kr	Svenska statistiska centralbyrån
Genomsnittligt antal arbetstimmar per vecka	37,16 kr	Svenska statistiska centralbyrån
Genomsnittligt antal arbetstimmar per dag	7,43 kr	Antagande
Genomsnittlig kostnad för arbete per dag (SEK)	2 857,88 kr	Antagande

TLV diskussion

TLV anser att det finns osäkerheter förknippade med läkemedelskostnaden för behandling av ett akut anfall. Detta eftersom företaget inte utgår från den faktiska användningen av C1-INH och Firazyr i HELP-03 utan endast andelen som använder respektive läkemedel. TLV har efterfrågat underlag på mängd C1-INH som användes i studien, men företaget har inte kommit in med detta.

För andelen patienter som antas behandlas med Berinert vid ett anfall är det osäkert om en genomsnittspatient väger 80 kg. Denna vikt motsvarar en användning om 2 000 IE Berinert per anfall. Som beskrivs i avsnitt 1.5 var överviktiga patienter överrepresenterade i HELP-03-studien. Om en genomsnittspatient antas väga 75 kg eller mindre skulle endast en flaska på 1 500 IE användas per anfall. Om beräkningarna istället utgår från genomsnittsdosen skulle det innebära att mer än 1 500 IE används. För att genomsnittsdosen ska vara 1 500 IE eller lägre krävs att samtliga patienter väger 75 kg eller mindre. Detta skulle tala för företagets antagande om 2000 IE. TLV anser det därför vara rimligt att även visa analyser där 1 500 IE Berinert per anfall antas.

Gällande dosering av Firazyr vid ett anfall, konstaterar TLV att det inte finns tillräckligt stöd för att anta en högre dos än vad som är mest förekommande enligt produktresumén. Vidare anser TLV att det är osäkert om samtliga anfall som behandlas med Cinryze kommer kräva båda doserna.

Övriga vårdrelaterade kostnader som inkluderas i kostnadsjämförelsen bedöms som rimliga och påverkar inte resultatet i någon större utsträckning.

Vidare bedömer TLV att det är sannolikt att patienter med Takhzyro har en förhöjd livskvalitet jämfört med patienter utan preventiv behandling. Detta har företaget inte inkluderat i sina analyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden om läkemedelskostnader vid akuta anfall är osäkra. För att ta hänsyn till dessa osäkerheter redovisar TLV känslighetsanalyser där kostnaden för Cinryze, Berinert och Firazyr varierar.

3 Resultat

Företaget har presenterat en kostnadsjämförelse mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling. I företagets grundscenario är Takhzyro förknippat med högre kostnader om cirka 381 000 kronor de första sex månaderna. Efter två år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 218 000 kronor per år.

Baserat på det underlag som tillförts ärendet finner TLV att företagets antaganden i kostnadsjämförelsen är förknippade med mycket höga osäkerheter. Mot bakgrund av detta redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett antal känslighetsanalyser.

Till ansökt AUP bedömer TLV att Takhzyro inte är kostnadsbesparande för den analyserade patientgruppen.

3.3 Företagets jämförelse mot ingen preventiv behandling

Följande antaganden är centrala i företagets jämförelse mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling.

- 77 procent av patienterna som behandlas med Takhzyro övergår till en dosering var fjärde vecka efter sex månader.
- Anfallsfrekvensen baseras på medianvärdet över antalet anfall per månad från dag 0 till dag 182.
- 1,33 förpackningar Firazyr används per anfall.
- 2 000 IE Berinert används vid varje anfall
- 2 000 IE Cinryze används per anfall.
- 9 procent av patienterna avslutar behandling med Takhzyro efter sex månader.

I Tabell 14 redovisas företagets resultat där kostnaden för Takhzyro överstiger kostnaden för ingen preventiv behandling.

Tabell 14. Resultat: Takhzyro jämfört med ingen preventiv behandling

	Totala kostnader		
	Dag 0 - 182	Dag 183 - 365.5	Dag >365.5 (år 2 och framåt)
Takhzyro	1 590 749 kr	1 101 387 kr	2 202 775 kr
Ingen preventiv behandling	1 210 295 kr	1 210 295 kr	2 420 590 kr
Skillnad	380 454 kr	-108 908 kr	-217 815 kr

3.4 TLV:s jämförelse mot ingen preventiv behandling

TLV visar ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när ett antal osäkra antaganden varierar.

Analyserna utgår från företagets kostnadsjämförelse med följande justeringar:

- Inga patienter avslutar behandling med Takhzyro.
- En förpackning Firazyr används vid ett anfall istället för 1,33 stycken.

I TLV:s utgångsscenario är Takhzyro förknippat med ökade kostnader om cirka 425 000 kronor de första sex månaderna i jämförelse med ingen preventiv behandling. Efter sex månader och upp till ett år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 18 000 kronor. Efter ett år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 37 000 kronor per år. TLV konstaterar att det krävs 12 år för att Takhzyro ska väga upp de högre kostnaderna för det första halvåret och bli kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser

Antaganden	Variation		Skillnader kostnader		
			Dag 0 - 182	Dag 183 - 365	Efterföljande år
Utgångsscenario			425 453 kr	-18 425 kr	-36 850 kr
Andel som kan dosjustera med Takhzyro efter sex månader (77 %)	- 10 procentenheter	67 %	425 453 kr	39 222 kr	78 443 kr
	+ 10 procentenheter	87 %	425 453 kr	-76 072 kr	-152 143 kr
	NICE antagande	61 %	425 453 kr	73 809 kr	147 619 kr
2000 IE Berinert vid ett anfall (patientens vikt 75-100 kg)	1 500 IE Berinert vid ett anfall (<75 kg)		511 658 kr	67 976 kr	135 952 kr
2 000 IE Cinryze vid ett anfall	1 000 IE Cinryze vid ett anfall		640 586 kr	197 766 kr	395 532 kr
En spruta Firazyr vid ett anfall	1,3 (företagets antagande)		384 606 kr	-21 825 kr	-43 650 kr
	2		289 296 kr	-29 758 kr	-59 517 kr

Det antagande som har störst påverkan på resultatet är andelen patienter med Takhzyro som övergår till att doseras var fjärde vecka. När antagandet om andelen som kan övergå till en lägre dosering med Takhzyro ökar med tio procentenheter, är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 150 000 kronor per år efter det först året. När andelen minskar med 10 procentenheter är Takhzyro inte kostnadsbesparande efterföljande år. Om mängd Berinert och Cinryze som används vid ett akut anfall minskar är Takhzyro inte kostnadsbesparande efterföljande år. Detta eftersom kostnaden i jämförelsearmen minskar. När mängden Firazyr ökar till i genomsnitt 1,3 förpackningar per anfall är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 44 000 kronor efterföljande år.

Mot bakgrund av att det krävs 12 år för att Takhzyro ska bli kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling i TLV:s utgångsscenario, bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro inte är rimlig.

3.4.1 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i det hälsoekonomiska underlaget bedöms vara höga vilket i huvudsak beror på antagandet om andelen patienter som kan glesa ut dosen med Takhzyro efter sex månader samt att dataunderlaget som anfallsfrekvensen baseras på innehåller ytterst få patienter.

3.5 Budgetpåverkan

Baserat på företagets tillfrågade experter finns det idag ungefär mellan 180 till 200 personer i Sverige med hereditärt angioödem. I Tabell 16 nedan återfinns företagets uppskattade antal patienter som kommer att behandlas med Takhzyro.

Tabell 16. Uppskattat antal patienter som kommer att behandlas med Takhzyro

	2019	2020	2021	2022	2023
Antal patienter	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

Företaget uppskattar försäljningen år 2023 till [-----] Uppskattningen baseras på antagandet om att 77 procent av patienterna behandlas med Takhzyro var fjärde vecka och resterande 23 procent av patienterna får behandling med Takhzyro varannan vecka (14:e dag).

3.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Takhzyro är ingen preventiv behandling och endast akutbehandling i samband med ett anfall. I företagets grundscenario är Takhzyro förknippat med högre kostnader det första halvåret och lägre kostnader efterföljande år.

TLV bedömer att det kliniska underlaget för den analyserade subgruppen är förknippat med osäkerheter. Detta eftersom underlaget endast baseras på 15 patienter varav fyra patienter behandlades med Takhzyro varannan vecka i HELP-03 studien. TLV har inte tillgång till de faktiska doserna av C1-INH vid behandling av akuta anfall i HELP-3-studien. Att utgå från de högsta godkända doseringarna tillför därför osäkerhet för bedömning av de totala kostnaderna i både Takhzyro- och jämförelsearmen.

TLV bedömer att osäkerheterna i företagets kostnadsjämförelse är för stora för att redovisa ett grundscenario och redovisar därför endast ett antal känslighetsanalyser. I TLV:s utgångsscenario för känslighetsanalyserna krävs det 12 år för att Takhzyro ska bli kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för användning av Takhzyro som rutinmässig prevention av anfall vid HAE inte är rimlig till ansökt AUP.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Takhzyro är rekommenderat av NICE för användning sedan oktober 2019 utifrån följande förutsättningar:

- Patienter ska ha minst två anfall i veckan över en åtta veckors period trots oral behandling.
- Endast den lägsta dosfrekvensen av Takhzyro används i enlighet med produktresumén.
- Företaget tillhandahåller Takhzyro med en rabatt enligt ”the commercial agreement”

C1-INH, Cinryze och Berinert är sedan tidigare subventionerade i Storbritannien.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan redovisas de priser och information om subventionsstatus som företaget har lämnat in.

Tabell 17. Pris och subvention i andra länder

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

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

5.3 Praxis

Cinryze (dnr 3524/2013)

TLV beslutade i april 2014 att Cinryze skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Begränsningen innebär att Cinryze endast subventioneras för akut behandling av svåra anfall av HAE.

Akut behandling med Cinryze vid svåra anfall vid HAE bedömdes ha en likartad klinisk nytta och en liknande kostnad som jämförelsealternativet Berinert som ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. TLV bedömde att det fanns en risk att Cinryze skulle kunna komma att användas vid behandling av mindre svåra anfall i vissa fall. TLV ansåg inte att företaget hade visat att kostnaden för användning var rimlig vid behandling av mindre svåra anfall och beslutet förenades därför med en begränsning till endast svåra anfall.

TLV konstaterade vidare att kostnaden för användning av Cinryze inte var rimlig vid förebyggande behandling av angioödem anfall som kan utlösas av medicinska, dentala eller kirurgiska ingrepp. Företaget hade inte heller visat att kostnaden för användning av Cinryze var rimlig för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av HAE.

6 Synpunkter från externa parter

TLV har tillfört två kliniska nyttovärderingar från tidigare ärende (dnr: 1987/2018); en från Västra Götalandsregionen (VGR) och en från Region Jönköping.

7 Dialog med externa parter

7.1 Dialog med regionerna

TLV ska enligt 9 § förmånslagen ge regionerna möjlighet till överläggning i nyansökningsärenden. TLV har kontinuerligt möten med representanter från samtliga regioner i Sverige med fullmakt att företräda sitt respektive region gentemot TLV. I samband med dessa möten har TLV informerat om ansökan om subvention och TLV:s utredning avseende Takhzyro.

Vid mötet den 22 augusti 2019 förde TLV fram företagets förfrågan till regionerna om de var intresserade av trepartsöverläggningar gällande Takhzyro. Regionernas samlade svar var nej.

8 Sammanvägning

Hereditärt, ärftligt, angioödem (HAE) visar sig som anfall med oftast smärtsamma svullnader, främst i huden och i mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna, vilket kan vara livshotande, och i sällsynta fall även i andra organ. Takhzyro innehåller lanadelumab som är en helt human, monoklonal antikropp som begränsar bildandet av bradykinin hos patienter med HAE. Takhzyro är avsett för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av HAE hos patienter i åldern 12 år och äldre.

Företaget har i sin ansökan endast analyserat en begränsad grupp inom den godkända indikationen. Denna grupp omfattar patienter med en hög användning av C1-inhibitorer (C1-INH), definierat som minst 2 000 internationella enheter (IE) C1-INH per vecka (8 000 IE per månad). Detta är en patientgrupp med svår sjukdom och många frekventa anfall. För dessa patienter bedömer TLV att svårighetsgraden är hög.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till rutinmässig preventionsbehandling för att förebygga HAE-anfall med Takhzyro är ingen preventiv behandling och endast akut behandling i samband med anfall.

TLV bedömer att preventiv behandling med Takhzyro leder till en signifikant reduktion av medelantalet HAE-anfall per månad, jämfört med ingen preventiv behandling.

Takhzyro är en injektionsvätska avsedd för subkutan injektion och finns tillgänglig i styrkan 300 mg som kostar 121 037 kronor till ansökt AUP. Den rekommenderade dosen är 300 mg Takhzyro varannan vecka, detta motsvarar en läkemedelskostnad per månad (28 dagar) på 242 075 kronor till ansökt AUP. Om en patient är stabilt anfallsfri kan en dosminskning till 300 mg var fjärde vecka övervägas, detta motsvarar en kostnad på 121 037 kronor per månad.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse som jämför läkemedelskostnader för preventiv behandling med Takhzyro mot läkemedelskostnaderna för ingen preventiv behandling (endast akut behandling). I denna jämförelse utgår företaget från en subgrupp i HELP-03-studien som har fler än 1,4 anfall i veckan. I företagens grundscenario är Takhzyro förknippat med högre kostnader det första halvåret och lägre kostnader efterföljande år.

TLV bedömer att osäkerheterna i företagens kostnadsjämförelse är mycket stora. Detta främst eftersom det kliniska underlaget för den analyserade subgruppen baseras på ytterst få patienter och att det är osäkert hur stor andel av patienterna som kan glesa ut doseringen med Takhzyro efter sex månader.

Mot bakgrund av rådande osäkerheter redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett antal känslighetsanalyser. I TLV:s utgångsscenario för känslighetsanalyserna krävs det 12 år för att Takhzyro ska bli kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling. Baserat på dessa analyser bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro inte är rimlig för den analyserade patientgruppen.

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

9 Referenser

- [1] Socialstyrelsen sällsynta diagnoser, (2016, 2019-06-05) *Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem* <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/hereditartangioodem-och-forvarvat-angioodem/>
- [2] Nordenfeldt P., Milsson M., Björkander J., Mallbris L., Lindfors A., Wahlgren C-F., ”Hereditary angioedema in Swedish Adults; Report from the national cohort”, *Acta Dermato-Venerologica*, 2016;96:540-545,
- [3] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S et al. “The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update”, *World Allergy Organization Journal*, volume 11, Article number: 5 (2018)
- [5] A. Banerji, M.A. Riedl, J.A. Bernstein, M. Cicardi, H. J. Longhurst, B.L. Zuraw *et al.* ”Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks a randomized clinical trial”, *JAMA*, 2018; 320 (20); 2108-2121.
- [6] EMA, EPAR Takhzyro
- [7] Läkemedelsverket, Monografi Takhzyro (lanadelumab) (2019; 2019-10-21) <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/MonografierHumanlakemedel/Humanlakemedel-/Takhzyro-lanadelumab/>
- [8] PRISMA (2009, 2019-08-12) *Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses*. Available: <http://www.prisma-statement.org>
- [9] Zuraw B.L., Busse P.J., White M., Jacobs J., Lumry W, Baker J. et al., Nanofiltered C1Inhibitor concentrate for treatment of hereditary Angioedema, *N Eng J Med*, 363;6, Aug 5, 2010, 513-522
- [10] Cinryze, produktresumén enligt FASS.se
- [11] Socialstyrelsen, registerutdrag (2019-03-13)
- [12] Wilson D.A, Bork K, Shea E.P. et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 104;4, apr 23, 2010, 314-320
- [13] Nordenfeldt P, Hereditary Angioedema in Sweden: a National Project, Linköpings universitet, Institutionen för klinisk och experimentell medicin. Linköpings universitet, Medicinska fakulteten; 2017

10 Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

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

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

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