

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

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Takhzyro
Aktiv substans	lanadelumab
ATC-kod	Bo6AC05
Beredningsform	Injektionsvätska, för subkutan administrering
Företag	Takeda Pharma AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-12-29
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Ärftliga angioödem (HAE).
Sjukdomens svårighetsgrad	Svårighetsgraden för en patientgrupp med många frekventa anfall är hög.
Relevant jämförelsealternativ	Endast akut behandling av HAE-anfall.
Antal patienter i Sverige	Cirka 160 personer med hereditärt angioödem i Sverige. Antalet patienter med minst fyra HAE-anfall uppskattas till [---] i Sverige.
Beskrivning av marknaden	
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 106 miljoner kronor, AUP (2020) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Form	Styrka	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Takhzyro	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	300 mg	122129	119 991,00	121 037,25
Takhzyro	Injektionsvätska, lösning	300 mg	431017	119 991,00	121 037,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior 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: 1087/2021

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: Bo6AC01, Bo6AC02, Bo6AC04 och Bo6AC05 under år 2020. Uppgifterna är hämtade från E-hälsomyndighetens databas Concise (2021-11-22)

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 **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 12 år och äldre med svår sjukdomsbild och minst fyra HAE-anfall i månaden.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- 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 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. Takhzyro är endast avsett för subkutan administrering.
- Takhzyro är avsett för rutinmässig 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. Ansökan omfattar patienter som har minst fyra HAE-anfall i månaden. Dessa patienter har en svår sjukdomsbild och en hög användning av anfallskuiperande läkemedel (Cinryze, Berinert och Firazyr). För dessa patienter bedömer TLV att svårighetsgraden är hög.
- TLV bedömer, liksom företaget, att det 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, vilket motsvarar en kostnad på 121 037 kronor per 28 dagar.
- Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där preventiv behandling med Takhzyro jämförs med ingen preventiv behandling. Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan för månslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Takhzyro inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Takhzyro till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

- I TLV:s grundscenario, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, är Takhzyro förknippad med ökade kostnader på cirka 210 000 kronor de första sex månaderna. När dosutglesning sker efter sex månader är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 81 000 kronor varje efterföljande år. I TLV:s grundscenario tar det cirka tre år innan kostnadsbesparingarna resulterar i att Takhzyro är kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling när gällande bud beaktas. Eftersom Takhzyro är en livslång behandling är det troligt att behandlingen kommer att medföra kostnadsbesparingar.
- Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro är rimlig för den analyserade patientgruppen. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 12 år och äldre med svår sjukdomsbild och minst fyra HAE-anfall i månaden. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.
- Förslaget till beslut är baserat på antaganden om att patienter som behandlas har fyra anfall i månaden innan insättning av Takhzyro, och att merparten av patienterna kommer att glesa ut doseringsintervallet efter sex månader. För att säkerställa att kostnaden för användning av Takhzyro förblir rimlig avser TLV följa upp användningen av Takhzyro i klinisk praxis.

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	4
2	Hälsoekonomi	10
2.1	Företagets kostnadsjämförelse	10
3	Resultat	17
3.1	TLV:s analyser	17
3.2	Osäkert i resultaten	19
3.3	Budgetpåverkan.....	19
3.4	Samlad bedömning av resultaten	19
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	20
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	20
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	20
5	Regler och praxis.....	21
5.1	Den etiska plattformen	21
5.3	Praxis.....	21
6.	Synpunkter från externa parter.....	23
7	Sammanvägning.....	26
8	Referenser.....	27

1 Medicinskt underlag

1.1 Bakgrund

Det finns idag tre läkemedel med indikationen hereditärt angioödem (HAE) inom läkemedelsförmånerna; Firazyr (dnr: 2733/2009), Berinert (dnr: 2158/2008) och Cinryze (dnr: 3524/2013). Dessa tre subventioneras för akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem. Cinryze har även indikation för rutinmässig prevention av angioödemanfall men omfattas inte av subvention för denna indikation. Enligt en tidigare klinisk nyttovärdering i ärende dnr: 1087/2019 uppskattas det vara mellan cirka 10 och 20 patienter som idag behandlas preventivt med C1-inhibitorer.

Företagets subventionsansökan avser en begränsad subgrupp inom den godkända indikationen; patienter med minst fyra HAE-anfall i månaden.

1.2 Hereditärt Angioödem

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens ovanliga diagnoser - Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem [1].

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. 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.

Vanligen utvecklas svullnaden inom loppet av några timmar och varar två till fem dagar om de inte behandlas. Vanligtvis kommer symtomen med några veckors eller månaders intervall, men det finns personer som bara har enstaka anfall. Tiden mellan anfallen är patienten helt besvärsfri. 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].

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].

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. Bildandet av bradykinin i kroppen regleras av enzymet kallikrein vars aktivitet i sin tur regleras av ämnet C1-estarasinhibitor (C1-INH). Brist på-, eller nedsatt funktion av- C1-INH leder till en överproduktion av enzymet kallikrein, vilket i sin tur driver på bildandet av bradykinin [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 human monoklonal antikropp som hämmar plasmakallikreins aktivitet 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.

1.4 Behandling och svårighetsgrad

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

För närvarande finns ingen botande behandling för sjukdomen, men det finns goda möjligheter att lindra och förebygga anfällen antingen genom korttidsprofylax eller genom rutinmässig anfallsprevention.

Akut behandling

Koncentrat av C1-INH kan ges som intravenös injektion. Det finns idag två plasmaderiverade C1-INH koncentrat; Berinert och Cinryze. Det finns även ett koncentrat av rekombinant (genteknologiskt framställt) C1-INH, Ruconest. Ju tidigare koncentratet av C1-INH kan ges desto bättre blir effekten och därför rekommenderas att personer med hereditärt 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. Firazyr (ikatibant) 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].

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 utlösa angioödemfall. 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 [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. Enligt riktlinjerna 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 rekommenderas som första linjens behandling.
- Androgener rekommenderas i andra linjen. Dock bör dessa betraktas kritiskt mot bakgrund av deras negativa androgena och anabola effekter, risk för läkemedelsinteraktioner och kontraindikationer.
- Antifibrinolytika, såsom tranexamsyra, rekommenderas inte för rutinmässig preventionsbehandling då effektdata saknas till stor del. De används främst när C1-INH-koncentrat inte är tillgängligt och androgener är kontraindicerade [4].

1.4.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att ingen rutinmässig prevention är det mest relevanta jämförelsealternativet till rutinmässig prevention med Takhzyro vid HAE. Detta byggs 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, liksom företaget, att det mest relevanta jämförelsealternativet till rutinmässig preventionsbehandling av HAE-anfall med Takhzyro är ingen rutinmässig preventiv behandling och endast akut behandling i samband med anfall.

1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

HAE är en livslång sjukdom. För närvarande finns ingen behandling som botar tillståndet. De läkemedel som används kan förebygga och lindra anfällen. Svårighetsgraden är individuellt varierande för patientgruppen inom hela Takhzyros godkända indikation. Företaget har i sin ansökan analyserat en patientgrupp med minst fyra HAE-anfall i månaden, vilket indikerar en svår sjukdomsbild. Frekventa anfall har ofta en stor påverkan på individens upplevda livskvalitet, normala skolgång och arbetsförmåga. Effekten av anfallskuperande läkemedel idag anses inte tillgodose behovet hos patienter med många frekventa anfall.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för den analyserade patientgruppen med många frekventa HAE-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	<p>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.</p> <p>Patienterna som behandlades med lanadelumab upplevde en signifikant förbättring av livskvaliteten uppmätt med det sjukdomsspecifika måttet.</p>
HELP-04 [6] Pågående	Fas III, öppen, förlängningsstudie	<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-, placebokontrollerad fas III-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av subkutant administrerad lanadelumab som förebyggande behandling av HAE-anfall.

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 fyra veckor långa 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)

Utvalda baslinjeegenskaper i HELP-3-studien presenteras i tabell 2.

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.

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. Livskvaliteten utvärderades med det sjukdomsspecifika måttet; Angioedema Quality of Life Questionnaire.

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. Utvalda baslinjekaraktäristika i HELP-03-studien

Karaktäristika	Lanadelumab 150 mg var fjärde vecka n=29	Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka n=29	Lanadelumab 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)
Medelantal anfall under run in perioden (SD)	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Antal kvinnor (%)	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
BMI - Medelvärde	26,9	28,1	31,0	27,5
Profylax senaste 3 mån				
C1-INH	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Oral behandling ^a	2 (7,19)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Kombination ^b	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
Ingen profylax	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)

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

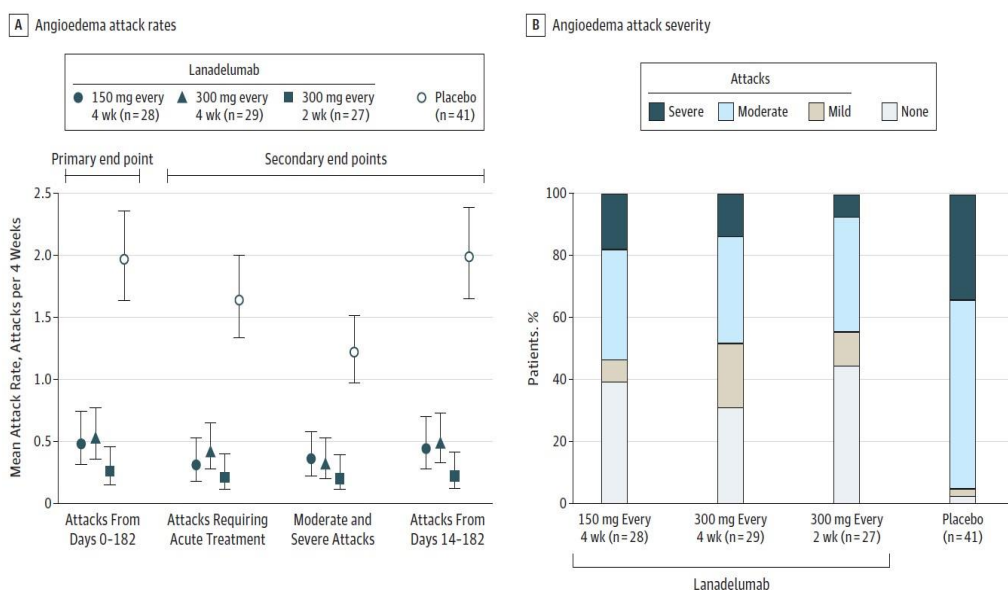
Sänkning av anfallsfrekvensen per månad var statistiskt signifikant till förmån för lanadelumab och medelvärdet av skillnaden mellan de grupperna som fick lanadelumab och placebo presenteras i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Resultat HELP-03-studien

	Lanadelumab 150 mg var fjärde vecka	Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka	Lanadelumab 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 vs placebo (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 vs 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 vs placebo)	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 vs 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 vs 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 vs 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 vs 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.

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; 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), se Figur 1 B.



Figur 1. a) Resultat primärt och sekundära effektmått HELP-03 b) anfallens svårighetsgrad [5]

I alla behandlingsgrupper som fick lanadelumab sågs en förbättring uppmätt med frågeformuläret för AE-QoL (livskvalitet vid angioödem) totalt sett och per domän² jämfört med placebogrupperna. En minskning med sex poäng anses vara en kliniskt meningsfull förbättring. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt meningsfull förbättring av AE-QoL var 65 procent, 63 procent och 81 procent i Takhzyrogrupperna 150 mg var 4:e vecka, 300 mg var 4:e vecka och 300 mg varannan vecka, jämfört med 37 procent i placebogrupperna. Skillnaden mellan alla Takhzyro-armor och placebogrupperna var statistiskt signifikant [7].

Post Hoc analys³

I en post Hoc analys studerades effekten av lanadelumab under steady state⁴ perioden (behandlingsdag 70–182), se tabell 4. Ungefär 77 procent i gruppen som fick 300 mg lanadelumab varannan vecka var anfallsfria under denna period, vilket kan jämföras med ungefär 45 procent i gruppen som fick 300 mg lanadelumab var fjärde vecka.

Tabell 4. Resultat post hoc-analys HELP-03

	Lanadelumab 150 mg var fjärde vecka	Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka	Lanadelumab 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 vs placebo (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 vs 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 Funktion, trötthet/humör, rädsla/skam och nutrition

³ Post Hoc analys = analys, vars syfte specificerats efter datainsamling.

⁴ 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. I HELP-04 krävdes det att patienterna skulle ha haft ett 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.

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. Ungefär 50 procent av patienterna var anfallsfria under behandlingsperioden fram till insamlingen till interimanalysen. En förbättring av livskvaliteten uppmätt med det sjukdomsspecifika måttet observerades för alla inkluderade patienter.

Subgruppsanalys

HELP-03-studien inkluderade hela patientgruppen som omfattas av Takhzyros godkända indikation. Företagets subventionsansökan avser dock patienter med minst fyra HAE-anfall i månaden. Med anledning av detta har företaget inkommit med effektdata för denna subpopulation av patienter i HELP-03-studien.

Subgruppen patienter med minst fyra HAE-attacker vid baslinjen bestod av totalt 45 patienter i HELP-03-studien. Resultatet av subgruppsanalys för perioden dag 0-182 presenteras i Tabell 5.

Tabell 5. Resultat (dag 0-182) HELP-03-studien för patienter med minst 4 HAE-anfall under run in

	Lanadelumab 300 mg var fjärde vecka n=12	Lanadelumab 300 mg varannan vecka n=7	Placebo n=18
Medelantal anfall under run in (SD) Medianantal anfall under run in	[----]	[----]	[----]
Medelantal anfall per månad (SD) Mediananfall per månad	[----]	[----]	[----]
Individer med måttligt svåra anfall (%)	[----]	[----]	[----]
Individer med svåra anfall (%)	[----]	[----]	[----]
Totala antalet anfall	[----]	[----]	[----]
Anfall som krävde akut behandling (%)	[----]	[----]	[----]
Antal individer med minst ett anfall som krävde akut behandling	[----]	[----]	[----]
Stabilt anfallsfria dag 70-182 (%)	[----]	[----]	[----]

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 bedömer att nyttan av lanadelumab som förebyggande behandling vid HAE är väl dokumenterad [6].

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

Subgruppsanalys av effektdata hos patienter med minst fyra HAE-anfall vid baslinjen indikerar samstämmigt resultat med hela den analyserade patientpopulationen. [-] procent av patienter behandlade med lanadelumab 300 mg varannan vecka i denna subgrupp var stabilt anfallsfria under studiens steady state period.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att rutinmässig prevention med lanadelumab resulterar i en statistiskt signifikant och kliniskt relevant reduktion av anfallsfrekvensen vid HAE. Subgruppsanalys hos patienter med minst fyra HAE-anfall visar resultat som ligger i linje med hela den studerade patientpopulationen.

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. Företaget har inkommit med en indirekt effektjämförelse av lanadelumab och Cinryze som anfallsförebyggande behandling 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 [-]-[-] procent jämfört mot placebo och [-]-[-] procent jämfört med Cinryze.

2 Hälsoekonomi

Ansökan omfattar patienter som har minst fyra HAE-anfall i månaden. Företaget anger att dessa patienter har en svår sjukdomsbild och således en hög användning av anfallskuperande läkemedel (Cinryze, Berinert och Firazyf).

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse som jämför preventiv behandling med Takhzyro mot ingen preventiv behandling (endast akut behandling av HAE-anfall). Analysen jämför de totala kostnaderna mellan patienter som behandlas med Takhzyro och patienter utan preventiv behandling månadsvis över två års tid. Analysen baseras på tidigare ansökan för Takhzyro (dnr 1791/2020, dnr 1087/2019). Företaget anser att preventiv behandling med Takhzyro resulterar i kostnadsbesparingar för samhället genom att minska antalet HAE-anfall och således kostnader som förknippas med att behandla dessa anfall.

Takhzyro administreras som en subkutan injektion. Ansökt pris är 121 037 kronor och tillhandahålls med styrkan 300 mg antingen i en förfylldspruta eller som lösning i en injektionsflaska. Den rekommenderade dosen är 300 mg varannan vecka, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per 28 dagar på 242 075 kronor till ansökt AUP. Enligt produktresumén kan en utglesning av dosen till 300 mg var fjärde vecka övervägas om patienten är stabilt anfallsfri. Detta motsvarar en kostnad på 121 037 kronor per månad. I företagets analys halveras läkemedelskostnaderna med Takhzyro för andelen patienter (77 procent) som antas halvera doseringsintervallet efter sex månader.

2.1 Företagets kostnadsjämförelse

Det finns tre centrala delar i företagets analys som påverkar skillnaden i de totala kostnaderna mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling:

- Antalet HAE-anfall som över tid inträffar varje månad för patienter med Takhzyro och patienter utan preventiv behandling.
- Andelen patienter som antas halvera doseringsintervallet med Takhzyro efter sex månader.
- Kostnader som förknippas med ett HAE-anfall.

2.1.1 Anfallsfrekvens

Företaget använder data på anfallsfrekvens från HELP-03 för att uppskatta antalet anfall som inträffar över tid för patienter med Takhzyro och utan preventiv behandling. I företagets grundscenariot används medianvärdet av antalet anfall per månad för hela studieperioden (upp till sex månader). Företaget motiverar valet av att använda medianvärden med att studiematerialet för antalet patienter med minst fyra anfall i månaden omfattar ett fåtal patienter med ojämnt fördelad anfallsfrekvens.

I analysen börjar alla patienter att behandlas med 300 mg Takhzyro varannan vecka upp till sex månader. Anfallsfrekvensen för denna tidsperiod antas vara detsamma som uppmättes i HELP-03, det vill säga [---] anfall per månad. Efter sex månader antar företaget att 77 procent av patienterna kan halvera doseringsintervallet från varannan vecka till var fjärde vecka. Antagandet baseras på HELP-03 studien där totalt 77 procent av alla patienter inom ITT-populationen som doserades med 300 mg varannan vecka uppnådde stabil anfallsfrihet mellan dag 70 och dag 182. För dessa patienter justeras anfallsfrekvensen till [---] per månad och hålls därefter oförändrad över hela tidshorisonten. I HELP-03 studien var medianvärdet av anfallsfrekvensen [---] per månad för de patienter som behandlades med 300 mg Takhzyro en gång var fjärde vecka. För resterande andel patienter (23 procent) används anfallsfrekvensen på [---] över hela tidshorisonten.

Företaget antar att anfallsfrekvensen för patienter utan preventiv behandling är detsamma som patienterna i HELP-03 som fick placebo, det vill säga [---] anfall per månad. Företaget antar att denna anfallsfrekvens är oförändrad över hela tidshorisonten.

TLV:s diskussion

Post-hoc analysen för patienter med minst fyra anfall i månaden visar på en tydlig reduktion i anfallsfrekvens med Takhzyro. Studieunderlaget som omfattas av ett fåtal patienter med en ojämnt fördelad anfallsfrekvens bidrar med osäkerheter i storleken på den relativa effekten. TLV konstaterar att om medelvärdet på anfallsfrekvensen var fjärde vecka i stället används är skillnaden i antalet anfall mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling något större.

2.1.2 Motivering till dosminskning med Takhzyro efter sex månader

En utglesning av doseringsintervallet med Takhzyro har inte studerats i HELP-03. Företaget motiverar antagandet att majoriteten av patienterna kommer att halvera doseringsintervallet efter sex månader med att:

- I produktresumén anges det att en dosminskning med Takhzyro kan övervägas för patienter som uppnår en stabil anfallsfrihet. Företaget menar på att det talar för att förskrivare kommer att pröva att glesa ut doseringsintervallet. För att bekräfta detta har företaget skickat in fallbeskrivningar från tillfrågade svenska läkare med erfarenhet av att behandla ett fåtal patienter med Takhzyro. Enligt dessa fallbeskrivningar har patienter prövat och lyckats med att glesa ut doseringstillfällena med Takhzyro. Utglesningen har genomförts vid olika tidpunkter för att anpassas till patientens individuella behov och svårighetsgrad.
- I subgruppen av patienter som har minst fyra anfall i månaden var cirka [---] procent av patienterna som doserades med Takhzyro varannan vecka stabilt anfallsfria mellan dag 0 och 182. Företaget menar på att detta indikerar att en stabil anfallsfrihet kan uppnås även för patienter med många frekventa anfall och en svår sjukdomsbild.

TLV har tillfört ärendet en tidigare klinisk nyttovärdering från tidigare Takhzyroärenden (dnr: 1087/2019). De tillfrågade regionerna bekräftade att en utglesning av doseringsintervallet med Takhzyro kan komma att prövas om besvärsfrihet uppnås.

Enligt TLV:s tidigare anlitade expert är det omöjligt att förutse vad praxis kan komma att bli, men att det inte 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 diskussion

Det är osäkert hur utglesningen av doseringsintervallet med Takhzyro kommer att ske i svensk klinisk praxis. Baserat på företagets motiveringar och tidigare klinisk nyttovärdering anser TLV att det är rimligt att majoriteten av patienterna inom den utvärderade subgruppen kommer att pröva att glesa ut doseringsintervallet.

I uppskattningen av andelen patienter som blir stabilt anfallsfria anser TLV det som rimligt att även beakta patienterna i HELP-03 som behandlades med Takhzyro var fjärde vecka. För dessa patienter var det totalt 45 procent av patienterna inom ITT-populationen som uppnådde stabil anfallsfrihet mellan dag 70 och dag 182. Ett genomsnitt för de patienter som doserades varannan vecka och var fjärde vecka uppgår till cirka 61 procent för ITT-populationen. Motsvarande andel för den aktuella subgruppen var cirka [---] procent, se avsnitt 1,5.

TLV anser det som rimligt att snarare utgå från att 61 procent av patienterna efter sex månader kommer att halvera doseringsintervallet och att samtidigt redovisa känslighetsanalyser där andelen varierar. Antagandet användes även när *National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE)* utvärderade Takhzyro år 2019.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det som rimligt att majoriteten av patienterna kommer uppnå stabil anfallsfrihet och glesa ut doseringsintervallet med Takhzyro. Antagandet kring den exakta andelen är däremot osäkert och resultatet i TLV:s analyser bör därför tolkas med försiktighet.

2.1.3 Kostnader som förknippas med HAE-anfall

Läkemedelskostnader

I följande avsnitt redovisas en sammanställning av dosering och priser för Berinert, Cinryze och Firazyr samt företagets antaganden gällande läkemedelskostnader för behandling av akuta HAE-anfall.

Företaget använder data från HELP-03 på subgruppen för att uppskatta andel patienter som använder respektive läkemedel, Tabell 5.

Tabell 5. 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	
Cinryze	[---]	[---]	[---]
Berinert	[---]	[---]	[---]
Firazyr	[---]	[---]	[---]

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

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.

För andelen patienter som använder Cinryze för att behandla ett anfall antar företaget att 2 000 IE används. Företaget motiverar antagandet med att patienter med många frekventa anfall har en svår sjukdomsbild som för de flesta kräver full dosering. Som stöd för detta antagande har företaget skickat in ett registerutdrag från Socialstyrelsen från år 2019 som visar på att patienter med frekventa HAE-anfall har en omfattande användning av C1-inhibitorer.

Berinert

Berinert ges som intravenös injektion och tillhandahålls i en vial med 500 IE som kostar cirka 6 875 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 20 532 kronor givet att resterande mängd läkemedel kasseras.

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 (företagets egna uppgifter).

Firazyr

Firazyr ges som en subkutan injektion och tillhandahålls i en spruta som innehåller 30 mg. 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.

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 anfällen kräver två sprutor Firazyr. Detta motsvarar en kostnad på 25 023 kronor.

En sammanställning av dosering och läkemedelskostnader vid akut behandling redovisas i Tabell 6.

Tabell 6. Sammanställning av dosering och läkemedelskostnad för Takhzyro, Cinryze, Berinert och Firazyr

Läkemedel	Akut behandling vid ett anfall		
	Dosering	Kostnad per anfall (SEK)	
Cinryze	1 000 IE	16 439 kr	
	2 000 IE	32 878 kr	
Berinert	20 IE per kilo kroppsvikt	< 75 kg	20 532 kr
		75-100 kg	27 406 kr
Firazyr 30 mg	1 förpackning	18 814 kr	
	1,33 förpackningar	25 219 kr	
	2 förpackningar	37 628 kr	
	3 förpackningar	56 442 kr	

Anfallskuperande läkemedel tas vid första tecken på ett pågående anfall. Det är inte ovanligt att patienter kan få både Firazyr och C1-inhibitorer utskrivna på recept för att använda dessa sekventiellt vid svårbehandlade anfall.

Företaget har inte inkluderat administreringskostnader för Berinert och Cinryze trots att dessa läkemedel har en intravenös administreringsprofil. Företaget menar på att det är ett konservativt antagande. Utifrån ett fåtal fallbeskrivningar från svenska läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Takhzyro har enstaka patienter, innan de påbörjat behandling med Takhzyro, varit beroende av avancerad sjukvård i hemmet (ASIH) för att få C1-inhibitorerna administrerade. Företaget uppskattar att kostnaden för ASIH för dessa patienter är mellan cirka 180 000 och 280 000 kronor per år. Denna kostnad har inte inkluderats i kostnadsjämförelsen. Efter påbörjad behandling med Takhzyro har dessa patienter i princip kunnat klara sig utan ASIH-hjälp, enligt läkarnas fallbeskrivningar.

TLV:s diskussion:

TLV bedömer att det är svårt för en patient att i förväg avgöra svårighetsgraden av ett kommande anfall och att patienter med många frekventa anfall har oftare även svårare anfall.

Data från olika litterära källor indikerar att den genomsnittliga patientvikten i Sverige är över 75 kilo. Det talar för att en dosering med 2 000 IE Berinert är rimlig att utgå ifrån.

Både Cinryze och Firazyr har ett flexibelt doseringsintervall med möjlighet till upptrappning av doseringen vid uteblivet kliniskt svar på initial dosering. Mot bakgrund av att ansökan omfattar patienter med många frekventa anfall, vilka bedöms ha en svår sjukdomsbild, är det rimligt att anta att patienter inte använder den lägsta rekommenderade dosen som anges i produktresumén för Cinryze och Firazyr. TLV anser det som rimligt att utgå från företagets antaganden gällande dosering med Cinryze och Firazyr vid ett anfall och varierar samtidigt antagandena om dosering i känslighetsanalyser.

Det är rimligt att anta att vissa patienter med tiden kan lära sig att administrera Berinert och Cinryze i hemmet. Patienter med många frekventa anfall har en port-a-cath (fast, inopererad intravenös infart på bröstet) och behov av att få hjälp av sjukvården att administrera C1-inhibitor-koncentrat. Mot bakgrund av detta är det rimligt att anta att det sannolikt finns administreringskostnader för patienter med minst fyra anfall i månaden som inte är inkluderade i företagets analys.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden gällande användning av anfallskuperande läkemedel är rimliga. TLV bedömer samtidigt att det är ett konservativt antagande att inte inkludera några administreringskostnader för Cinryze och Berinert.

Vårdrelaterade kostnader i samband med ett akut anfall

I båda behandlingsarmarna har företaget uppskattat kostnader för sjukhusinläggning och läkarbesök på akutmottagning 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 7.

Tabell 7. 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 8 redovisas vårdkostnader i relation till svårighetsgraden av ett anfall. Andelen av anfällen som kräver åtgärder baseras på antaganden som användes i tidigare utredning av Cinryze (3524/2013). I tidigare ärende för Cinryze baserades antagandena på utlåtanden från svenska kliniska experter. Enhetskostnaderna är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista år 2021. Den största kostnadsposten förknippas med kostnaden för sjukhusinläggning på cirka 52 000 kronor. Den faktiska kostnaden i analysen är lägre eftersom endast [---] procent av alla svåra anfall antas resultera i sjukhusinläggning och mellan [---] och [---] procent av anfällen bedömdes vara svåra.

Tabell 8. Vårdkostnader i jämförelsen mellan Takhzyro och ingen preventiv behandling

Svårighetsgrad av anfall	Typ av resursanvändning	Andel anfall som kräver åtgärden	Enhetskostnad
Måttlig	Läkarbesök akutmottagning ¹	75 %	4 053 kr
	Läkarbesök öppenvård	25 %	1 641 kr
Svår	Sjukhusinläggning ²	20 %	51 820 kr
	Läkarbesök akutmottagning ¹	75 %	4 053 kr
	Läkarbesök öppenvård	25 %	1 641 kr
	Konsultering med kirurg ³	25 %	4 053 kr
	Skanning av buk ⁴	10 %	2 090 kr

¹ Kod: BLÅK10. ² kostnaden för sjukhusinläggning har beräknats genom ett medelvärde av kostnadsposter för immunologiska och allergiska reaktioner (DRG koder: U30C, U30E, R09A, R09C, R09E). ³ Antas vara samma kostnadspost som akutvård. ⁴kod: 83981.

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

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 använder anfallsfrekvensen för subgruppen av patienter med minst fyra anfall i månaden från HELP-03, för att med hjälp av studien av Nordenfelt et al. uppskatta hur många dagar som en patient är frånvarande från arbetet på grund av ett anfall.

Företaget har därefter uppskattat att en förlorad arbetsdag är förknippad med en kostnad för samhället på cirka 2 860 kronor, se Tabell 9.

Tabell 9. 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

Övrig nytta som inte inkluderas i analysen

Företaget anger att det finns livskvalitetsvinster för patienter som kan reducera anfallsfrekvensen med Takhzyro och hänvisar till HELP-03. I studien användes ett sjukdomsspecifikt livskvalitetsinstrument (Angioedema quality of life questionnaire, AE-QoL). I ITT-populationen uppnådde totalt cirka 63 procent av patienterna som behandlades med Takhzyro var fjärde vecka en betydelsefull förbättring i livskvalitet ($p = 0,07$ mot placebo). Motsvarande andel var cirka 81 procent för patienter som behandlades med Takhzyro varannan vecka (signifikant i jämförelse med placebo). Företaget hänvisar även till annan litteratur på området som anger att patienter med HAE ofta upplever symtom av ångest och depression under och i mellan perioder av HAE-anfall.

Företaget anger vidare att det sannolikt finns livskvalitetsvinster för patienter att använda en subkutan behandling som Takhzyro i stället för att administrera C1-INH intravenöst.

TLV:s diskussion

Det är osäkert hur omfattande resursutnyttjandet är för patienter med minst fyra anfall i månaden. Detta eftersom det saknas svenska data på andelen anfall som förknippas med vårdkostnader på grund av sjukhusinläggning eller läkarbesök.

TLV konstaterar att definitionen av moderata och svåra HAE-anfall varierar inom litteraturen samt inom kliniska studier på området. Svåra anfall kan dock anses vara påtagligt invaliderande om de inträffar i buken, huvud-halsområdet eller luftvägarna. Mot bakgrund av de material som tillförts ärendet, tidigare klinisk nyttovärdering samt utlåtanden från tidigare anlita expert är det rimligt att anta att en betydande andel av svåra anfall kan resultera i akutvård eller sjukhusinläggning. TLV har i tidigare ärende för Takhzyro (dnr 1791/2020) utgått från företagets antaganden gällande resursutnyttjandet mot bakgrund av att det använts i tidigare ärende för Cinryze (dnr 3524/2013).

Mot bakgrund av tidigare klinisk nyttovärdering i ärende 1087/2019 är det rimligt att anta att majoriteten av patienter som har minst fyra anfall i månaden idag står på förebyggande behandling med C1-inhibitorer eller attenuerade androgener. Den förebyggande behandlingen som ges förhindrar sannolikt vårdkostnader vilket ytterligare försvårar uppskattningen av det faktiska resursutnyttjandet för dessa patienter. TLV utgår, i enlighet med tidigare ärende för Takhzyro, från företagets antaganden gällande resursutnyttjande och tillför en känslighetsanalys där ett något mer konservativt antagande gällande resursutnyttjandet redovisas.

Enligt TLV:s nuvarande praxis redovisas indirekta kostnader i endast känslighetsanalyser.

Det är troligt att det finns livskvalitetsvinster med att reducera anfallsfrekvensen med en förebyggande behandling som Takhzyro.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resursutnyttjandet som förknippas med HAE-anfall är osäkert. TLV konstaterar samtidigt att vårdkostnaderna utgör en mindre andel av de totala kostnaderna i analysen.

3 Resultat

Trepartsöverläggningar har genomförts mellan TLV, företaget och regionerna, vilket har resulterat i en sidoöverenskommelse. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Takhzyro till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario, med hänsyn till sidoöverenskommelsen, är Takhzyro kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling efter cirka tre år.

Företagets grundscenario redovisas inte mot bakgrund av att det är i princip detsamma som TLV:s grundscenario, enda skillnaden är att TLV antar att 61 procent av patienterna kan halvera doseringsintervallet med Takhzyro efter sex månader (företaget antar 77 procent).

3.1 TLV:s analyser

I TLV:s analyser redovisas ett grundscenario som tar hänsyn till sidoöverenskommelsen. TLV:s grundscenario skiljer sig mot företagets grundscenario genom att en lägre andel (61 procent) antas halvera doseringsintervallet med Takhzyro efter sex månader.

I TLV:s grundscenario är Takhzyro förknippad med ökade kostnader på cirka 210 000 kronor de första sex månaderna. När dosutglesning sker efter sex månader är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 81 000 kronor varje efterföljande år. I TLV:s grundscenario tar det cirka tre år innan kostnadsbesparingarna resulterar i att Takhzyro är kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling.

Tabell 10. TLV:s grundscenario med hänsyn till sidoöverenskommelse

	Totala kostnader		
	< 6 månader	6 månader < 1 år	Varje efterföljande år
Takhzyro	[---]	[---]	[---]
Ingen preventiv behandling	[---]	[---]	[---]
Skillnad	209 735 kr	-40 595 kr	-81 191 kr

* Cirka [---]kronor av de totala kostnaderna för ingen preventiv behandling utgörs av vårdkostnader, motsvarande [---] procent.

TLV har genomfört ett antal känslighetsanalyser för att visa hur resultatet påverkas när enskilda antaganden varieras, Tabell 11.

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn till sidoöverenskommelse

Antaganden	Variation		Skillnader i totala kostnader		Antal år innan Kostnadsneutralitet uppnås (cirka)
			År 1	Varje efterföljande år	
Grundscenario			169 140 kr	-81 191 kr	3 år
Andel som kan dosjustera med Takhzyro efter sex månader (61 %)	- 10 procentenheter	51 %	210 178 kr	885 kr	Aldrig kostnadsneutral
	+ 10 procentenheter	71 %	128 102 kr	-163 266 kr	2 år
Anfallsfrekvensen var fjärde vecka baseras på medianvärden	Anfallsfrekvensen baseras på medelvärden		151 481 kr	-116 720 kr	2,5

2000 IE Berinert vid ett anfall (patientens vikt 75-100 kg)	1 500 IE Berinert vid ett anfall (<75 kg)	286 292 kr	36 350 kr	Aldrig kostnadsneutral
2 000 IE Cinryze vid ett anfall	1 500 IE Cinryze vid ett anfall	230 904 kr	-19 659 kr	13 år
I genomsnitt 1,33 st Firazyr vid ett anfall	1 st	260 086 kr	2 077 kr	Aldrig kostnadsneutral
	2 st	-12 752 kr	-247 727 kr	0,5 år
	3 st	-285 591 kr	-497 531 kr	Alltid kostnadsbesparande
Exklusive indirekta kostnader	Inklusive indirekta kostnader	169 140 kr	-129 360 kr	2,5 år
Vårdkostnader i enlighet med företags grundscenari	25 procentenheter färre i andel akutvårdsbesök för måttliga anfall	191 033 kr	-60 126 kr	4 år
	50 procentenheter färre i andel akutvårdsbesök för måttliga anfall	212 927 kr	-39 061 kr	6,5 år

Antagandet om andelen patienter som kan dosjustera med Takhzyro efter sex månader är osäkert och känslighetsanalyserna visar att när antagandet varierar inom ett närliggande intervall kan Takhzyro vara antingen mer kostnadsbesparande jämfört med grundscenariot eller aldrig vara kostnadsbesparande. I känslighetsanalysen när 51 procent halverar doseringsintervallet efter sex månader resulterar behandling med Takhzyro i ökade kostnader om cirka 210 000 kronor det första halvåret som inte kan reduceras över tid (ökade kostnader om cirka 881 kronor varje efterföljande år). TLV anser däremot att en andel på 61 procent är mest troligt, eftersom det även återspeglar andelen patienter som var stabilt anfallsfria i HELP-03 som behandlades med Takhzyro var fjärde vecka från baslinjen.

TLV:s känslighetsanalyser visar att mängden anfallskuperande läkemedel som antas användas för ett anfall har stor påverkan på resultatet. Till exempel, när enbart 1 500 IE Berinert eller en förpackning Firazyr används är Takhzyro aldrig kostnadsbesparande. Detta eftersom de totala kostnaderna i jämförelsearmen minskar vid varje enskilt anfall. Enligt data från läkemedelsregistret från Socialstyrelsen används Berinert i en högre utsträckning än Cinryze i Sverige. TLV bedömer att det finns stöd för att majoriteten av patienterna använder 2 000 IE Berinert mot bakgrund av att den genomsnittliga kroppsvikten i HELP-03 var över 80 kilo och även på samma nivå i en registerstudie i Danmark för patienter med HAE. Det är inte heller troligt att alla patienter endast använder en förpackning Firazyr. Detta eftersom patienter i förväg inte kan avgöra allvarlighetsgraden av ett anfall och dessa patienter drabbas av fler svårare anfall jämfört med de som har mindre frekventa anfall.

När vårdkostnaderna som förknippas med ett anfall minskar tar det flera år innan Takhzyro uppnår kostnadsneutralitet. Andelen patienter som kräver sjukhusvård i TLV:s grundscenari kan vara något överskattad, eftersom en andel av de anfall som inte är svåra kan behandlas med anfallskuperande läkemedel i hemmet genom att patienten själv lär sig att administrera den intravenösa behandlingen. Det är däremot problematiskt att uppskatta resursutnyttjandet för patienter med minst fyra anfall i månaden eftersom majoriteten av dessa sannolikt i dag använder anfallskuperande läkemedel i förebyggande syfte. Vidare finns det administreringskostnader av C1-inhibitorer och kostnader för sjukvård i hemmet för en andel av patienterna som inte har inkluderats i analysen.

3.2 Osäkert i resultaten

Det finns osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen som i huvudsak beror på antagandet om andelen patienter som kan glesa ut dosen med Takhzyro efter sex månader. TLV:s känslighetsanalyser visar även på att resultatet är mycket känsligt för enskilda variationer i mängd anfallskuperande läkemedel och vårdkostnader som förknippas med ett anfall.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) för hälsoekonomiska utvärderingar ska tidshorisonten för analysen täcka den period då de huvudsakliga hälsoeffekterna och kostnaderna uppstår. Om Takhzyro i vissa scenarier tar många år för att uppnå kostnadsneutralitet, skulle det i en konventionell kostnadsnyttoanalys som tar hänsyn till hälsorelaterad livskvalitet ändå betraktas som rimligt. Samtidigt anser TLV att det i detta fall inte bör ta allt för många år innan Takhzyro uppnår kostnadsneutralitet mot bakgrund av osäkerheterna i analysen.

3.3 Budgetpåverkan

Baserat på företagets tillfrågade experter finns det idag ungefär mellan 180 till 200 personer i Sverige med hereditärt angioödem. Företaget uppskattar att det finns cirka [---] patienter i Sverige idag som har minst fyra HAE-anfall i månaden. Företaget har inte skickat in prognostiserad försäljning.

TLV:s diskussion

TLV analyser återspeglar nyttan med Takhzyro endast för patienter som har minst fyra anfall i månaden. För att säkerställa att subventionsbegränsningen efterlevs avser TLV följa upp användningen av Takhzyro i svensk klinisk praxis.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Takhzyro är ingen preventiv behandling och endast akutbehandling i samband med ett anfall. I TLV:s grundscenariot, med hänsyn tagen till sidöverenskommelsen, är Takhzyro kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling efter cirka tre år. Efter cirka tre år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 81 000 kronor efterföljande år. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro är rimlig.

När sidöverenskommelsen beaktas minskar kostnaden för användningen av Takhzyro till en nivå som kan motsvara och även understiga dagens användning av förebyggande behandling med C1-inhibitorer som sker utanför subventionsbegränsningen. TLV bedömer det som rimligt att denna användning av C1-inhibitorer som idag sker i förebyggande syfte sannolikt kommer att ersättas med Takhzyro om det skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Detta eftersom Takhzyro har en subkutan administreringsprofil i stället för intravenös, ett glesare doseringsintervall och en bättre klinisk dokumentation som förebyggande behandling.

Att undvika majoriteten av HAE-anfallen som idag inträffar för denna patientgrupp skulle sannolikt resultera i livskvalitetsvinster. Det finns även ett stort värde i att undvika regelbundna intravenösa administreringar av C1-inhibitorer.

Förslaget till beslut gäller under två viktiga förutsättningar; att endast patienter med minst fyra anfall i månaden behandlas med Takhzyro och att majoriteten av patienterna kommer att halvera doseringsintervallet efter sex månader. För att säkerställa att kostnaden för användning av Takhzyro är rimlig i svensk klinisk praxis avser därför TLV följa upp förskrivningen.

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.

Motsvarande HTA-myndighet i Kanada (CADTH) har år 2019 rekommenderat att Takhzyro ska subventioneras utifrån ett flertal kriterier bland annat:

- Subventionen gäller endast för patienter som har minst tre anfall i månaden.
- Tydliga uppföljningskriterier på patienterna.
- En rabatt på läkemedelskostnaderna.

HTA-myndigheten i Skottland (SMC) har år 2019 rekommenderat en begränsad subvention för Takhzyro endast för patienter som annars skulle ha behandlats med C1-inhibitorer.

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.

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

5.3.1. Cinryze (dnr 3524/2013)

I maj 2014 beviljade TLV begränsad subvention för Cinryze, intravenös injektion. Cinryze kan användas både för akut behandling av angioödemattacker, rutinmässig prevention samt för prevention av attacker före ingrepp.

TLV bedömde att Berinert var det mest relevanta jämförelsealternativet till Cinryze vid **akut behandling** av angioödemattacker. TLV bedömde att akut behandling med Cinryze vid svåra anfall föreföll ge liknande klinisk nytta jämfört med Berinert. Vid en kostnadsjämförelse med utgångspunkt i SPC, korrigerat för behov av ytterligare doser enligt de kliniska studierna, bedömdes den genomsnittliga behandlingskosten med Cinryze vara likartad den genomsnittliga behandlingskosten för Berinert. TLV bedömde att det fanns en risk att Cinryze i vissa fall skulle komma att användas vid behandling av mindre svåra anfall. Eftersom företaget inte hade visat att kostnaderna för denna typ av användning var rimliga begränsades subventionen, i likhet med Berinert, till akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem.

Effekten av **rutinmässig förebyggande behandling** med Cinryze hade studerats i en placebokontrollerad studie med cross-overdesign, där 22 patienter inkluderades. Studien visade att rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze resulterade i en reduktion av antalet HAE-anfall jämfört med placebo. Patienterna fick klassificera sina symtom på en integertalskala där värdena motsvarade inga, milda, moderata respektive svåra symtom. Med differensen som utgångspunkt hade företaget skattat hur mycket ett svårt anfall mildrades om en patient stod på rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze. Företaget menade att rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze var kostnadseffektiv för patienter som hade åtminstone fem svåra anfall per månad. Företaget utgick från att den minskade risken för anfall uppmätt för genomsnittet av patienter i den kliniska studien även gällde för patienter som drabbas av frekventa, svåra anfall.

Det underlag som låg till grund för flera viktiga antaganden i den hälsoekonomiska modellen bedömdes av TLV som bristfälligt. Ett centralt antagande i beräkningen var att i princip samtliga anfall gick från att vara svåra till måttliga när preventionsbehandling med Cinryze

påbörjades, något som TLV ansåg inte vara tillräckligt väl underbyggt. Ansökan byggde även på att det var möjligt att identifiera en subgrupp av patienter som fick åtminstone fem svåra anfall varje månad. TLV bedömde att det inte ansågs vara visat att Cinryze var ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av HAE.

5.3.2. Takhzyro (dnr 1791/2020)

I november 2020 avtog TLV företagsansökan om att Takhzyro, injektionsvätska, skulle ingå i förmånerna. Subventionsansökan omfattade de patienter som hade hög användning av C1-inhibitorer, vilket indikerade en anfallsfrekvens på minst 1,4 per vecka. Svårighetsgraden för denna patientgrupp bedömdes vara hög. Mot bakgrund av att det inte ingick några läkemedel för rutinmässig prevention av HAE-anfall i läkemedelsförmånerna bedömde TLV, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ var ingen preventiv behandling och endast behandling av akuta anfall.

TLV bedömde att preventiv behandling med Takhzyro ledde till en meningsfull reduktion av medelantalet HAE-anfall per månad jämfört med endast akut behandling. Skattningen av den verkliga behandlingseffekten av Takhzyro i patientgruppen var dock förenad med stora osäkerheter, då den aktuella subgruppen inte var fördefinierad när studien planerades samt att dataunderlaget härrörde från ett fåtal behandlade individer.

Företagets antaganden i den kostnadsjämförelse som låg till grund för ansökan bedömdes vara förknippade med mycket höga osäkerheter. Den primära osäkerheten rörde antagandet kring hur stor andel patienter som kunde glesa ut doseringen med Takhzyro efter sex månader. Mot bakgrund av osäkerheterna redovisade TLV inget grundscenario utan istället ett antal känslighetsanalyser. I TLV:s utgångsscenario för känslighetsanalyserna var behandling med Takhzyro förknippad med högre kostnader om cirka 425 000 kronor de första sex månaderna i jämförelse med ingen preventiv behandling. Efter sex månader och upp till ett år var Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 18 000 kronor. Under det efterföljande året var Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 37 000 kronor. TLV konstaterade att det i analysen krävdes minst 12 år för att Takhzyro skulle väga upp de högre kostnaderna för det första halvåret.

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.

Fråga	Västra Götalandsregionens svar	Region Jönköpings läns svar
<p>Hur bedömer ditt lands- ting att patienter som kan bli aktuella för behandling med det nya läkemedlet behandlas idag?</p>	<p>Med C1-INH iv som profylax med otillräcklig effekt eller att detta av annan anledning inte fungerar för patient att an- vända. Dessa patienter har ofta även tillgång till Firazyr, som endast kan användas vid behov, och att detta varit otill- räckligt.</p>	<p>De med så svår hereditärt angioödem (HAE) att vid behovs medicin med C1-inhibitor-koncentrat, från plasma eller rekombinant framställt, eller bradykininreceptorantagonist inte räcker med följd att patien- tens hälsorelaterade livskvalitet (HR-QoL) är påverkad bör få lång- tidsförebyggande behandling för att minska risken för anfall och därmed få bättre HR-QoL. 3 (8) Tar inte upp behandling här för s.k. korttidsprofylax dvs behandling som ska hindra anfall i samband med händelser som kan utlösa an- fall som kirurgi, tandläkaringrepp, andra stressande händelser som högtider, semester mm då lanadelumab inte har den indikationen. Hädanefter talar jag här om långtidsförebyggande behandling. I Sve- rige och i regionen kan patienter då behandlas med tranexamsyra vilket endast en minoritet svarar på och inte längre ingår i internat- ionella riktlinjer. Flera patienter har denna behandling då den är billig och har tämligen få biverkningar. Dock är effekten alltså tveksam. De patienter som har sådana besvär att de skulle bli aktuell med för la- nadelumab står inte på eller borde inte stå på tranexamsyra. Förebyggande behandling med effekt är antingen attenuerade androgener och C1-inhibitor-koncentrat. Attenuerade androgener som oxandrolon och danazol kräver licens och kan inte användas hos gravida och inte heller till barn och ungdomar innan puberteten. För fertila kvinnor kan denna behandling ge problem med maskulini- sering och påverkan på fertiliteten. För alla kan attenuerade andro- gener ge biverkningar som hypertoni, blodfetsrubbnings och leverpåverkan. Effekten av attenuerade androgener är dock god samt kostnaden för behandlingen är relativt låg och enkel då den ges som tabletter. De internationella riktlinjerna anger att denna be- handling är en andrahandsbehandling. Behandling med attenuerade androgener har internationellt och troligen även i Sverige blivit mindre vanligt. Flera patienter som tar attenuerade androgener trivs dock bra med behandlingen och tolererar den bra. Den behandling som kan ges till alla är C1-inhibitor-koncentrat som ges intravenöst. Ges då 2–3 ggr i veckan med dosen 1000-1500 IE per gång. Den behandlingen är minst lika effektiv som attenuerade androgener men måste ges intravenöst vilket kan vara svårt att för vissa patienter. De som har svårt att få intravenös behandling kan få kvarliggande intravenös kateter vilket dock inte rekommenderas då det finns risk för infektion och proppbildning. C1-inhibitor-koncentrat- behandling är dessutom en dyr behandling vilket kan också ha gjort att den möjligtvis inte erbjudits patienter som behövt den. Sedan finns det patienter som tar C1-inhibitor-koncentrat så fort då får kän- ning av att ett anfall är på gång så kallad on demand-behandling. Vissa av de patienterna tar behandling så ofta att de konsumerar C1-inhibitor-koncentrat i nivå med de som tar C1-inhibitor-koncentrat regelbundet som långtidsförebyggande. Flera patienter med antingen C1-inhibitor-koncentrat eller attenu- erade androgener som förebyggande behandling har återkommande anfall. Ungefär 20 patienter i Sverige tar attenuerade androgener samt ca 10–20 patienter tar C1-inhibitor-koncentrat som långtidsförebyggande eller åtminstone i den omfattningen att patienten förbrukning är nivå med långtidsförebyggande behandling. Dessa siffror är osäkra.</p>

<p>Ser ditt landsting några för- eller nackdelar med det nya läkemedlet jämfört med dagens behandlingsalternativ?</p>	<p>Ej risk för blodsmitta och därmed ej behov av att följa HIV- och hepatit-prover, enklare administrering i form av sc egenadm i hemmet var annan till var 4:e vecka i stället för iv inj ca 2 ggr/vecka. I den mån pat</p>	<p>Har ingen egen erfarenhet av lanadelumab men utifrån vad jag läst om behandlingen ter sig biverkningsprofilen vara positiv jämfört med attenuerade androgener och jämförbar med C1-inhibitor-koncentrat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administreringen subkutan med lanadelumab är enklare än den intravenösa administreringen som C1-inhibitor-koncentrat har och dessutom ges behandlingen mer sällan. Jämfört tablettbehandling som attenuerade androgener är lanadelumab mer besvärligt.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fråga	Västra Götalandsregionens svar	Region Jönköpings läns svar
	<p>ej kan egen-administrera iv, innebär sc egenbehandling jämförelsevis förre sjukvårdande besök för inj resp ev upplärning av inj-teknik. I den mån behandlingen ger god effekt kan det ge färre vårdbesök, minskad belastning på patienten och ev anhöriga.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hanteringen är av ett preparat som ges subkutan som lanadelumab är enklare än ett intravenöst givet preparat som C1-inhibitor-koncentrat, fast mer besvärligt än ett preparat i tablettform som attenuerade androgener. • Vad jag förstått finns det inte angivet att det ska tas några blodprover i samband med behandling med lanadelumab vilket är en fördel jämfört med attenuerade androgener där det ska tas bl a blodprover var 6:e månad och även urinprover också var 6:e månad samt en gång per år även göras ultraljudsundersökning av levern. C1-inhibitor-koncentrat behövs bara ta blodprover i början innan man börjar med behandlingen s.k. nollprov för att se inte patienten inte har någon blodsmitta. Detta då C1-inhibitor-koncentrat från plasma åtminstone i teorin kan ge blodsmitta även om risken är i princip försumbar, ingen blodsmitta med C1-inhibitor-koncentrat är rapporterat. • Någon skillnad på påverkan av sjukhusorganisationen kan inte uppenbart ses angående de olika preparaten. • Om den kliniska effekten av lanadelumab som setts i studierna även kommer ses i den kliniska verkligheten kan detta medföra färre och kortare inläggningar samt också färre vårdbesök. • Belastningen på anhöriga/andra omhändertagare bör bli mindre om patienten får mindre besvär dessutom är behandlingen också enklare att ge jämfört med C1-inhibitor-koncentrat. Detta i de fall där anhöriga/annan omhändertagare hjälper patienten att få C1-inhibitor-koncentratet.
<p>Behandling med Takhzyro</p> <p>a) Hur lång tid uppskattar ditt landsting att patienterna ska behandlas med det nya läkemedlet?</p> <p>b) Sker behandlingen vid behov eller kontinuerligt? c) Går det att definiera en ungefärlig genomsnittsdos vid behovsmedicinering och/eller kontinuerlig behandling?</p>	<p>a) Livslångt om det fungerar.</p> <p>b) Kontinuerligt. Initialt var annan vecka, men om besvärsfrihet uppnås i minst 6 mån, kan utglesning till var 4:e vecka prövas. Livslång behandling.</p> <p>c) 1 inj (=1 dos) var annan vecka. Se 3b).</p>	<p>a) Då HAE är medfödd sjukdom som följer patienten under hela livet är förebyggande behandling mot attacker, en tillsvidarebehandling. Alltså är behandling med lanadelumab en behandling som kan behövas ges under långt tid dvs flera år eller tillsvidare. Finns inte angivet i studierna hur det går om man gör uppehåll. Behandlingen ska naturligtvis följas upp regelbundet. HAE är en sjukdom där svårighetsgraden varierar under patientens liv. Alltså kan behandlingen möjligen prövas att sättas ut om de omständigheter som gjort att patientens HAE försämrats inte är kvar. Dock alltså finns det ingen studie om utsättnings av lanadelumab.</p> <p>b) Behandlingen ska enligt studierna ges kontinuerligt först en gång varannan vecka subkutan och där man kan om patienten svarar väl på behandlingen efter 6 månader ge behandlingen var 4:e vecka istället tillsvidare.</p> <p>c) Dosen är 300 mg varannan vecka och om patienten svarar väl på behandlingen som de flesta gör enligt studierna blir dosen 300 mg var 4:e vecka. Genomsnittsdosen blir alltså för de flesta efter 6 månader 300 mg var 4:e vecka.</p>
<p>Hur många patienter bedömer du skulle kunna vara aktuella för behandling med det nya läkemedlet i ditt landsting respektive i Sverige?</p>	<p>Vet ej.</p>	<p>Region Jönköpings län bedöms max 1–2 patienter vara aktuella för behandling med lanadelumab. I landet bedöms ca 10–20 patienter vara aktuella för denna behandling.</p>

Samlad bedömning av tillståndets svårighetsgrad	Hög-Mycket Hög	Mycket Hög
Övriga kommentarer	-	Min bedömning gäller de patienter med HAE som svarar dåligt eller inte kan ta behandling som finns tillgänglig. De får återkommande attacker med svåra buksmärter som kräver sjukhusvård eller gör att de inte kan ta hand om sig själva utan behöver hjälp av anhöriga för att klara vardagen. Attackerna i svalg och mun kan dessutom vara livshotande. Svullnaderna i ansikte medför att vissa patienter inte våga visa sig utomhus. Dessa patienter har också en oro mellan attackerna för att få nya attacker som också påverkar deras HR-QoL.

7 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. Takhzyro är endast avsett för subkutan administrering.

Företaget har i sin ansökan analyserat en begränsad grupp inom den godkända indikationen. Ansökan omfattar patienter som har minst fyra HAE-anfall i månaden. Dessa patienter har en svår sjukdomsbild och en hög användning av anfallskuperande läkemedel (Cinryze, Berinert och Firazyr). För dessa patienter bedömer TLV att svårighetsgraden är hög.

TLV bedömer, liksom företaget, att det relevanta jämförelsealternativet till Takhzyro är ingen preventiv behandling och endast akut behandling i samband med anfall.

TLV bedömer att preventiv behandling av patienter med minst fyra HAE-anfall i månaden med Takhzyro leder till en meningsfull reduktion av medelantalet HAE-anfall per månad jämfört med endast akut behandling av HAE-anfall.

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).

Det är osäkert hur utglesningen av doseringsintervallet med Takhzyro kommer att ske i svensk klinisk praxis. Baserat på underlaget som tillförts ärendet bedömer TLV det som rimligt att majoriteten av patienterna inom den utvärderade subgruppen kommer att pröva att glesa ut doseringsintervallet.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Takhzyro inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Takhzyro till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario, med hänsyn tagen till sidöverenskommelsen, är Takhzyro kostnadsneutral i jämförelse med ingen preventiv behandling efter cirka tre år. Efter cirka tre år är Takhzyro kostnadsbesparande med cirka 81 000 kronor efterföljande år. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Takhzyro är rimlig.

8 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] Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist, SLIPI. Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrister. Version 1- 2017
- [4] 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