

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Hepcludex (bulevirtid)

Utvärderad indikation

Hepcludex är avsett för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus (HDV) i plasma (eller serum) hos HDV-RNA-positiva vuxna patienter med kompenserad leversjukdom.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Hepcludex
Aktiv substans	bulevirtid
ATC-kod	J05AX28
Beredningsform	Pulver till injektionsvätska, lösning
Företag	Gilead Sciences Sweden AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-11-02
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk infektion med hepatit D-virus (HDV) hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom.
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande behandling (BSC) jämfört med Hepcludex i monoterapi för de patienter som inte tolererar peg-IFN α . Peg-IFN α jämfört med Hepcludex i monoterapi för de patienter som tolererar behandling med peg-IFN α .
Antal patienter i Sverige	Under åren 2020 till 2021 diagnosticerades 208 respektive 237 patienter med kronisk HDV-infektion per år i öppenvården i Sverige enligt Socialstyrelsen.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Hepcludex	2 mg	30 injektionsflaskor, pulver till injektionsvätska	73122,00	74168,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Christine Wilhelmsson och Emma Norrefalk (medicinska utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Elin Borg (senior 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.

Klinisk expert: Johan Westin professor och överläkare inom infektionsmedicin. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1541/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

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 **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4.

Villkorstext

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

- Hepatit D (HDV) är ett virus som infekterar levern och kan orsaka allvarlig leversjukdom. Viruset behöver hepatit B-virus (HBV) för att föröka sig och infekterar endast personer med samtidig HBV-infektion. Kronisk HDV-infektion är associerad med en ökad risk för levercirros (skrumplever), sviktande leverfunktion och levercancer som i förlängningen kan leda till död om inte patienten levertransplanteras.
- Hepcludex (bulevirtid) är avsett för behandling av kronisk infektion med HDV i plasma (eller serum) hos HDV-RNA-positiva vuxna patienter med kompenserad leversjukdom. Med kompenserad leversjukdom menas att levern fortfarande kan utföra sina uppgifter medan dekompenenserad leversjukdom kännetecknas av sviktande leverfunktion. Begreppet kompenserad leversjukdom innefattar kompenserad fibros (F0-F3) och kompenserad cirros (F4).
- Det saknas utförliga nationella behandlingsrekommendationer för HDV eftersom behandlingsmöjligheterna är begränsade. Nuvarande behandling är begränsad till peg-IFN α som används off label (utanför godkänt användningsområde) mot HDV-infektion. Effektiv behandling för majoriteten av patienterna med HDV-infektion saknas. Bulevirtid hindrar HBV och HDV från att komma in i levercellerna genom att binda till ett leverprotein som viruset använder som receptor för att tränga in i cellerna. Hepcludex är det första läkemedlet som blivit godkänt mot HDV-infektion.
- TLV bedömer att tillståndet kronisk HDV har en hög svårighetsgrad på gruppnivå.
- TLV bedömer att peg-IFN α utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för patienter med kronisk HDV-infektion som tolererar behandling med peg-IFN α . Vidare bedömer TLV att bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för de patienter som inte tolererar peg-IFN α . Med bästa understödjande behandling avses ingen behandling mot HDV-infektion. Däremot kan behandling av underliggande HBV-infektion med nukleosid-/nukleotidanalog förekomma.
- Kliniska studier (MYR 202, MYR 203 och MYR 301) visar att behandling med bulevirtid resulterar i en större andel patienter med ett kombinerat behandlingssvar (odetekterbar eller hundrafaldig minskning ($\geq 2\log_{10}$) av HDV RNA (virusarvs massa) och normalisering av ALAT [alaninaminotransferas, markör för inflammation i levern]), jämfört med ingen behandling. Vid jämförelse med peg-IFN α uppmättes en numeriskt högre andel patienter med behandlingssvar men ingen statistisk signifikans uppnåddes i studien som hade ett lågt patientantal.
- TLV bedömer, med stöd av företagets indirekta jämförelse, i form av en nätverksmetaanalys (NMA), att behandling med bulevirtid i monoterapi har bättre effekt än bästa understödjande behandling avseende det kombinerade behandlingssvaret minst hundrafaldig minskning av HDV-nivå samt normalisering av ALAT. Vidare indikerar resultaten i NMA:n en effektfördel för behandling med bulevirtid i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Mot bakgrund av detta bedömer TLV att behandling med bulevirtid/Hepcludex i monoterapi sannolikt ger bättre effekt avseende det kombinerade behandlingssvaret jämfört med peg-IFN α . Vad gäller den begränsade patientpopulat-

ion vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4 är det kliniska studieunderlaget osäkert, främst på grund av att studierna innehöll få patienter. Underlaget har heller inte delats upp i olika fibrosstadier. Trots dessa osäkerheter utgår TLV från att effektförhållandena föreligger oavsett fibrosstadium.

- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår utvärderas för behandling med Hepcludex hos vuxna patienter med kronisk HDV-infektion och kompenserad leversjukdom. Behandling med Hepcludex i monoterapi jämförs med bästa understödjande behandling eller peg-IFN α för patienter som tolererar peg-IFN α .
- Vidare har företaget kommit in med en subgruppsanalys för att visa behandlingseffekten i den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4. I dessa analyser har företaget använt sig av data från MYR 301 som stratifierats utifrån cirrosstatus. Patienter utan cirros antas representera de med fibrosstadium F3 och patienter med cirros antas representera de med fibrosstadium F4.
- Ansökt pris för Hepcludex är 74 168,25 kronor per förpackning (AUP). Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 2 472 kronor per patient och dag eller 902 998 kronor per patient och år baserat på en daglig dos om 2 mg.
- Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hepcludex till regionerna.
- Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.
- Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Hepcludex bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Hepcludex bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.
- TLV har identifierat flera osäkerheter och konstaterar att antalet patienter i de kliniska studierna är få varför resultaten är förknippade med hög osäkerhet. Vidare råder osäkerhet hur länge behandling med Hepcludex bör fortgå. Den optimala behandlingens längd är okänd. Enligt produktresumén bör behandlingen fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta. TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till en ökad virusnivå. De parametrar som främst påverkar resultatet i TLV:s känslighetsanalyser är behandlingens längd och antal patienter som står på behandling med Hepcludex. En kortare tidshorisont innebär en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammanlagt vara höga.

- 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 ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk hepatit D.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	16
3.1	Effektmått	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s grundscenario	25
4.3	Budgetpåverkan.....	37
4.4	Samlad bedömning av resultaten	37
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	38
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	38
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	38
6	Regler och praxis.....	39
6.1	Den etiska plattformen	39
6.2	Författningstext m.m.	39
7	Sammanvägning.....	39
8	Referenser.....	42
	Bilagor	44
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	44

1 Bakgrund

TLV har tidigare (dnr 2743/2020) utrett en ansökan om subvention för Hepcludex. Ansökan avsåg då Hepcludex som tilläggsbehandling till peg-IFN α och bästa understödjande behandling. Preliminärt förslag till beslut var avslag eftersom TLV bedömde att kostnaden för Hepcludex inte var rimlig. Ansökan återkallades.

I denna ansökan har företaget kommit in med en ansökan om generell subvention för behandling med Hepcludex i monoterapi. Utöver detta har företaget även kommit in med ett kompletterande underlag avseende en begränsad subvention till patienter som utvecklat fibrosstadierna F3 eller F4.

Regionerna tackade ja till trepartsöverläggningar avseende denna ansökan den 18 augusti 2022. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan regionerna, företaget och TLV inom ramen för ärendets handläggning.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk hepatit D

Hepatit D (HDV) är ett virus som infekterar levern och sprids framförallt via blod, men också genom sexuellt umgänge. Viruset är globalt sett utbrett [1], men förekomsten är relativt låg i Sverige. Enligt Socialstyrelsen är det svårt att få fram exakta siffror för antalet patienter med kronisk HDV-infektion i Sverige. Socialstyrelsen kan endast få fram statistik på antalet patienter som har varit i kontakt med sluten- eller öppenvården med denna diagnos per år. Under åren 2020 till 2021 har 208 respektive 237 fall av kronisk HDV-infektion per år diagnostiserats i öppenvården i Sverige enligt Socialstyrelsen. En svensk studie från 2020 har rapporterat 337 patienter med kronisk HDV-infektion mellan åren 2000 och 2018 [2].

Hepatit D är ett inkomplett virus som behöver hepatit B-virus (HBV) för att kunna föröka sig. Hepatit D-viruset använder HBV ytantigen (HBsAg, virusprotein) som hölje för sin egen virusreplikation och kan därmed endast infektera individer som samtidigt är infekterade med HBV. Personer som har kronisk HBV-infektion och smittas med HDV blir ofta kroniska bärare även av det viruset. Kronisk HDV-infektion är associerad med en ökad risk för levercirros, dekompenenserad leversjukdom och levercancer jämfört med HBV-monoinfektion [2].

Det finns minst åtta olika genotyper av HDV varav genotyp 1 är den vanligaste [2-4]. I västlänerna är nästan alla patienter infekterade med HDV genotyp 1 [3]. Olika HDV genotyper kan associeras med distinkta sjukdomsförlopp, till exempel associeras HDV genotyp 1 med både svårt och mildt sjukdomsförlopp medan genotyp 2 är associerad med mildt sjukdomsförlopp [5] [6]. Det vanligaste sättet att diagnostisera HDV är att påvisa antikroppar mot HDV och mäta mängden HDV-RNA i blodet. Positiv HDV-RNA-detektion indikerar att HDV förökar sig och att patienten har aktiv HDV-infektion [3].

Vid kronisk HDV-infektion orsakar viruset en inflammation i levern som skadar levercellerna. Över tid sker en fibrosutveckling där skadade leverceller ersätts av bindväv. Fibrosstadierna anges i en skala från Fo till F4, där Fo innebär normal levervävnad medan F4 innebär levercirros (skrumplever). Med kompenserad leversjukdom menas att levern fortfarande kan utföra sina uppgifter medan dekompenenserad leversjukdom kännetecknas av sviktande leverfunktion. TLV:s anlitate expert uppskattar med hänvisning till en svensk nationell studie [2] att knappt 25 procent av populationen med hepatit D i Sverige kan förväntas vara cirrotiker (varav 14 % med dekompenenserad sjukdom).

När kroppen inte längre kan kompensera för leverskadan drabbas patienten av dekompenenserad levercirros vilket kan resultera i sviktande leverfunktion och förtida död om inte patienten

levertransplanteras. En svensk studie har visat att patienter med aktiv HDV-infektion med cirros har en 3,8 gånger högre risk att utveckla leverrelaterade komplikationer som dekompen- serad leversjukdom, levercancer och leverrelaterad död jämfört med HDV-patienter utan aktiv infektion [2].

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HDV-infekt- ion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning gjordes tidigare vanligen med hjälp av leverbiopsi men på senare tid har det blivit allt vanligare att i stället använda icke- invasiv (kräver ej provtagning från levervävnad) fibrosskattning. Med en kombination av vali- derade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnostisera med icke-invasiva metoder, och detta gäller i ännu högre grad övergången mel- lan F2 (måttlig fibros) och F3. Även vid fibrosstadium F3 kan en ökad risk för levercancer och andra komplikationer (dekompen- serad cirros (DCC), hepatocellulärt carcinom (HCC) och le- vertransplantation/leverrelaterad död) föreligga och det är därför viktigt att erbjuda behand- ling innan stadium F3 nås.

Det kliniska tillståndet hos patienter med kronisk HDV-infektion är varierande eftersom vissa patienter i tidig sjukdomsfas kan vara symtomfria medan andra i ett senare stadium kan drab- bas av trötthet, muskelsvaghet, slöhet, gulsot, obehag från buken, blödningsrisk, ascites (vätska i buken), infektionskänslighet, leverencefalopati (påverkan på hjärnan till följd av le- versvikt) och koma. Patienter som får cirros kan till en början vara symptomfria för att senare drabbas av komplikationer till leversvikt. En stor andel patienter dör vid slutstadiet av levers- vikt om de inte får levertransplantation. Majoriteten av patienterna med kronisk HDV-infekt- ion har ökade serumnivåer av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT), som tecken på leverskada, samt förstörad mjälte som tecken på förändringar i cirku- lationen till följd av cirros [6].

Kroniska hepatitsjukdomar kan påverka patienterna både psykiskt, fysiskt och socialt [7] [8]. Detta kan vara kopplat till att patienterna vet om att de har en kronisk progressiv sjukdom som kan leda till för tidig död eller cancer. Det kan också vara relaterat till en rädsla att smitta andra och medföra social isolering på grund av stigmatisering eftersom sjukdomen ibland associeras med drogmissbruk samt svårigheter att informera en ny partner om sin sjukdom. HDV klassas som en allmänfarlig sjukdom och regleras av smittskyddslagen (2004:168).

2.2 Läkemedlet

Hepcludex innehåller den aktiva substansen bulevirtid och hette tidigare ”myrcludex B”. Hepcludex är klassificerat som säräkemedel och fick ett villkorat godkännande av Europeiska kommissionen i juli 2020. Vid ett villkorat godkännande grundar den europeiska läkemedels- myndighetens rådgivande kommitté (CHMP), sitt positiva yttrande på ett ännu inte heltäck- ande underlag, men där resultatet tyder på att läkemedlets nytta överväger riskerna. Ett villkorat godkännande kan endast beviljas för läkemedel som fyller ett medicinskt behov (unmet medical need), det vill säga läkemedlet är avsett att användas för en sjukdom eller ett tillstånd för vilken ingen lättillgänglig behandling finns.

Företaget ska senast år 2023 respektive 2025 redovisa data från två pågående studier MYR 204 och MYR 301 som ska visa på effekt och säkerhet för bulevirtid hos patienter med kronisk HDV-infektion.

2.2.1 Indikation

Hepcludex är avsett för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus (HDV) i plasma (eller serum) hos HDV-RNA-positiva vuxna patienter med kompenserad leversjukdom.

2.2.2 Verkningsmekanism

Bulevirtid hindrar HBV- och HDV från att komma in i levercellerna genom att binda till och inaktivera NTCP, vilket är ett leverprotein som transporterar gallsalter och som HBV-/HDV använder som receptor för att tränga in i cellerna.

2.2.3 Dosering/administrering

Enligt produktresumén ska 2 mg bulevirtid administreras en gång dagligen genom subkutan injektion som monoterapi eller i kombination med en nukleosid-/nukleotidanalogue för behandling av underliggande HBV-infektion.

Enligt produktresumén är behandlingstiden minst 48 veckor och den optimala behandlingstiden är okänd. Behandlingen bör fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta.

Enligt produktresumén kan utsättning av behandlingen med bulevirtid leda till återaktivering av HDV- och HBV-infektion och förvärrad hepatitsjukdom. Vid utsättning av behandlingen bör leverfunktionen, inklusive transaminashalterna, övervakas, liksom virusbelastningen av HBV-DNA och HDV-RNA.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas utförliga nationella behandlingsrekommendationer för HDV eftersom behandlingsmöjligheterna är begränsade. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) gav 2019 ut en behandlingsrekommendation för HBV där det ingår ett kortfattat avsnitt om behandling av HDV [9]. Nuvarande behandling är begränsad till peg-IFN α och nukleosid-/nukleotidaloger (antiviralt läkemedel) mot HBV som används för behandling av underliggande HBV-infektion. TLV:s kliniska expert bekräftar att effektiv behandling för majoriteten av patienter med HDV-infektion saknas eftersom många patienter antingen inte tolererar behandling med peg-IFN α eller inte har gynnsam effekt av denna.

Enligt behandlingsrekommendationerna från RAV är pegylerat interferon alfa (peg-IFN α) den enda läkemedelsbehandling som rekommenderas mot kronisk HDV-infektion. Behandlingseffekten för peg-IFN α är begränsad. Målsättningen med interferonbehandlingen är att uppnå negativt HDV-RNA och normalisering av transaminaser. Enligt RAV rekommenderas 48 veckors behandling med peg-IFN α 2a varvid 17–47 procent uppnår behandlingsmålet. Cirka 50 procent av de patienter som uppnått icke påvisbart HDV-RNA efter 48 veckors behandling drabbas av återfall av HDV om behandlingen avslutas. Om patienten tolererar behandlingen rekommenderas patienten att fortsätta med behandlingen eftersom andra behandlingsalternativ i nuläget saknas [9].

Nukleosid-/nukleotidaloger (NA) är läkemedel som har direkt antiviral effekt mot HBV men saknar dokumenterad effekt mot HDV-infektion. Behandling med NA vid HDV rekommenderas om HBV-infektionen antas bidra till leverskadan, vilket kan vara fallet om HBV-DNA-nivån är relativt hög. Behandling med NA vid HDV bör alltid ges till patienter med levercirros om HBV-DNA är påvisbart [9].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger, med hänvisning till en diskussion med svensk klinisk expert kring klinisk praxis i Sverige, att vissa HDV-patienter får behandling med peg-IFN α (off-label) medan andra patienter inte får någon specifik behandling alls för HDV. Företaget anser därför att både behandling med peg-IFN α eller bästa understödjande behandling (BSC) kan utgöra det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Hepcludex i monoterapi. Med bästa understödjande behandling avses ingen behandling mot HDV-infektion. Däremot uppger företaget att behandling av underliggande HBV-infektion med NA kan förekomma.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s anlitate expert och behandlingsriktlinjer från RAV är peg-IFN α för närvarande det enda tillgängliga behandlingsalternativet för patienter med hepatit D. TLV:s anlitate expert uppger att peg-IFN α ofta prövas på dessa patienter men att många har övergående eller ingen alls effekt av denna behandling. Biverkningarna är många och besvärliga och behandlingen ges som injektion under lång tid (minst 48 veckor). Vidare uppger experten att en del patienter inte blir aktuella för behandling på grund av att de inte förväntas tolerera peg-IFN α eller själva vill avstå. Levertransplantation blir aktuellt i ett antal fall vilket ofta har en god prognos om själva transplantationen avlöper väl.

Eftersom peg-IFN α och Hepcludex i nuläget är de enda behandlingar som finns med effekt mot hepatit D är bästa understödjande behandling vid hepatit D-infektion inriktad mot hepatit B [9]. Det är okänt om en behandling mot hepatit D har inverkan på behovet av behandling för den underliggande hepatit B-infektionen.

Mot bakgrund av detta anser TLV att relevanta jämförelsealternativ till att behandla med Hepcludex i monoterapi är behandling med peg-IFN α för de patienter som tolererar peg-IFN α och bästa understödjande behandling för de patienter som inte tolererar behandling med peg-IFN α .

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att peg-IFN α utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för patienter med kronisk HDV-infektion som tolererar behandling med peg-IFN α . Detta eftersom peg-IFN α är det nu enda tillgängliga behandlingsalternativet för patienter med hepatit D.

Vidare bedömer TLV att bästa understödjande behandling (BSC) utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för de patienter som inte tolererar peg-IFN α . Eftersom peg-IFN α är det nu enda tillgängliga behandlingsalternativet för patienter med hepatit D så finns ingen annan behandling att tillgå för patienter som inte tolererar peg-IFN α .

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden bedöms enligt en fyrgradig skala: låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomar.

Samtidig kronisk HBV och HDV anses vara den svåraste formen av virushepatit på grund av en snabb progressionstakt mot cirros (kompenserad och dekompenenserad), hepatocellulärt carcinom (HCC) och leverrelaterad död [10].

Kronisk viral (orsakad av virus) hepatit är en utdragen infektion där levern gradvis blir mer fibrotisk på grund av den kroniska inflammation som virusinfektionen medför. Graden av fibros delas in i fibrosstadierna F0, F1, F2, F3 och F4 där F0 innebär avsaknad av fibros och F4 innebär utvecklad cirros. Cirros kan delas in i stadierna kompenserad cirros (CC) och dekompenenserad cirros (DCC). Med kompenserad leversjukdom menas att levern fortfarande kan utföra sina uppgifter medan dekompenenserad leversjukdom kännetecknas av sviktande leverfunktion.

Kronisk HDV är en mestadels symtomfri sjukdom fram till dess att dekompenenserad cirros utvecklats. Vid dekompenenserad cirros kan symtomen inkludera gulsot, trötthet, viktförlust, ökad blödningsrisk, ascites (vätskeansamling i bukhålan), svullna ben, hepatisk encefalopati (neurologiska eller psykiatriska störningar hos patienter med leversvikt), illamående och aptitförlust.

Generellt sett är dekompen­serad cirros betydligt mer allvarligt än kompen­serad cirros sett till morbiditet och mortalitet. Medianöverlevnad vid kompen­serad cirros oavsett bakomliggande orsak är över tolv år medan den vid dekompen­serad cirros kan vara så låg som två år [11]. I en svensk kohortstudie med data från patienter med hepatit C-infektion mellan 2001-2011 upp­mättes ett- respektive femårsöverlevnad till 87 och 60 procent [12]. Fattovich rapporterar i en artikel från 2003 en femårsöverlevnad på 81 procent hos patienter med HDV och kompen­serad cirros respektive 49 procent hos patienter med HDV och dekompen­serad cirros [13].

Sjukdomsförloppet av en HDV-infektion skiljer sig beroende på om det är en så kallad koin­fektion (patienten smittas av HBV och HDV samtidigt) eller så kallad superinfektion (patienten har redan kronisk HBV vid smittotillfället). Vid en koinfektion tillfrisknar de flesta spontant från infektionen och endast cirka fem procent utvecklar kronisk HDV. Vid superinfektion är prognosen betydligt sämre och 70-90 procent utvecklar cirros, vilket i genomsnitt verkar ta cirka fem till tio år [10] [13] [14]. Som jämförelse utvecklar cirka 20 procent av de med kronisk HCV cirros efter 20 år [15].

I ett tidigare ärende (dnr 2743/2020) uppgav TLV:s då anlitate kliniska expert att effektiv behandling ofta saknas för patienter med kronisk HDV-infektion och att naturalförloppet kan vara snabbare jämfört med det vid kronisk HCV-infektion. Svårighetsgraden skulle därför kunna anses vara högre för kronisk HDV-infektion jämfört med kronisk HCV-infektion enligt den kliniska experten.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för HCV som låg för patienter med ingen eller obe­tydlig fibros (F0, F1), för patienter med måttlig fibros (F2) som medelhög och för patienter med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.

Kronisk HDV skiljer sig från HCV på så sätt att HDV har en högre progressionstakt och högre risk att utveckla cirros i närtid. Vidare saknas behandlingsalternativ för patienter med kronisk hepatit D. Peg-IFN α är den idag enda läkemedelsbehandling som rekommenderas mot kronisk HDV-infektion. Således finns ingen annan behandling att tillgå för patienter som inte tolererar peg-IFN α . Eftersom risken för att utveckla cirros vid kronisk HDV är betydande oavsett fibros­stadium anser TLV att det är rimligt att göra en svårighetsgradsbedömning av tillståndet som en helhet snarare än enskilt för varje fibrosstadium för sig. Risken för att utveckla dekompen­serad cirros bedöms vara hög för patienter med kronisk HDV, men större delen av sjukdoms­förloppet är mestadels symtomfritt och inte förknippat med en omedelbar hög dödlighet. Dekompen­serad cirros bedöms ha hög inverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet i form av oro, nedsatt funktionsförmåga och smärta. Tillståndet är kroniskt, progredierande och reverseras endast med levertransplantation. Dess inverkan på livslängd är mycket stor med en kraftigt reducerad livslängd. Sammantaget bedöms dekompen­serad cirros ha mycket hög svårighetsgrad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för kronisk HDV-infektion hos vuxna patienter med kompen­serad leversjukdom är hög på gruppnivå. Detta eftersom cirros är för­knippad med en förhöjd risk för leverrelaterad död. Risken för leverrelaterad död förhöjs yt­terligare vid dekompen­serad cirros (fortskridande leversjukdom) vilket medför negativ inverkan på livskvalitet och ger kraftigt reducerad livslängd.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Den del av företagens underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling av bulevirtid inkluderar två randomiserade, öppna fas II-studier, MYR 202 respektive MYR 203, där bulevirtid studeras som tilläggsbehandling till tenofovir (TDF) respektive peg-IFN α . Studierna ligger till grund för marknads­godkännandet av Hepcludex. Vidare inkluderas en pågående,

randomiserad, öppen fas III-studie, MYR 301 där behandling med bulevirtid (2 mg respektive 10 mg per dag) jämförs mot fördröjd behandling med bulevirtid (10 mg/dag)

För en sammanfattning av dessa studier, se tabell 1.

Företaget har även kommit in med en nätverksmetaanalys (NMA) som undersöker relativ effekt och säkerhet av bulevirtid jämfört med andra relevanta alternativ för behandling av patienter med kronisk hepatit D. Utformning och resultat från denna beskrivs i avsnitt 3.4.2.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studie-design	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall ¹
MYR 202 NCT03546621 [16]	Randomiserad, öppen fas II-studie. Behandling: 24 veckor Uppföljning i ytterligare 24 veckor utan behandling med bulevirtid	Bakgrundsbehandling mot underliggande HBV: tenofovir (TDF), grupp D)	120 vuxna med kronisk HDV-infektion med eller utan skrumplever (levercirros) • Grupp A (n=28): bulevirtid 2 mg + TDF • Grupp B (n=32): bulevirtid 5 mg + TDF • Grupp C (n=30): bulevirtid 10 mg + TDF • Grupp D (n=30): TDF	Hundrafaldig minskning eller odetekterbara nivåer av HDV-RNA Andel patienter som uppnådde effekt efter 24 veckor: • 2 mg bulevirtid + TDF: 53,6%* • 5 mg bulevirtid + TDF: 50,0%* • 10 mg bulevirtid + TDF: 76,7%* • TDF: 3,6%
MYR 203 NCT02888106 [17]	Randomiserad, öppen fas II-studie. Behandling: 48 veckor Uppföljning i ytterligare 24 veckor utan någon behandling	Peg-IFN α i monoterapi, (grupp A)	60 vuxna med kronisk HDV-infektion med eller utan skrumplever (levercirros) • Grupp A (n=15): peg-IFN α • Grupp B (n=15): bulevirtid 2 mg + peg-IFN α • Grupp C (n=15): bulevirtid 5 mg + peg-IFN α • Grupp D (n=15): bulevirtid 2 mg	Odetekterbara nivåer av HDV-RNA Andel patienter som uppnådde effekt efter 72 veckor: • Peg-IFN α : 0% • 2 mg bulevirtid + peg-IFN α : 53,3%* • 5 mg bulevirtid + peg-IFN α : 26,7% • 2 mg bulevirtid: 6,7%
MYR 301 NCT03852719 [18]	Randomiserad, öppen, multicenter fas III-studie	Fördröjd behandling med bulevirtid 10 mg, n=51 (grupp A)	150 vuxna patienter med HDV-infektion med eller utan skrumplever (levercirros) • Grupp A (n=51): bulevirtid 10 mg (fördröjd behandling) • Grupp B (n=49): bulevirtid 2 mg • Grupp C (n=50): bulevirtid 10 mg	Primärt kombinerat effektmått: • Odetekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA från baslinjen och • ALAT normalisering (ALAT-värde inom normalområdet) Andel patienter som uppnådde ett kombinerat behandlingssvar vid 48 veckor:

				Bulevirdid 2 mg/dag: 44,9% (22/49) jämfört med Fördröjd behandling med bulevirdid 10 mg: 2,0% (1/51) (p<0,0001)
--	--	--	--	--

¹ Primärt utfallsmått
 * statistiskt signifikant

Metod

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från läkemedlets produktresumé.

Den kliniska effekten och säkerheten av bulevirdid i tillägg till tenofovir eller peg-IFN α undersöktes i två fas 2-studier. I dessa ingick patienter med kronisk och aktiv HDV-infektion. Populationen i båda studierna var i huvudsak kaukasisk och HDV-1 var den dominerande virusgenotypen. Med utgångspunkt från resultaten i fas 2-studierna startades en fas 3-studie, vilken utvärderar effekt och säkerhet av bulevirdid i doserna 2 och 10 mg. Fas 3-studien är pågående.

MYR 202

En öppen, randomiserad klinisk studie i fas 2 som utvärderade effekt och säkerhet av tre dosnivåer av bulevirdid (2 mg/dag, 5 mg/dag och 10 mg/dag) under 24 veckor hos patienter med kronisk HDV-infektion med levercirros eller hos vilka interferonbehandling hade misslyckats eller för vilka sådan behandling var kontraindicerad (inklusive anamnes på interferointolerans). Hälften av deltagarna i studien hade levercirros vid baslinjen. Deltagarna hade kompenserad leversjukdom, medelåldern var 40,2 år och 66,9 procent var män. Patienterna hade aktiv HDV med medelhalter av ALAT på 115 U/l. Patienter med HIV, aktiv HCV-infektion och cancer uteslöts.

Det primära effektmåttet för studien var odetekterbart HDV-RNA (≤ 14 UI/ml) eller en hundrafoldig minskning ($\geq 2\log_{10}$) från baslinjen till vecka 24. Ett av de sekundära effektmåtten i studien som anses vara mer kliniskt relevant är det kombinerade svaret av hundrafoldig minskning eller ingen detektion av HDV-RNA och normalisering av ALAT. Normalisering av ALAT definieras som ALAT-värde inom normalområdet och är associerad med en fördröjning av leverskada.

120 patienter randomiserades till fyra behandlingsgrupper:

- Grupp A (n=28): Bulevirdid 2 mg/dag i 24 veckor + tenofovir 245 mg i 48 veckor
- Grupp B (n=32): Bulevirdid 5 mg/dag i 24 veckor + tenofovir 245 mg i 48 veckor
- Grupp C (n=30): Bulevirdid 10 mg/dag i 24 veckor + tenofovir 245 mg i 48 veckor
- Grupp D (n=28): Tenofovir 245 mg i 48 veckor

MYR 203

En öppen, randomiserad klinisk studie i fas 2 som utvärderar effekt och säkerhet av tre dosnivåer av bulevirdid (2 mg/dag, 5 mg/dag och 10 mg/dag) hos kroniska HDV-patienter som har levercirros eller hos vilka som har stått på interferonbehandling. Vid baslinjen hade 23,3 procent av deltagarna i studien levercirros. Deltagarna hade kompenserad leversjukdom, medelåldern var 37,6 år och 56,7 procent var män. Patienterna hade aktiv HDV med medelhalter av ALAT på 130,5 IE/l. Patienter med HIV, aktiv HCV-infektion och levercancer uteslöts.

Det primära effektmåttet för studien var odetekterbara HDV-RNA-nivåer (< 10 IE/ml), från baslinjen till vecka 72. I studien undersöktes även bland annat de sekundära effektmåtten andel patienter med odetekterbart HDV-RNA, andelen patienter med normalisering av ALAT samt andelen patienter med kombinerat behandlingssvar (odetekterbart HDV-RNA och normalisering av ALAT) vid vecka 24 och 48.

Patienterna randomiserades till sex behandlingsgrupper:

Grupp A (n=15): Peg-IFN α 180 μ g per vecka i 48 veckor

Grupp B (n=15): Bulevirtid 2 mg per dag + peg-IFN α 180 μ g per vecka i 48 veckor

Grupp C (n=15): Bulevirtid 5 mg per dag + peg-IFN α 180 μ g per vecka i 48 veckor

Grupp D (n=15): Bulevirtid 2 mg per dag i 48 veckor

Grupp E (n=15): Bulevirtid 10 mg (10 mg en gång dagligen) + peg-IFN α 180 μ g i 48 veckor

Grupp F (n=15): Bulevirtid 10 mg (5 mg två gånger dagligen) + tenofovir i 48 veckor

I den första delen av MYR 203 jämfördes 2 mg och 5 mg bulevirtid i tillägg till peg-IFN α (grupp B och C) med enbart peg-IFN α (grupp A) eller enbart 2 mg bulevirtid i monoterapi (grupp D). Behandlingstiden var 48 veckor med en behandlingsfri uppföljningsperiod på 24 veckor efter behandlingen (undantaget grupp F som fick tenofovir i 24 veckor under uppföljningsperioden).

MYR 301

Denna pågående öppna, randomiserade fas 3-studie utvärderar effekt och säkerhet av två dosnivåer av bulevirtid (2 mg/dag och 10 mg/dag) hos patienter med kronisk HDV-infektion i jämförelse med fördröjd behandling. Studien mäter även bulevirtids inverkan på livskvalitet. Vid baslinjen hade 47,3 procent av patienterna levercirros. Medelåldern var 41,8 år och 57,3 procent var män. Patienterna hade aktiv HDV med medelhalter av ALAT på 110,9 IE/l. Patienter med HIV, aktiv HCV-infektion och levercancer uteslöts.

Det primära effektmåttet för studien var kombinerat svar vid vecka 48 av samtidig uppfyllelse av odetekterbart HDV-RNA (definierat som HDV-RNA <LLoD, där LLoD=6 IE/ml) eller minskade nivåer med $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL från baslinjen och normalisering av ALAT.

Patienterna randomiserades till tre behandlingsgrupper:

Grupp A (n=51): bulevirtid 10 mg per dag under 96 veckor (insättning av behandling fördröjdes med 48 veckor)

Grupp B (n=49): bulevirtid 2 mg per dag i 144 veckor

Grupp C (n=50): bulevirtid 10 mg per dag i 144 veckor

De primära analyserna av effektvariabler utfördes på den fullständiga analysuppsättningen (FAS; huvudanalys). En upprepad, stödjande analys baserad på PPAS (per protocol analysis set) genomfördes för att ta hänsyn till eventuella skillnader mellan FAS och den randomiserade uppsättningen och för att bedöma resultatens konsekvens och robusthet.

Resultat

MYR 202

Patienterna som behandlades med bulevirtid i tillägg till tenofovir (grupp A-C) hade en minskning av HDV-RNA nivå under behandlingstiden. Däremot observerades ingen signifikant förändring för patienter som behandlades enbart med tenofovir (grupp D). Minskningen av HDV-RNA nivå var statistiskt signifikant större för alla bulevirtidbehandlade grupper jämfört med tenofovirgruppen ($p < 0,0001$).

Det primära effektmåttet, som var hundrafaldig minskning eller ingen detektion av HDV-RNA från baslinjen till vecka 24, uppnåddes av 53,6 procent, 50,0 procent och 76,7 procent av patienterna som behandlades med 2 mg, 5 mg respektive 10 mg bulevirtid i tillägg till tenofovir. Hos patienter som enbart fick tenofovir var andelen som uppnådde primärt effektmått 3,6 procent.

Efter avslutad behandling med bulevirtid hade HDV-RNA nivån återgått till samma nivå som innan behandling vid vecka 48 hos alla bulevirtidbehandlade grupper. Vid vecka 48 fanns det inga signifikanta skillnader mellan bulevirtidbehandlade grupper och gruppen med enbart te-

nofovir. Efter avslutad behandling med bulevirtid hade även ALAT-nivån återgått till samma nivå som innan behandling vid vecka 48 hos alla bulevirtidbehandlade grupper.

Andelen patienter som uppnådde det kombinerade sekundära effektmåttet (odekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT) var signifikant högre i alla grupper som fick bulevirtid i tillägg till tenofovir jämfört med enbart tenofovir vid vecka 24 ($p < 0,05$). Dessa redovisas i tabell 2. Det kombinerade sekundära effektmåttet uppnåddes av 21,4 procent, 28,1 procent och 36,7 procent av patienterna som behandlades med 2 mg, 5 mg respektive 10 mg bulevirtid i tillägg till tenofovir från baslinjen till vecka 24. Det fanns inga patienter som uppnådde det kombinerade svaret i gruppen som enbart fick tenofovir.

Tabell 2 Andel patienter som uppnådde det kombinerade sekundära effektmåttet efter 24 veckors behandling med respektive dos av bulevirtid.

MYR 202 120 patienter	tenofovir (TDF) (n = 28)	bulevirtid 2 mg + TDF (n = 28)	bulevirtid 5 mg + TDF (n = 32)	bulevirtid 10 mg + TDF (n = 30)
Kombinerat sekundärt effektmått: patienter med hundrafaldig minskning eller icke påvisbart HDV-RNA + ALAT normalisering	0%	21,4%	28,1%	36,7%

MYR 203

Det primära effektmåttet i studien var andelen patienter med ett negativt PCR-resultat av HDV-RNA (odekterbart HDV-RNA) vid vecka 72. I MYR 203 undersöktes även de sekundära effektmåtten justerat HDV-RNA-svar (hundrafaldig minskning eller ingen detektion av HDV-RNA) och ett justerat kombinerat behandlingssvar (odekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT) som post hoc-variabler. Det är det kombinerade behandlingssvaret som redovisas under resultatavsnittet för MYR 203.

Resultatet visar att efter 24 veckors behandling uppnådde [-----] av patienterna som behandlades med 2 mg bulevirtid det kombinerade effektmåttet. [-----] som behandlades med peg-IFN α uppnådde det kombinerade effektmåttet [-----]. Efter 48 veckors behandling hade andelen patienter som svarade ökat till [-----] vid behandling med 2 mg bulevirtid. För patienter som behandlades enbart med peg-IFN α var andelen som uppnådde det kombinerade effektmåttet [-----]. Efter 48 veckors behandling följdes patienterna i alla fyra grupperna upp i ytterligare 24 veckor utan behandling. Resultatet visade att andelen patienter som uppnådde det kombinerade effektmåttet hade minskat i alla fyra grupperna. Vid vecka 72 har andelen patienter som fortfarande uppnådde det primära effektmåttet sjunkit till [-----] för gruppen som fick 2 mg bulevirtid. För gruppen som enbart fick peg-IFN α [-----] patienter som uppnådde det primära effektmåttet [-----], se tabell 3.

Tabell 3 Andel patienter som uppnådde det justerade kombinerade effektmåttet (odekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT) vid behandling med peg-IFN α respektive bulevirtid.

Tabellen omfattas av sekretess

MYR 301

Andelen patienter som uppnådde ett kombinerat behandlingssvar vecka 24 var [-----], se tabell 4.

Vid vecka 48 uppnådde 44,9 procent [22/49; 95% KI: 30,7 % - 59,8 %; $p < 0,0001$] ett kombinerat behandlingssvar i gruppen som erhöll bulevirtid 2 mg per dag och 2,0 procent [1/51; 95 % KI: 0,0 % - 10,4 %] av patienterna i gruppen där behandling var fördröjd ($p < 0,0001$).

Tabell 4 Andel patienter som uppnådde det kombinerade effektmåttet (odetekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT) vid fördröjd behandling och behandling med bulevirtid 2 mg respektive 10 mg.

MYR 301 150 patienter	Fördröjd be- handling (n = 51)	BLV 2 mg (n = 49)	BLV 10 mg (n = 50)
24 veckors behandling: andel patienter som uppnådde det kombinerade effektmåttet	[-----]	[-----]	[-----]
48 veckors behandling: andel patienter som uppnådde det kombinerade effektmåttet	2,0%	44,9%	48,0%

Liknande resultat som det för FAS analysen observerades i den stödjande PPAS analysen avseende kombinerat behandlingssvar vid vecka 24 respektive vecka 48. Andel som uppnådde ett kombinerat behandlingssvar vecka 24 respektive vecka 48 var [-----] respektive [-----] för gruppen som erhöll bulevirtid 2 mg/dag jämfört med [-----] för gruppen där behandling med bulevirtid var fördröjd [-----].

Andelen som uppnådde ett kombinerat behandlingssvar var större för gruppen som erhöll bulevirtid 2 mg per dag vid vecka 48 jämfört med fördröjd behandling både för patienter med cirros [-----] och för patienter utan cirros [-----].

Företagets subgruppsanalys av MYR 301

Företaget har kommit in med en subgruppsanalys för att visa behandlingseffekten i den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4. I dessa analyser har företaget använt sig av data från MYR 301 som stratifierats utifrån cirrosstatus. Patienter utan cirros antas representera de med fibrosstadium F3 och patienter med cirros antas representera de med fibrosstadium F4.

Andelen patienter som uppnådde ett kombinerat behandlingssvar vecka 24 var [-----] i gruppen med cirros jämfört med [-----] i gruppen med patienter utan cirros. Vid vecka 48 uppnådde [-----] ett kombinerat behandlingssvar i gruppen med cirros jämfört med [-----] i gruppen med patienter utan cirros.

Tabell 5 Kombinerat behandlingssvar effektmåttet (odetekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT) vid behandling med 2 mg bulevirtid vecka 24 och vecka 48.

Tabellen omfattas av sekretess

Biverkningar

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från läkemedlets produktresumé.

En vanlig biverkan var ALAT-förhöjningar som rapporterades efter att behandlingen hade avslutats och kan ha att göra med förvärrad HDV efter utsättning av den antivirala behandlingen. Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen var förvärrad HDV efter utsättning av bulevirtid, eventuellt relaterad till en virologisk återfallseffekt efter utsättning av behandlingen.

Synpunkter från EMA (baserat på effektdata från MYR 202 och MYR 203)

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, framhåller flertalet osäkerheter avseende effekt och säkerhet för bulevirtid i sitt utredningsprotokoll EPAR. Effekttuppskattningarna beskrivs som oprecisa inte statistiskt övertygande. EMA anger att det finns osäkerheter kring optimal dos och förhållande mellan antiviral effekt och påverkan på nekroinflammation. EMA listar även osäkerheter kring ny verkningsmekanism med avseende på liten säkerhetsdatabas, kort uppföljning i kliniska studier och långsiktig påverkan av bulevirtidinducerade gallsyrahöjningar. Trots osäkerheter konstaterar EMA att behandling med Hepcludex har kliniska fördelar och att produkten, trots frånvaro av heltäckande data, har en rimlig säkerhetsprofil.

EMA fastslår att tillgänglighet av produkten innebär fördelar för folkhälsan som överväger riskerna för ett tillstånd utan några godkända behandlingsalternativ och ett tydligt otillfredsställt medicinskt behov.

TLV:s diskussion

Den kliniska studien MYR 301 visar en statistiskt signifikant bättre effekt avseende det kombinerade effektmåttet (odetekterbara eller hundrafaldig minskning ($\geq 2\log_{10}$) av HDV-RNA från baslinjen och normalisering av ALAT) för bulevirtid i jämförelse med ingen behandling efter 24 och 48 veckors behandling. Vidare indikerar resultat från MYR 203 att effekten av bulevirtid kan vara bättre än den av peg-IFN α avseende det kombinerade effektmåttet. Detta eftersom det efter 24 och 48 veckors behandling med bulevirtid sågs en statistiskt signifikant respektive numeriskt bättre effekt avseende det kombinerade effektmåttet för bulevirtid i jämförelse med peg-IFN α . TLV konstaterar att antalet patienter i de kliniska studierna är få.

Enligt produktresumén är behandlingens längd minst 48 veckor och den optimala behandlingens längd okänd. Vidare bör behandlingen enligt produktresumén fortsätta så länge behandlingen är förenad med klinisk nytta. Utsättning av behandling med bulevirtid kan enligt

produktresumén leda till återaktivering av HDV- och HBV-infektion och förvärrad hepatit-sjukdom. TLV konstaterar med stöd av produktresumén att behandlingens längd är osäker.

TLV konstaterar, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultat från de kliniska studierna MYR 202 och MYR 203 tyder i stället på att utsättning av behandling leder till ökning av virusnivån.

TLV:s anlitade expert uppskattar med hänvisning till en svensk nationell studie [2] att knappt 25 procent av populationen med hepatit D i Sverige kan förväntas vara cirrotiker (F4) (varav 14 % med dekomenserad sjukdom). Studiepopulationen i MYR 202, MYR 203 och MYR 301 inkluderade patienter där 50, 23, respektive 47 procent var i fibrosstadiet F4. Den kliniska behandlingseffekten i MYR 202, MYR 203 och MYR 301 var rapporterade för hela studiepopulationen och redovisades inte var för sig för de olika fibrosstadierna Fo-F4.

Företaget har även kommit in med en subgruppsanalys som baseras på data från MYR 301 som underlag avseende en begränsad subvention till patienter som utvecklat fibrosstadierna F3 eller F4. Två tredjedelar av patienterna i MYR 301 var i fibrosstadiet F3 [-----] eller F4 (46,9 %) och företaget menar att patienter i F3 och F4 därför driver det genomsnittliga resultatet i studien. Företaget gör antagandet att patienter i F3 som behandlas med 2 mg bulevirtid har behandlingssvar i enlighet med patienter utan cirros (Fo-F3) och att patienter i F4 som behandlas med 2 mg bulevirtid har behandlingssvar i enlighet med patienter med cirros (F4). Resultaten visar att både cirrotiker och icke-cirrotiker får en behandlingseffekt av bulevirtid 2 mg jämfört med ingen behandling. TLV konstaterar att det är få patienter i varje grupp i subgruppsanalysen och att det medför att osäkerheten i resultaten blir stor.

TLV:s bedömning: Kliniska studier visar att behandling med bulevirtid resulterar i en större andel patienter med ett kombinerat behandlingssvar, det vill säga odetekterbar eller hundra-faldig minskning ($\geq 2 \log_{10}$) av HDV RNA och normalisering av ALAT, jämfört med peg-IFN α eller ingen behandling.

TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till ökning av virusnivån.

TLV konstaterar att antalet patienter i de kliniska studierna är få varför resultaten är förknippade med osäkerhet. Vidare råder osäkerhet kring hur länge behandlingen bör fortgå. Enligt produktresumén bör behandlingen fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta. TLV bedömer med stöd av produktresumén och de kliniska studierna, att behandlingens längd kan vara längre än 48 veckor. TLV anser dessutom att det finns osäkerheter kring hur behandlingseffekt av bulevirtid är kopplad till respektive fibrosstadiet (Fo-F4) då effektdata för respektive stadium inte redovisas i de kliniska studierna var för sig (MYR 202, MYR 203 och MYR 301).

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har genomfört en systemisk litteratursökning för att ta fram ett integrerat nätverk av studier. Detta, med syfte att undersöka relativ effekt och säkerhet av bulevirtid (bulevirtid 2 mg som monoterapi eller i kombination med tenofovir) jämfört med andra relevanta alternativ för behandling av patienter med kronisk hepatit D. Sökstrukturen PICOS (Population, Interventions, Comparators, Outcomes, and Study design) användes för identifiering och urval av relevanta studier. Utav totalt nitton studier som inkluderades i den systematiska översikten bedömdes åtta utav dessa studier vara relevanta för inkludering i företagets nätverksmetaanalys (NMA).

Företagets nätverksmetaanalys (NMA)

Eftersom direkt jämförelse mellan bulevirtid 2 mg i monoterapi och peg-IFN α respektive bästa understödjande behandling finns tillgängligt (MYR-studier) genomfördes en direkt metaanalys (DMA) för primära analyser. Då DMA är begränsad till pooling av kliniska studier som jämför samma behandling mot samma komparator har företaget även genomfört en indirekt jämförelse i form av en nätverkmetaanalys (NMA).

Den Bayesianska NMA:n inkluderar totalt åtta studier: fyra som utvärderar bulevirtid 2 mg \pm tenofovir kontra olika jämförelsealternativ och fyra studier som utvärderar peg-IFN α jämfört med bästa understödjande behandling (NA mot underliggande hepatit B-infektion) eller peg-IFN α i monoterapi. För en sammanfattning av dessa studier, se tabell 6.

Tabell 6 Sammanställning av studier som inkluderades i företagets NMA

Comparison	Study name	Treatment-1	Treatment-2	Treatment-3
Bulevirdide 2mg monotherapy or combination with TDF versus PEG-IFN or TDF or delayed treatment	MYR201	Bulevirdide 2mg/day sc	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc	-
	MYR202	Bulevirdide 2mg/day sc + Tenofovir 245 mg/day po	Tenofovir 245 mg/day po	-
	MYR203	Bulevirdide 2mg/day sc	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc	-
	MYR301	Bulevirdide 2mg/day sc	Delayed treatment	-
PEG-IFN versus PEG-IFN + NAs or NAs monotherapy	HIDIT-I	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc + Adefovir 10 mg/day	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc	Adefovir 10 mg/day
	HIDIT-II	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc + Tenofovir	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc	-
	Niro 2006	PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg wk sc + Ribavirin 800 mg/day po	PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg wk sc	-
	Abbas 2010	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc + Entecavir 0.5 mg/day po	PEG-IFN α -2a 180 μ g/wk sc	-

mg: milligram; NA: Nucleoside/nucleotide analogues; μ g: microgram; PEG-IFN: Pegylated interferon; po: per oral; sc: subcutaneous; wk: weekly

Resultaten från företagets NMA visar på en effektfördel för bulevirtid 2 mg i monoterapi jämfört med peg-IFN α i monoterapi respektive bästa understödjande behandling (NA i monoterapi) avseende kombinerat svar (odetekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV-RNA och normalisering av ALAT), vid vecka 24 respektive vecka 48. Den skattade procentandelen av kombinerat svar vid vecka 24 respektive vecka 48 var [-----] respektive [-----] för patienter som behandlades med bulevirtid 2 mg i monoterapi.

Yta under kumulativa rangordningskurvor (SUCRA) indikerar också att det finns en högre sannolikhet för att bulevirtid 2 mg i monoterapi är det effektivare valet av behandling sett till kombinerat svar vid vecka 24 respektive vecka 48 jämfört med övriga behandlingsalternativ i analysen. [-----].

TLV:s diskussion

Företagets Bayesianska NMA visar på en effektfördel för bulevirtid 2 mg i monoterapi jämfört med peg-IFN α respektive bästa understödjande behandling. Nätverkmetaanalyser är validerade och väl lämpade för indirekta jämförelser men medför vissa osäkerheter. Resultaten kan påverkas av heterogenitet mellan de inkluderade studierna som i detta fall bland annat utgörs av skillnader avseende studiedesign och baslinjekarakteristika och att antalet patienter i de kliniska studierna är få. På grund av begränsad tillgång av data användes inte metaregressionsteknik för justering av skillnader och genomförda känslighetsanalyser var i viss mån begränsade i sin utformning (exklusion av outliners).

Nätverkmetaanalysen, som ligger till grund för företagets hälsoekonomiska bedömning, består främst av data från studie MYR 301, men data från ett fåtal patienter som behandlats med

bulevirtid i monoterapi i studie MYR 203 ingår också. Nätverksmetaanalysen innehåller totalt åtta studier, men det är bara från MYR 301 och MYR 203 som det finns data vid 48 veckor för det kombinerade utfallsmåttet.

I de kliniska studierna, MYR 202, 203 och 301, redovisas inte behandlingseffekten var för sig för de olika fibrosstadierna (F0-F4) utan för studiepopulationen som en helhet. Fördelningen mellan de olika fibrosstadierna i studierna är olika och andelen patienter i F4 är större i MYR 202 och MYR 301 (50 % respektive 47 %) jämfört med MYR 203 (17 %). I den nationella studien av Kamal et al (2020) anges att knappt 25 procent har kompenserad cirros (F4). Fördelningen mellan de olika fibrosstadierna i nätverksmetaanalysen framgår inte i rapporten. Sannolikt är andelen patienter i F4 något lägre i nätverksmetaanalysen eftersom patienter från både MYR 301 och MYR 203 ingår i denna, vilket något bättre skulle motsvara patientpopulationen i svensk klinisk praxis. Mot bakgrund av detta anser TLV det rimligt att använda resultatet från nätverksmetaanalysen i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av företagets indirekta jämförelse i form av en nätverksmetaanalys (NMA), att behandling med bulevirtid i monoterapi har bättre effekt än bästa understödjande behandling avseende det kombinerade behandlingssvaret minst hundrafaldig minskning av HDV-nivå samt normalisering av ALAT. Vidare indikerar resultaten i NMA:n en effektfördel för behandling med bulevirtid (Hepcludex) i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Mot bakgrund av detta bedömer TLV att behandling med bulevirtid (Hepcludex) i monoterapi sannolikt ger bättre effekt avseende det kombinerade behandlingssvaret jämfört med peg-IFN α .

Vad gäller den begränsade patientpopulation vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4 är det kliniska studieunderlaget osäkert, främst på grund av att studierna innehöll få patienter. Underlaget har heller inte delats upp i olika fibrosstadier. Trots dessa osäkerheter utgår TLV från att effektförhållandena föreligger oavsett fibrosstadium.

TLV bedömer att det är rimligt att använda resultaten för bulevirtid och bästa understödjande behandling från MYR 301 som grund för den hälsoekonomiska analysen för den begränsade patientpopulationen (F3-F4). Detta eftersom MYR 301 innehåller en högre andel patienter med dessa fibrosstadier än patientpopulationen i MYR 203 som ingår i företagets nätverksmetaanalys.

2.4.3 Risk för morbiditet och mortalitet

I företagets hälsoekonomiska analys används ett antal studier för att härleda risken för att utveckla cirros (CC), dekompenenserad cirros (DCC), hepatocellulär cancer (HCC) och mortalitet kopplad till hepatit D virusnivå och leverinflammation. Två parametrar som har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen är förhöjd leverrelaterad mortalitet samt fibrosregression från F4 till F3 och från F3 till F2. Nedan beskrivs de studier som ligger till grund för dessa antaganden samt TLV:s bedömning av deras relevans. Utöver dessa parametrar, har TLV inte bedömt relevansen av studiedata för andra hälsotillstånd och risker. Detta eftersom TLV anser att det inte har någon avgörande betydelse för förslag till beslut. TLV har inte bedömt relevansen av studier för övriga hälsotillstånd och risker då de inte bedöms ha avgörande betydelse för förslaget till beslut.

Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död

Ihållande virusreplikation och leverinflammation leder till utveckling av levercirros hos personer med kronisk hepatit. Jämfört med hepatit B och hepatit C är risken för sjukdomsprogression till cirros högre vid hepatit D-infektion. I den hälsoekonomiska modellen antas en förhöjd mortalitetsrisk för patienter med kompenserad cirros (F4).

Företaget uppger att antaganden om övergångssannolikheter för sjukdomsprogression i modellen generellt sett är baserade på data från hepatit B som sedan modifierats baserat på hur hepatit D-patienter förhåller sig till hepatit B-patienter. För att skatta risken för att progrediera från kompenserad cirros till leverrelaterad död har företaget använt övergångssannolikheten för hepatit B (Fattovich et al. 2003) modifierad med risken för hepatit D i förhållande till hepatit B (Fattovich et al. 2000). I Fattovich 2003 uppges en incidens per 100 personår för leverrelaterad död vid hepatit B på 3,5. Enligt Fattovich (2000) ger samtidig kronisk HBV och HDV en ökad risk för mortalitet jämfört med HBV monoinfektion. Studien av Fattovich är en retrospektiv kohortstudie på 200 västeuropeiska patienter med kompenserad cirros och visar att dödligheten fördubblades hos personer med anti-HDV jämfört med HDV-negativa patienter.

Företaget menar att det är motiverat att antaganden om övergångssannolikheter baseras på data från hepatit B eftersom det enligt företaget finns mer robust data kring hepatit B och förhållandet mellan hepatit B och hepatit D än vad det finns om hepatit D som enskild sjukdom.

Fibrosregression för patienter som svarar på behandling

Företaget menar med stöd av sina anlitade kliniska experter att en behandling som minskar inflammationen i levern sannolikt kommer att leda till fibrosregression hos patienter. Som stöd för detta hänvisar företaget till studier av Marcellin et al [19] och Farci et al. [20] Marcellin et al studerade patienter med kronisk hepatit B som stod på behandling med NA i minst fem år. Resultat från år fem visar att 51 procent av patienterna hade dokumenterad fibrosregression. Farci et al studerade patienter med kronisk hepatit D som behandlades med Peg-IFN α under 48 veckor. I studien rapporterades fibrosregression hos fyra av sex patienter med ihållande biokemiskt svar 11,5 år efter avslutad behandling. Dessa patienter hade aktiv cirros i sina tre första leverbiopsier och frånvaro av fibros i sin senaste leverbiopsi vid tidpunkten 11,5 år efter avslutad behandling. I publikationen dras slutsatsen att det fanns ett samband mellan fibrosregression och en signifikant minskning av HDV-RNA. TLV noterar att fibrosregression inte är likställt med fullständig regression av cirros eftersom vaskulära abnormiteter kvarstår i lever även vid regression av fibros.

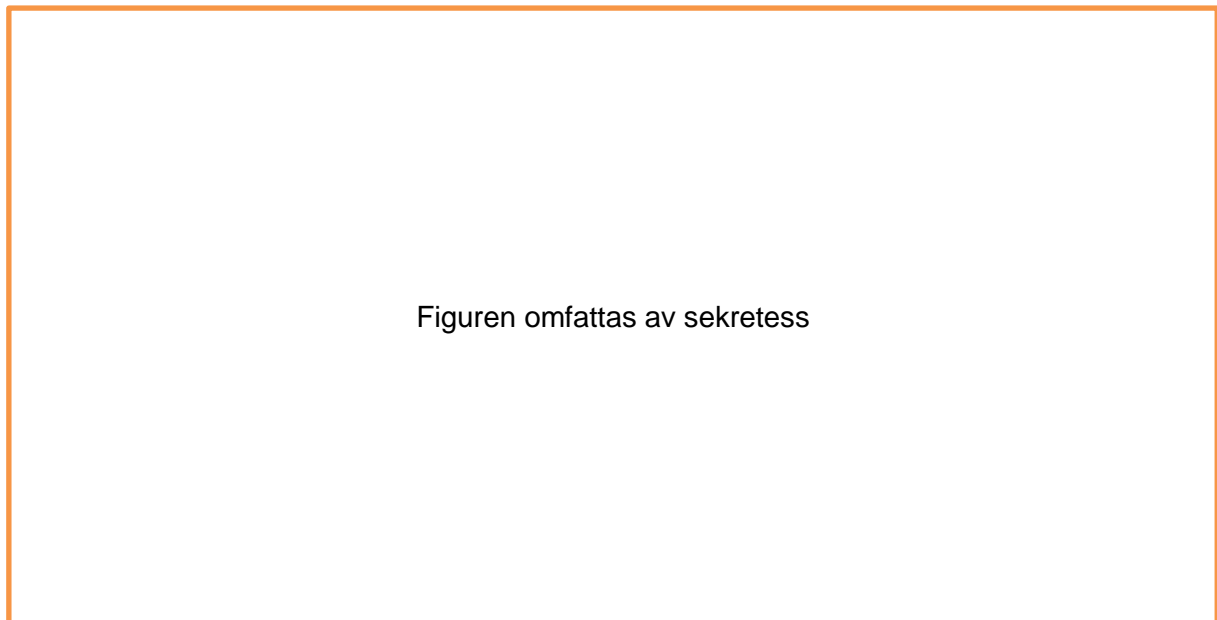
TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden om förhöjd (leverrelaterad) mortalitet samt fibrosregression för patienter som svarar på behandling från F4 till F3 och från F3 till F2 är rimliga.

3 Hälsoekonomi

Då godkännandet av Hepcludex är ett villkorat godkännande innebär det att EMA:s rådgivande kommitté, CHMP, har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker. Detta innebär att osäkerheterna är större än när det finns ett heltäckande kliniskt underlag.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) utvärderas för behandling med Hepcludex hos vuxna patienter med kronisk HDV-infektion som är plasma (eller serum) HDV-RNA positiva som har kompenserad leversjukdom. Behandling med Hepcludex i monoterapi jämförs med bästa understödjande behandling eller peg-IFN α (för patienter som tolererar peg-IFN α).

Den hälsoekonomiska modellen består av nio hälsotillstånd som speglar sjukdomsprogression för kronisk HDV-infektion, se figur 1. Patienten förflyttar sig mellan dessa hälsotillstånd när patienten progredierar i sin sjukdom, beroende på om patienten svarar eller inte svarar på behandling. I modellen antas att de patienter som svarar på behandling (utifrån det kombinerade effektmåttet (odetekterbar eller hundrafaldig minskning ($\geq 2\log_{10}$) av HDV-RNA och normalisering av ALAT) antas minska sjukdomsprogression. [-----].



Figur 1 Den hälsoekonomiska modellstrukturen

I företagets hälsoekonomiska modell används ett livstids tidsperspektiv (60 år) som tidshorisont. Alla kostnader och effekter diskonteras med 3 procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur speglar sjukdomsförloppet av kronisk hepatit D.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Patientkaraktäristika är hämtad från MYR 301, en randomiserad fas 3-studie, där medelåldern var 43 år och 49 procent var män. I den hälsoekonomiska modellen fördelas en kohort patienter med avseende på [-----].

Tabell 7 Fördelning av patienter fibrosstadier

Tabellen omfattas av sekretess

Det primära kliniska effektmåttet som används i modellen är ett kombinerat effektmått (odektekterbar eller hundrafaldig minskning av HDV RNA och normalisering av ALAT). Behandlingseffekten bestäms av fördelningen mellan patienter som svarar på behandling med Hepcludex (kombinerat effektmått). Behandlingseffekt för patienter som behandlas med peg-IFN α eller bästa understödjande behandling (combined response endpoint clinical trial data) baseras på en indirekt jämförelse (NMA) utifrån de kliniska studierna efter 48 veckor i enlighet med behandlingseffekt redovisas i tabell 8. Det primära effektmåttet som används till den hälsoekonomiska modellen hämtades från resultatet i företagets nätverksmetaanalys.

Tabell 8 Behandlingseffekt för patienter som behandlas med Hepcludex, peg-IFN α eller bästa understödjande behandling [-----]

Tabellen omfattas av sekretess

[-----]. Enligt produktresumén (SmPC) är behandlingens längd okänd. Behandlingen ska dock pågå så länge patienten har klinisk effekt. I modellen antas att behandlingen [-----].

[-----].

Tabell 9 Övergångssannolikheter för fibrosstadier och leversjukdom (rates)

Hälsostadie Från	Till	Sannolikhet	Källa
[-----]	[-----]	[-----]	Papatheodoridis (2008) [24] increased by 3x per Da (2019) [25]
	[-----]	[-----]	Hsu (2002) [26] increased by 2,77 per Alfaiate (2020) [27]
[-----]	[-----]	[-----]	Dakin (2010) [28] increased by 2,2 per Fattovich (2003) [13]
	[-----]	[-----]	Dakin (2010) [28] increased by 2,77 per Alfaiate (2020) [27]

	[-----]	[-----]	Fattovich (2003) [13] increased by 2 per Fattovich (2000) [29]
[-----]	[-----]	[-----]	Dakin (2010) [28] increased by 2,77 per Alfaiate (2020) [27]
	[-----]	[-----]	Dakin (2010) [28]
	[-----]	[-----]	Fattovich (2003) [13]
[-----]	[-----]	[-----]	Dakin (2010) [28]
	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	

I modellen antas att patienten har en sannolikhet att [-----]. Generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker för allmänpopulationen hämtades från svenska data och appliceras i varje hälsostadie i modellen. Vidare antas att patienter som står på behandling med Hepcludex och svarar på behandling (får respons) har en lägre risk för att progrediera (försämras i sin sjukdom) jämfört med patienter som inte får respons. [-----]. Dessa redovisas i tabell 10.

Tabell 10 Behandlingseffekt för patienter som behandlas med peg-IFN α eller bästa understödande behandling (combined response endpoint clinical trial data)

Hälsostadie Från	Till	Hazardkvot	Källa
[-----]	[-----]	[-----]	Gilead data on file 2021b [30]
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	
	[-----]	[-----]	

I modellen antas att patienter som svarar på behandling även kan förflytta sig från CC (F4) till F3 och F3 till F2 det vill säga regression. I modellen antas en årlig övergångssannolikhet att förflytta sig från CC (F4) till F3 på [-----] (Farci 2004) [20] och en årlig övergångssannolikhet att förflytta sig F3 till F2 på [-----] (Marcellin 2013) [19].

Biverkningar som antas i modellen redovisas i tabell 11.

Tabell 11 Biverkningar

Tabellen omfattas av sekretess

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte kan antas vara ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna visar i stället på att utsättning av behandling leder till en ökning av virusnivån. TLV bedömer därför att behandlingen kan antas pågå så länge patienter som behandlas med Hepcludex ger effekt. Behandlingslängden och antal patienter som står på eller avbryter behandlingen med Hepcludex kommer att ha stor påverkan på resultatet.

Vidare finner TLV att det inte framgår hur behandlingseffekten som hämtas från de kliniska studierna är kopplad till den underliggande fördelningen av patienter avseende fibrosstadierna (F0-F4) då dessa inte redovisas var för sig.

Företagets antagande om att endast patienter som svarar på behandling för Hepcludex antas kunna förflytta sig från CC/F4 till F3 och F3 till F2 det vill säga regression bedöms inte som

rimligt. TLV bedömer i stället att patienter som svarar på behandling kan antas gälla oavsett behandlingsarm och har därför valt att justera detta antagande i TLV:s grundscenario.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteteten är i första hand kopplad till sjukdomens progression, det vill säga ett försämrat hälsotillstånd ger en lägre livskvalitetsvikt.

Livskvalitetsvikter samlades in med ett EQ-5D formulär i den kliniska studien MYR 301 där företaget anger att för de patienter som svarar på behandling uppmättes en skillnad på [-----]. Denna skillnad är härledd från mätning vid vecka 48.

Eftersom det saknas livskvalitetsvikter från MYR 301 i modellens samtliga hälsotillstånd har företaget använt data för patienter [-----]. Dessa livskvalitetsvikter presenteras i tabell 12.

Tabell 12 Livskvalitetsvikter förknippade med fibrosstadier

Hälsostadie	Responder	Non-responder	Källa
[-----]	[-----]	[-----]	Gilead Data on file 2022a och 2022b [31] [32]
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	

För patienter som progredierar till hälsotillstånden [-----]. Dessa livskvalitetsvikter presenteras i tabell 13.

Tabell 13 Livskvalitetsvikter förknippade med fibrosstadier

Hälsostadie	Värde	Källa
[-----]	[-----]	Gilead Data on file 2022b [32]
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	

Företaget har även inkluderat livskvalitetsavdrag för (behandlingsrelaterade) biverkningar i enlighet med tabell 14. [-----].

Tabell 14 Livskvalitetsavdrag förknippade med biverkningar

Händelse	Värde	Källa
Neutropeni	-0,0359	Sullivan 2006 [33]
Trombocytopeni		
Leukopeni		

TLV:s bedömning: Den hälsorelaterade livskvaliteteten är i första hand förknippad med sjukdomens progression, det vill säga ett försämrat hälsotillstånd ger en lägre livskvalitetsvikt vilket TLV bedömer som rimligt.

Företagets antagande om att samtliga patienter som svarar på behandling får ytterligare ett tillägg på [-----] utöver de fördefinierade hälsostadierna i modellen över modellens tidshorisont bedöms inte som rimligt. Oavsett om patienten får effekt av behandlingen eller inte bör de livskvalitetsvikter som förknippas med modellens hälsotillstånd vara förknippade med samma livskvalitetsvikt. [-----]

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Hepcludex

Ansökt pris för Hepcludex är 74 168,25 kronor per förpackning (AUP). Företaget har utgått från ett antagande att den dagliga dosen för Hepcludex är 2 mg. Detta motsvarar en kostnad på 2 472 kronor per patient och dag eller 902 998 kronor per patient och år. Läkemedelskostnaden för Hepcludex redovisas i tabell 15.

Tabell 15 Läkemedelskostnad för Hepcludex, SEK, AUP

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Kostnad per mg	Dos per dag	Kostnad per dag	Kostnad per år*
Hepcludex	74 168,25 kr	1 997,85 kr	2 mg	2 472 kr	902 998 kr

Peg-IFN α

I modellen antas att peg-IFN α med 180 mg en per vecka i 48 veckor. Den totala behandling-kostnaden skattades till 376 307 kronor per patient och 48 veckors behandling (7 839,74 kronor per förpackning, 180 mg).

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I modellen ingår kostnader för respektive hälsostadie i modellen i enlighet med tabell 16.

Tabell 16 Kostnader för monitorering, SEK, AUP (för patienter på behandling med Hepcludex/peg-IFN α)

Händelse	Enhetskostnad	Källa
[-----]	[-----]	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen (2022)
[-----]	[-----]	ICD 10
[-----]	[-----]	Lidgren et al. (2007) [34]
[-----]	[-----]	IHE (2016) [35]
[-----]	[-----]	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen (2022)
[-----]	[-----]	Lidgren et al. (2007) [34]
[-----]	[-----]	Antagande

I modellen ingår kostnader för monitorering i enlighet med tabell 17 [-----].

Tabell 17 Kostnader för monitorering, SEK, AUP (för patienter på behandling med Hepcludex/peg-IFN α)

Händelse	Initering (engångshändelse)		Pågående behandling		Enhetskostnad	Källa
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]		
Hepatologist visit	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	2 545 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021 BLÄK01 Läkarpbesök (infektionssjukdomar)
Outpatient visit	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	1 774 kr	Södra Regionvårdsnämnden prislista 2021 Section 4.2. Övrig offentlig vård, Läkarpbesök (inkl. all medicinsk service)

Fibroscan	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	3 399 kr	Södra Regionvårdsnämnden prislistor klinisk patologi 2021, mellannålsbiopsi lever 1449
HBV DNA test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	1 442 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit B-virus, kvantitativ test, DNA M57479
HDV DNA test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	1 071 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit C-virus, kvantitativ test, DNA M57569
Liver enzyme test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	77 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, NPU19981 P-ALAT, NPU22279 P-ASAT. NPU01144 P-ALP, SWE05155 P-Albumin (imm), NPU01370 P-Bilirubin, NPU03278 P.Protein (total)
Complete blood count	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	82 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, NPU1960 B-Eryocyter, NPU01961 B-EVF, NPU28309 B-Hb (Hemoglobin), NPU01944 Erc(B)-MCV, NPU26880 Erc(B)-MCH, NPU28315 Erc(B)-MCHC, NPU02593 B-Leukocyter, NPU03568 B-Trombocyter
TSH test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	22 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, TSH kod NPU03577 P-TSH Tyrotropin
Renal function test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	110 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, NPU01459 P-Urea, NPU01472 P-Koldioxid, NPU03429 P-Natrium, NPU03230 P-Kalium, NPU01536 P-Klorid, SKA06623 Pt-eGFR medel, relativ (Cystatin C och Kreatinin ingår), NPU02192 P-Glukos, NPU04998 P-Kreatinin (enz), SWE05155 P-Albumin (imm)
Bilirubin test/ALP test	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	46 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, NPU01144 P-ALP, NPU01370 P-Bilirubin, NPU01368 P-Bilobulin konjugerat, NPU22283 P-GT
Ultrasound for HCC screening and surveillance	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	1 313 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021, ULJ94100 ULJ lever
Protime/INR	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	148 kr	Södra Regionvårdsnämnden Klinisk Kemi 2021, NPU01687 P-Enstegs protrombin, NPU01685 P-PK (INR)
Anti-HDV IgG	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	223 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021, Anti-HDV screeningstest M57497
HBsAg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	100 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021, Hepatit B, HBsAg M57914
HCV Ab	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	99 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021, Hepatit C, screeningstest Anti-HCV M57886
HIV Ab	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	527 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021, HIV-1-antigen M57632
Hepatitis A IgG	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	90 kr	Södra Regionvårdsnämnden Prislistor bild- och funktionsmedicin 2021,

						Hepatit A, immunitetstest Anti-HAV total M57882
--	--	--	--	--	--	---

3.2.3 Övriga direkta kostnader

I modellen ingår kostnader för biverkningar [-----]. Dessa redovisas i tabell 18.

Tabell 18 Kostnader för biverkningar, SEK, AUP

Händelse	Enhetskostnad	Källa
Neutronepenia	47 317 kr	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdregionen (2022). DRG R=9C i RES & immunologisk sjuk U
Thromocytopenia		Antagande (samma som för neutronopenia)
Leukopenia		Antagande (samma som för neutronopenia)

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaden för Hepcludex främst påverkas av antagandet om behandlingens längd och dos. TLV redovisar känslighetsanalyser där antagandet kring behandlingens längd och dos varierar.

TLV har inte inkluderat några indirekta kostnader i sina analyser.

4 Resultat

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling. Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α .

Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hepcludex till regionerna.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2.2 och 4.2.3 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.4 och 4.2.5.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på vuxna patienter med kronisk HDV-infektion som behandlas med Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling för patienter som inte tolererar peg-IFN α eller för patienter som tolererar peg-IFN α .

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Patientkaraktäristika är hämtad från MYR 301 där medelåldern var 43 år
- Andelen män var 49 procent
- Fördelningen av fibrosstadierna vid baslinjen baseras på [-----]
Livstids tidshorisont (60 år)

- Daglig dos bulevirtid är 2 mg
- Andelen av patienter som svarar på behandling med Hepcludex är [-----] baserat på en indirekt jämförelse (NMA)
- Behandlingslängden är livstid
- Patienter som svarar på behandling för Hepcludex antas kunna förflytta sig från CC/F4 till F3 och F3 till F2 det vill säga regression
- Livskvalitetsvikter baserade på patienter med hepatit B (på grund av avsaknad av HDV-specifika livskvalitetsvikter).
- Samtliga patienter som uppnått respons (svarar på behandling) får ytterligare ett tillägg på [-----] utöver de fördefinierade hälsostadierna i modellen
- Både kostnader och effekter diskonteras med 3 procent årligen.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling (BSC). Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Resultaten redovisas i tabell 19 och tabell 20.

Tabell 19 Resultat i företagets grundscenario (BSC)

Tabellen omfattas av sekretess

Tabell 20 Resultat i företagets grundscenario (peg-IFN α)

Tabellen omfattas av sekretess

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser.

Tabell 21 Resultat i företagets känslighetsanalyser, Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understöd-
jande behandling (BSC)

Tabellen omfattas av sekretess

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har utgått från följande antaganden:

- Patienter som uppnått respons (svarar på behandling) får ytterligare ett tillägg på [---- --] utöver livskvalitetsvikterna förknippade med de fördefinierade hälsostadierna i modellen har exkluderats.
- Patienter som svarar på behandling antas även kunna förflytta sig från CC/F4 till F3 och F3 till F2 det vill säga regression för modellens samtliga behandlingsarmar (det vill säga inte enbart patienter som behandlas med Hepcludex).

För patienter i fibrosstadierna F3-F4 har TLV utgått från följande antaganden:

- För patienter som befinner sig i fibrosstadierna F3 och F4 hämtas data för klinisk effekt från MYR 301 [-----] och vecka 48 (44,9 %) det vill säga för patienter som behandlas med Hepcludex jämfört med både bästa understödande behandling och peg-IFN α .
- För patienter som behandlas med bästa understödande behandling hämtas data för klinisk effekt från MYR 301 (2,0 %).

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario (samtliga patienter)

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α .

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Resultaten presenteras i tabell 22 till tabell 25.

Tabell 22 Resultat i TLV:s grundscenario (BSC) för samtliga patienter, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Tabellen omfattas av sekretess

Tabell 23 Resultat i TLV:s grundscenario (peg-IFN α) för samtliga patienter, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Tabellen omfattas av sekretess

Tabell 24 Resultat i TLV:s grundscenario (BSC) för samtliga patienter med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

	Hepcludex	Bästa understödande behandling (BSC)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-Kostnader "hälsostadier"	[-----]	[-----]	[-----]
-Monitorering	[-----]	[-----]	[-----]

Kostnader för biverkningar (AE)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	2,01
QALYs	[-----]	[-----]	1,78
Kostnad per vunnet levnadsår			859 614 kr
Kostnad per vunnet QALY			973 698 kr

Tabell 25 Resultat i TLV:s grundscenario (peg-IFN α) för samtliga patienter, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

	Hepcludex	peg-IFN α	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-Kostnader "hälsostadier"	[-----]	[-----]	[-----]
-Monitorering	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar (AE)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	1,75
QALYs	[-----]	[-----]	1,56
Kostnad per vunnet levnadsår			797 961 kr
Kostnad per vunnet QALY			898 237 kr

4.2.3 Resultat i TLV:s grundscenario (patienter i fibrosstadierna F3 och F4)

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka [-----] för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka [-----] Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Resultaten presenteras i tabell 26 till tabell 29.

Tabell 26 Resultat i TLV:s grundscenario (BSC) förpatienter i fibrosstadierna F3 och F4, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Tabellen omfattas av sekretess

Tabell 27 Resultat i TLV:s grundscenario (peg-IFNα) förpatienter i fibrosstadierna F3 och F4, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

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

Tabell 28 Resultat i TLV:s grundscenario (BSC) för patienter i fibrosstadierna F3 och F4, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

	Hepcludex	Bästa understödjande behandling (BSC)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-Kostnader "hälsostadier"	[-----]	[-----]	[-----]
-Monitorering	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar (AE)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	2,38
QALYs	[-----]	[-----]	2,08
Kostnad per vunnet levnadsår			651 879 kr
Kostnad per vunnet QALY			745 150 kr

Tabell 29 Resultat i TLV:s grundscenario (peg-IFNα) förpatienter i fibrosstadierna F3 och F4, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

	Hepcludex	peg-IFNα	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader			
-Kostnader "hälsostadier"	[-----]	[-----]	[-----]
-Monitorering	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för biverkningar (AE)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	1,99
QALYs	[-----]	[-----]	1,75
Kostnad per vunnet levnadsår			611 933 kr
Kostnad per vunnet QALY			695 673 kr

4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser (samtliga patienter)

Känslighetsanalyserna utfördes genom att ändra en parameter i taget om inget annat anges i tabellen.

Resultaten redovisas i tabell 30 till tabell 33 nedan.

Tabell 30 TLV:s känslighetsanalyser (BSC) för samtliga patienter, utan hänsyn tagen till sidoöverenskomelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) [-----]	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	0%, 0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	70%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förhöjd mortalitet/leverre- laterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en ju- stering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10% (en ju- stering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 31 TLV:s känslighetsanalyser (peg-IFN α) för samtliga patienter, utan hänsyn tagen till sidoöverens-kommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Lev-nadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) [-----]	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	0%, 0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	70%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förhöjd mortalitet/leverre- laterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en ju- stering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10% (en ju- stering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 32 TLV:s känslighetsanalyser (BSC) för samtliga patienter, med hänsyn tagen till sidoöverenskom-melse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Lev-nadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	[-----]	973 698 kr
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	948 014 kr

Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) [-----]	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	1 004 801 kr
	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	948 682 kr
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	0%, 0%	[-----]	[-----]	[-----]	1 237 947 kr
	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	1 073 253 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	Dominerad			
	70%	[-----]	[-----]	[-----]	3 838 053 kr
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	2 137 874 kr
	40%	[-----]	[-----]	[-----]	1 711 951 kr
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	1 406 573 kr
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	1 180 687 kr
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	1 020 642 kr
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	969 913 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	996 196 kr
Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	985 761 kr
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	988 161 kr
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	4 813 424 kr
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	2 856 570 kr
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 411 217 kr
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 096 968 kr
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 002 283 kr
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	976 016 kr

Tabell 33 TLV:s känslighetsanalyser (peg-IFN α) för samtliga patienter med hänsyn tagen till sidoöverens-kommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	[-----]	898 237 kr
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	873 386 kr
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) [-----]	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	923 664 kr
	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	878 406 kr

Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	0%, 0%	[-----]	[-----]	[-----]	1 125 277 kr
	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	982 601 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	Dominerad			
	70%	Dominerad			
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	9 483 986 kr
	40%	[-----]	[-----]	[-----]	2 083 104 kr
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	1 319 711 kr
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	1 040 402 kr
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	916 817 kr
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	924 797 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	917 217 kr
Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	910 629 kr
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	910 586 kr
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	886 226 kr
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	2 590 479 kr
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 335 133 kr
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 026 652 kr
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	928 798 kr
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	900 758 kr

4.2.5 TLV:s känslighetsanalyser (patienter i fibrosstadierna F3 och F4)

Känslighetsanalyserna utfördes genom att ändra en parameter i taget om inget annat anges i tabellen.

Resultaten redovisas i tabell 34 till tabell 37 nedan.

Tabell 34 TLV:s känslighetsanalyser (BSC) för patienter i fibrosstadierna F3 och F4, utan hänsyn tagen tillsidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s analyser baseras på företagets subgruppsanalys MYR 301 F3 (50%) F4 (50%)		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) <i>Hepcludex 44,9%</i>	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	70%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dosering, Hepcludex <i>2mg 100%</i>	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont <i>60 år</i>	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 35 TLV:s känslighetsanalyser (peg-IFN α) för patienter i fibrosstadierna F3 och F4, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s analyser baseras på företagets subgruppsanalys MYR301 F3 (50%) F4 (50%)		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) <i>Hepcludex 44,9%</i>	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2)	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

[-----] [-----]	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	70%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förhöjd mortalitet/leverre- laterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 36 TLV:s känslighetsanalyser (BSC) för patienter i fibrosstadierna F3 och F4, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Lev- nadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s analyser baseras på företagets subgruppsanalys MYR301 F3 (50%) F4 (50%)		[-----]	[-----]	[-----]	745 150 kr
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	728 862 kr
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) Hepcludex 44,9%	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	725 494 kr
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	769 515 kr
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	730 866 kr
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	760 918 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling	100%	[-----]	[-----]	[-----]	25 096 668 kr

[-----]	70%	[-----]	[-----]	[-----]	2 060 083 kr
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	1 357 409 kr
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	977 607 kr
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	851 088 kr
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	764 250 kr
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	762 009 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	762 005 kr
Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	756 496 kr
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	753 671 kr
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	736 636 kr
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 803 990 kr
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	988 407 kr
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	816 141 kr
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	762 442 kr
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	746 625 kr

Tabell 37 TLV:s känslighetsanalyser ((peg-IFN α), för patienter i fibrosstadierna F3 och F4, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser	Justeringar	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s analyser baseras på företagets subgruppsanalys MYR301 F3 (50%) F4 (50%)		[-----]	[-----]	[-----]	695 673 kr
Ålder 43 år	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	680 070 kr
Klinisk effekt, kombinerat behandlingssvar (vecka 48) Hepcludex 44,9%	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	678 338 kr
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	718 046 kr
Fibrosregression (F4 till F3 + F3 till F2) [-----] [-----]	+10%	[-----]	[-----]	[-----]	684 075 kr
	-10%	[-----]	[-----]	[-----]	708 531 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling [-----]	100%				Dominerad
	70%				Dominerad
	50%	[-----]	[-----]	[-----]	4 441 529 kr

	30%	[-----]	[-----]	[-----]	945 735 kr
	20%	[-----]	[-----]	[-----]	768 560 kr
	10%	[-----]	[-----]	[-----]	697 411 kr
	0%	[-----]	[-----]	[-----]	733 130 kr
Andel patienter som antas avbryta behandling (HBsAg seroconversion) [-----]	0%	[-----]	[-----]	[-----]	710 379 kr
Förhöjd mortalitet/leverrelaterad död [-----]	-50%	[-----]	[-----]	[-----]	708 407 kr
Progressionstakt, endast Fx to Fx+1	+10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	702 985 kr
	-10% (en justering)	[-----]	[-----]	[-----]	688 362 kr
Dosering, Hepcludex 2mg 100%	2mg (95%), 10 mg (5%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	2 mg (0%), 10 mg (100%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont 60 år	10 år	[-----]	[-----]	[-----]	1 640 411 kr
	20 år	[-----]	[-----]	[-----]	938 137 kr
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]	769 481 kr
	40 år	[-----]	[-----]	[-----]	713 983 kr
	50 år	[-----]	[-----]	[-----]	697 245 kr

De parametrar som främst påverkar resultatet i TLV:s känslighetsanalyser är behandlingens längd och antal patienter som står på behandling med Hepcludex. En kortare tidshorisont innebär en högre kostnad per vunnet QALY.

En förutsättning för att kostnaden per vunnet QALY skulle betraktas som kostnadseffektiv är att patienten behöver stå på behandlingen under en längre tidsperiod, ett livstids tidsperspektiv, för att kostnaden för användningen ska bedömas som rimlig. Detta eftersom kliniska studier har visat att utsättning av läkemedlet innebär att virusnivån ökar efter avslutad behandling och att behandlingens längd är okänd enligt produktresumén.

Resultatet i TLV:s grundscenarier och TLV:s känslighetsanalyser gäller även under förutsättning att samtliga patienter behandlas med en dos om 2 mg. En högre dosering om 10 mg skulle innebära att kostnaden per vunnet QALY ökar betydligt.

4.2.6 Osäkerhet i resultaten

Enligt produktresumén är behandlingstiden minst 48 veckor och den optimala behandlingstiden okänd. Vidare bör behandlingen enligt produktresumén fortsätta så länge behandlingen är förenad med klinisk nytta. TLV bedömer därför att det råder stor osäkerhet kring behandlingens längd. De känslighetsanalyser som TLV har utfört visar att behandlingens längd och antalet patienter som står på behandling har stor inverkan på resultatet.

TLV bedömer vidare, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte kan antas vara ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till en ökning av virusnivån.

Behandlingslängd och antalet patienter som står på behandling är därför de faktorer som främst driver resultatet i den hälsoekonomiska analysen i form av en överlevnadsvinst samt hälsorelaterad livskvalitet för de som behandlas med Hepcludex.

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

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger en fullskalig försäljning på [-----].

Företaget uppger att det finns cirka 50 till 70 nydiagnostiserade patienter per år enligt Folkhälsomyndigheten. Företaget antar att [-----] kommer att behandlas med Hepcludex vilket skulle motsvara [-----] per år. Företagets fullskaliga försäljning baseras på att [-----] skulle behandlas med Hepcludex 5 år efter introduktionen. Företaget påtalar att skattningen beror på behandlingstakt, behandlingslängd och en eventuell överenskommelse avseende kostnad efter återbäring.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med Hepcludex utgör en ny marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödande behandling med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter i fibrosstadierna F3 och F4 till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse.

TLV har identifierat flera osäkerheter och bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till en ökning av virusnivå och att den optimala behandlingslängden är okänd. Enligt produktresumén bör behandlingen fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta. De parametrar som främst påverkar resultatet i TLV:s känslighetsanalyser är behandlingslängd och antal patienter som står på behandling med Hepcludex. En kortare tidshorisont innebär en högre kostnad per vunnet QALY.

Resultatet i TLV:s grundscenarier och TLV:s känslighetsanalyser gäller även under förutsättning att samtliga patienter behandlas med en dos om 2 mg. En högre dosering om 10 mg skulle innebära att kostnaden per vunnet QALY ökar betydligt.

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

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien har en pågående utvärdering avseende både klinisk effekt och kostnadseffektiviteten av buevritid för behandling av kronisk hepatit D (HDV). Det planerade datumet för publicering är januari 2023

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 38 Företagets uppgifter om pris och subventionsstatus i andra europeiska länder (2022-09-19)

Tabellen omfattas av sekretess

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

Hepatit D (HDV) är ett virus som infekterar levern och kan orsaka allvarlig leversjukdom. Viruset behöver hepatit B-virus (HBV) för att föröka sig och infekterar endast personer med samtidig HBV-infektion. Kronisk HDV-infektion är associerad med en ökad risk för levercirros, (skrumplever) sviktande leverfunktion och levercancer som i förlängningen kan leda till död om inte patienten levertransplanteras. Fibrosstadiet anges i en skala från Fo till F4, där Fo innebär normal levervävnad medan F4 innebär levercirros (skrumplever).

Det saknas utförliga nationella behandlingsrekommendationer för HDV eftersom behandlingsmöjligheterna är begränsade. Nuvarande behandling är begränsad till peg-IFN α som används off label (utanför godkänt användningsområde) mot HDV-infektion. Effektiv behandling för majoriteten av patienterna med HDV-infektion saknas.

Hepcludex (bulevirtid) är avsett för behandling av kronisk infektion med HDV i plasma (eller serum) hos HDV-RNA-positiva vuxna patienter med kompenserad leversjukdom.

Hepcludex innehåller den aktiva substansen bulevirtid som hindrar HBV och HDV från att komma in i levercellerna genom att binda till ett leverprotein som viruset använder som receptor för att tränga in i cellerna. Hepcludex är det första läkemedlet som godkänts för behandling av HDV-infektion.

TLV bedömer att svårighetsgraden för kronisk HDV-infektion hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom är hög på gruppnivå.

TLV bedömer att peg-IFN α utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för de patienter med kronisk HDV-infektion som tolererar behandling med peg-IFN α . Vidare bedömer TLV att bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för de patienter som inte tolererar peg-IFN α . Med bästa understödjande behandling avses ingen behandling mot HDV-infektion. Där emot kan behandling av underliggande HBV-infektion med nukleosid-/nukleotidanaloger (NA) förekomma.

Kliniska studier (MYR 202, MYR 203 och MYR 301) visar att behandling med bulevirtid resulterar i en större andel patienter med ett kombinerat behandlingssvar (odetekterbar eller hundrafaldig minskning ($\geq 2 \log_{10}$) av HDV RNA (virusarvsmassa) och normalisering av ALAT [alaninaminotransferas, markör för inflammation i levern]), jämfört med ingen behandling. Vid jämförelse med peg-IFN α uppmättes en numeriskt högre andel patienter med behandlingssvar men ingen statistisk signifikans uppnåddes i studien som hade ett lågt patientantal.

TLV bedömer, med stöd av företagets indirekta jämförelse, i form av en nätverksmetaanalys (NMA), att behandling med bulevirtid i monoterapi har bättre effekt än bästa understödjande behandling avseende det kombinerade behandlingssvaret minst hundrafaldig minskning av HDV-nivå samt normalisering av ALAT. Vidare indikerar resultaten i NMA:n en effektfördel för behandling med bulevirtid i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Mot bakgrund av detta bedömer TLV att behandling med bulevirtid/Hepcludex i monoterapi sannolikt ger bättre effekt avseende det kombinerade behandlingssvaret jämfört med peg-IFN α . Vad gäller den begränsade patientpopulation vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4 är det kliniska studieunderlaget osäkert, främst på grund av att studierna innehöll få patienter. Underlaget har heller inte delats upp i olika fibrosstadier. Trots dessa osäkerheter utgår TLV från att effektförhållandena föreligger oavsett fibrosstadium.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterat levnadsår utvärderas för behandling med Hepcludex hos vuxna patienter med kronisk HDV-infektion och kompenserad leversjukdom. Behandling med Hepcludex i monoterapi för samtliga patienter jämförs med bästa understödjande behandling eller peg-IFN α för patienter som tolererar peg-IFN α .

Vidare har företaget kommit in med en subgruppsanalys för att visa behandlingseffekten i den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadium F3 eller F4. I dessa analyser har företaget använt sig av data från MYR 301 som stratifierats utifrån cirrosstatus. Patienter utan cirros antas representera de med fibrosstadium F3 och patienter med cirros antas representera de med fibrosstadium F4.

TLV har identifierat flera osäkerheter och konstaterar att antalet patienter i de kliniska studierna är få varför resultaten är förknippade med hög osäkerhet. Vidare råder osäkerhet kring hur länge behandling med Hepcludex bör fortgå. Den optimala behandlingens längd är okänd. Enligt produktresumén bör behandlingen fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta.

TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till en ökning av virusnivån. De parametrar som främst påverkar resultatet i TLV:s känslighetsanalyser är behandlingens längd och antal patienter som står på behandling med Hepcludex. En kortare tidshorisont innebär en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hepcludex till regionerna.

För samtliga patienter skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår enligt TLV:s grundscenari och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling och till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Denna kostnad överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

För den begränsade patientpopulationen i fibrosstadierna F3 och F4 skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår enligt TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling och till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN α . Denna kostnad överstiger inte den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

Resultatet i TLV:s grundscenarier och TLV:s känslighetsanalyser gäller under förutsättning att samtliga patienter behandlas med en dos om 2 mg. En högre dosering om 10 mg skulle innebära att kostnaden per vunnet QALY ökar betydligt.

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 ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4.

8 Referenser

- [1] M. Rizzetto, S. Hamid, and F. Negro, "The changing context of hepatitis D," (in eng), *J Hepatol*, vol. 74, no. 5, pp. 1200-1211, May 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014.
- [2] H. Kamal *et al.*, "Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes," (in eng), *Hepatology*, vol. 72, no. 4, pp. 1177-1190, Oct 2020, doi: 10.1002/hep.31214.
- [3] H. Wedemeyer and M. P. Manns, "Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead," (in eng), *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no. 1, pp. 31-40, Jan 2010, doi: 10.1038/nrgastro.2009.205.
- [4] M. Makuwa, M. Caron, S. Souquière, G. Malonga-Mouelet, A. Mahé, and M. Kazanji, "Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa," (in eng), *J Clin Microbiol*, vol. 46, no. 2, pp. 754-6, Feb 2008, doi: 10.1128/jcm.02142-07.
- [5] C. W. Su *et al.*, "Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients," (in eng), *Gastroenterology*, vol. 130, no. 6, pp. 1625-35, May 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.035.
- [6] P. Farci and G. A. Niro, "Clinical features of hepatitis D," (in eng), *Semin Liver Dis*, vol. 32, no. 3, pp. 228-36, Aug 2012, doi: 10.1055/s-0032-1323628.
- [7] T. Tu, J. M. Block, S. Wang, C. Cohen, and M. W. Douglas, "The Lived Experience of Chronic Hepatitis B: A Broader View of Its Impacts and Why We Need a Cure," (in eng), *Viruses*, vol. 12, no. 5, May 7 2020, doi: 10.3390/v12050515.
- [8] D. Whiteley, L. Elliott, S. Cunningham-Burley, and A. Whittaker, "Health-Related Quality of Life for individuals with hepatitis C: A narrative review," (in eng), *Int J Drug Policy*, vol. 26, no. 10, pp. 936-49, Oct 2015, doi: 10.1016/j.drugpo.2015.04.019.
- [9] ""Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019," Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV), 2019.."
- [10] V. (WHO). (accessed 13 september, 2022).
- [11] U. S. d. o. v. affairs. "Viral Hepatitis and Liver Disease."
- [12] E. Nilsson, H. Anderson, K. Sargenti, S. Lindgren, and H. Prytz, "Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study," (in eng), *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 43, no. 12, pp. 1330-9, Jun 2016, doi: 10.1111/apt.13635.
- [13] G. Fattovich, "Natural history and prognosis of hepatitis B," (in eng), *Semin Liver Dis*, vol. 23, no. 1, pp. 47-58, Feb 2003, doi: 10.1055/s-2003-37590.
- [14] Z. Miao *et al.*, "Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection," (in eng), *J Infect Dis*, vol. 221, no. 10, pp. 1677-1687, Apr 27 2020, doi: 10.1093/infdis/jiz633.
- [15] "Nationellt kliniskt kunskapsstöd - Hepatit C." *Sveriger Regioner*. (accessed 13 september, 2022).
- [16] *ClinicalTrials.gov* (2021). *A Multicenter, Open-label, Randomized Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of 3 Doses of Myrcludex B for 24 Weeks in Combination With Tenofovir Compared to Tenofovir Alone to Suppress HBV Replication in Patients With Chronic Hepatitis D (NCT03546621; MYR202)*. Available at: Last accessed: March 2021.
- [17] *MYR Pharmaceuticals* (2020). *Clinical Study Report: A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent (MYR 203)*. December 2020.
- [18] *Gilead Sciences, I.* (2021). *Internal Tables, Listings, and Figures Report 2 - Week 48: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta (MYR 301)*.

- [19] P. Marcellin *et al.*, "Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study," (in eng), *Lancet*, vol. 381, no. 9865, pp. 468-75, Feb 9 2013, doi: 10.1016/s0140-6736(12)61425-1.
- [20] P. Farci *et al.*, "Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis," (in eng), *Gastroenterology*, vol. 126, no. 7, pp. 1740-9, Jun 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.017.
- [21] *KOL (2021b). Swedish clinical expert. Data of file: [-----]*
- [22] *Gilead Data on file (2021a). Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Interventions in Hepatitis D NMA Report (v1.0)*
- [23] *MYR 301/MYR 203 Gilead data on file*
- [24] G. V. Papatheodoridis, N. Chrysanthos, E. Hadziyannis, E. Cholongitas, and E. K. Manesis, "Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection," (in eng), *J Viral Hepat*, vol. 15, no. 6, pp. 434-41, Jun 2008, doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00957.x.
- [25] B. L. Da, T. Heller, and C. Koh, "Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies," (in eng), *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 7, no. 4, pp. 231-245, Aug 2019, doi: 10.1093/gastro/goz023.
- [26] Y. S. Hsu *et al.*, "Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B," (in eng), *Hepatology*, vol. 35, no. 6, pp. 1522-7, Jun 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.33638.
- [27] D. Alfaiate, S. Clément, D. Gomes, N. Goossens, and F. Negro, "Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies," (in eng), *J Hepatol*, vol. 73, no. 3, pp. 533-539, Sep 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.030.
- [28] H. Dakin, C. Fidler, and C. Harper, "Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B," (in eng), *Value Health*, vol. 13, no. 8, pp. 934-45, Dec 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00777.x.
- [29] G. Fattovich *et al.*, "Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)," (in eng), *Gut*, vol. 46, no. 3, pp. 420-6, Mar 2000, doi: 10.1136/gut.46.3.420.
- [30] *Gilead Data on file (2021b). Systematic Literature Review and Meta-Analysis of HDV Biomarkers. 2021*
- [31] *Gilead Data on file (2022a). Ad-hoc Analyses of Patient Reported Outcomes Data: MYR 301 Trial Data in Hep D - Statistical Analysis Plan. . 2022. .*
- [32] *Gilead Data on file (2022b). Data on File. Meta-analyses of Health State Utilities in HCV and HBV. 2022.*
- [33] P. W. Sullivan and V. Ghushchyan, "Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States," (in eng), *Med Decis Making*, vol. 26, no. 4, pp. 410-20, Jul-Aug 2006, doi: 10.1177/0272989x06290495.
- [34] M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jönsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life," (in eng), *Scand J Gastroenterol*, vol. 42, no. 7, pp. 867-77, Jul 2007, doi: 10.1080/00365520601127208.
- [35] *IHE (2016). Kostnader för cancer i Sverige idag och år 2040. From: .*

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.