

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Hemlibra (emicizumab)

Utvärderad indikation

Hemlibra är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med:

- hemofili A (medfödd faktor VIII brist) med inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- svår hemofili A (medfödd faktor VIII brist, FVIII < 1%) utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Hemlibra
Aktiv substans	Emicizumab
ATC-kod	B02BX06
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning till subkutan injektion
Företag	Roche AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-07-26
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Hemofili A, förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII.
Sjukdomens svårighetsgrad	Obehandlad hemofili A har mycket hög svårighetsgrad. För behandlad och kontrollerad sjukdom är svårighetsgraden medelhög. För patienter med inhiberande antikroppar är svårighetsgraden mycket hög.
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling med faktor VIII-koncentrat.
Antal patienter i Sverige	I Sverige finns cirka 350 patienter med med svår hemofili A (företagets uppgift).
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 612 miljoner kronor (Alla faktor VIII-koncentrat och BPA 2021)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Hemlibra	30 mg/ml	30 mg	23 930,68	24,455,54
Hemlibra	150 mg/ml	60 mg	47 871,79	48 875,48
Hemlibra	150 mg/ml	105 mg	83 767,81	84 814,06
Hemlibra	150 mg/ml	150 mg	119 674,26	120 720,51

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Olvén (medicinsk utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Elin Borg (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: Maria Magnusson överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 126/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 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 **Bifall**

- Hemofili (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar, vilka kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. Blödarsjuka behandlas genom att tillföra den saknade koagulationsfaktorn, genetiska och icke-genetiska faktorer kan dock ge upphov till antikroppar (inhibitorer) mot det tillförda faktorkoncentratet. Antikropparna binder till faktorkoncentratet och hämmar dess effekt. Inhibitorer utvecklas hos ungefär 30 procent av patienterna med hemofili A och är mindre vanligt hos patienter med mild hemofili.
- Hemlibra innehåller den aktiva substansen emicizumab och är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A med inhiberande antikroppar mot faktor VIII och svår hemofili A utan inhiberande antikroppar. Hemlibra kan användas av alla åldersgrupper. Hemlibra binder aktiverad faktor IX och faktor X och ersätter funktionen som behövs för effektiv hemostas hos aktiverad faktor VIII vid brist på denna.
- Den rekommenderade dosen är 3 mg per kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av underhållsdosering med antingen 1,5 mg per kg en gång per vecka, 3 mg per kg varannan vecka, eller 6 mg per kg var fjärde vecka, administrerat som en subkutan injektion.
- Hemlibra ingår sedan september 2018 i läkemedelsförmånen med begränsad subvention till behandling av patienter vars inhibitorutveckling inte hävts genom upprepad induktion av immuntoleransbehandling, ITI (behandling med hög dos faktor VIII-koncentrat) (dnr: 1157/2018).
- Företaget har nu ansökt om att Hemlibra ska subventioneras för resterande del av läkemedlets godkända indikation, det vill säga patienter med svår hemofili A utan inhibitorer, patienter med hemofili A och inhibitorer som inte har behandlats med ITI-behandling och patienter med hemofili A och inhibitorer vilka har hävts genom ITI-behandling. Företaget ansöker därmed om att Hemlibra ska erhålla generell subvention till oförändrat pris. Till stöd för denna ansökan har företaget kommit in med underlag för två urskiljbara patientgrupper:
 - Patienter med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI,
 - Patienter med svår hemofili A utan inhibitorer.
- Företaget har angett att profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat är relevant jämförelsealternativ för patienter med svår hemofili A samt att ITI-behandling följt av profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat är relevant jämförelsealternativ för patienter med hemofili A och inhibitorutveckling.
- Samtliga kliniskt relevanta faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånen har sidoöverenskommelser vilket gör att kostnaden för användning av dem minskar. Den avtalade återbäringsnivån i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess. Det finns därmed ingen offentlig information om den faktiska kostnaden för användning efter återbäring. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor VIII-koncentrat.
- Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys som jämför profylaktisk behandling med olika faktor VIII-koncentrat med profylaktisk behandling med Hemlibra. Baserat på den indirekta jämförelsen, samt med stöd av

studieresultat från HAVEN-3, bedömer TLV i likhet med företaget att profylaktisk behandling med emicizumab inte är sämre än profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

- Företagets ansökta pris (AUP) är detsamma som det av TLV redan fastställda priset.
- Hemlibra finns i två olika styrkor, 30 mg/ml och 150 mg/ml.
- Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för de två urskiljbara patientgrupperna. För patientgruppen med svår hemofili A utan inhibitorer har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat baserade på genomsnittliga årskostnader. För patientgruppen med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI har företaget kommit in med åtta olika kostnadsminimeringsanalyser med en livstidshorisont i vilka antaganden om vikt och antaganden om ITI-behandling varierar.
- Företagets val av hälsoekonomisk analys är enligt TLV att bedöma som relevant. TLV bedömer vidare att de antaganden som analysen bygger på är rimliga.
- Dosering av Hemlibra och faktor VIII-koncentrat är beroende av kroppsvikt. Läkemedelskostnaden för Hemlibra för ett barn på 30 kg uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor per år (AUP), när ett genomsnitt av de tre intervallerna av underhållsdos används. Motsvarande läkemedelskostnad för en vuxen patient på 70 kg uppgår till cirka 4,4 miljoner kronor per år (AUP).
- TLV kvarstår vid bedömningen från tidigare omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 123/2020), att en rimlig kostnad för användning motsvarar en maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling.
- Trepartsöverläggningar har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hemlibra till regionerna.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år för Hemlibra, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, understiger den maximala läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år som TLV i tidigare ärende (dnr 123/2020) bedömt som rimlig för faktor VIII-koncentrat vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling. TLV bedömer därför att kostnaderna för användning av Hemlibra är rimlig för patienter med svår hemofili A utan inhibitorer samt patienter med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Hemlibra för de ansökta patientgrupperna är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas. Hemlibra ska därför ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hemofili typ A.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	17
3.1	Företagets kostnadsminimeringsanalyser.....	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	20
4.1	TLV:s analys.....	20
4.2	Budgetpåverkan.....	22
4.3	Samlad bedömning av resultaten	22
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	22
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	23
6	Regler och praxis.....	23
6.1	Den etiska plattformen	23
6.2	Författningstext m.m.	24
6.3	Praxis.....	24
7	Sammanvägning.....	25
8	Referenser.....	27
	Bilagor	28
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	28
	Bilaga 2 – Företagets analyser för patienter med inhibitor som går att häva med hjälp av ITI-behandling	29

1 Bakgrund

Hemlibra ingår sedan september 2018 i läkemedelsförmånen med begränsad subvention, där begränsningen omfattar behandling av patienter vars inhibitorutveckling inte hävts genom upprepad induktion av immuntoleransbehandling (ITI) (dnr: 1157/2018).

Företaget har ansökt om att Hemlibra ska ingå i läkemedelsförmånerna för resterande del av läkemedlets godkända indikation och därmed erhålla generell subvention. Detta underlag avser således de patientgrupper inom indikationen för vilka Hemlibra inte är subventionerat idag. I samband med den aktuella ansökan har företaget framfört önskemål om trepartsöverläggningar.

Företaget har informerat TLV om att de ansökt till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om att utöka indikationen för Hemlibra till att även omfatta patienter med mild och måttlig hemofili A, utan inhiberande antikroppar och med indikation för profylaktisk behandling. Då bedömningen för den patientpopulation som idag omfattas av den godkända indikationen utgår från profylaktisk behandling finner TLV det inte uppenbart att doseringsregimen skulle vara annorlunda för den nya användning som företaget ansökt om godkännande för. Därmed bedömer TLV att det inte är uppenbart att kostnadseffektiviteten skiljer sig åt för andra patientgrupper med behov av profylaktisk behandling som kan komma att bli aktuella för behandling med Hemlibra. Det finns därför inte särskilda skäl att vidta några åtgärder med anledning av företagets ansökan om utökad indikation.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan regionerna, företaget och TLV inom ramen för ärendets handläggning.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hemofili typ A

Blödarsjuka, hemofili, är en sjukdom där blodlevringsförmågan (förmåga att bilda koagulationsfaktor VIII) saknas eller är nedsatt. Faktor VIII har till uppgift att möjliggöra koagelbildning, det vill säga att blodet leveras, och därigenom stoppa en blödning. Sjukdomen drabbar nästan bara pojkar och män. Kvinnliga anlagsbärare kan ha symtom men oftast lindriga. Drygt hälften av patienterna ärver sjukdomen. Hos övriga har nymutation (ny förändring i arvsmassan) inträffat. Idag kan blödarsjuka behandlas genom intravenös tillförsel av de saknade koagulationsfaktorerna. Överlevnaden har ökat från 15–20 år (under 1950-talet) till i det närmaste en normal livslängd.

Symtomen varierar med sjuksgrad, men personer med hemofili blöder generellt sett längre på grund av svårigheten att bilda koagel. Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler, men spontana livshotande blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga blödning i hjärnan. Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer och tandbehandlingar.

Hemofili A delas in i mild, medelsvår och svår form av sjukdomen. De olika formerna definieras utifrån hur hög naturlig halt av faktor VIII patienten har i blodet. Vid svår hemofili ligger halten av faktor VIII under en procent. Patienterna skiljer sig inte endast utifrån svårighetsgrad, utan även utifrån blödningsbenägenhet, givet samma naturliga faktorkoncentration. Hos patienter som har en medelsvår eller svår form av sjukdomen uppstår den första blödningen i regel tidigt, från fem månader upp till två års ålder, när barnet börjar bli rörligt. De som har en mild form av hemofili kan leva länge utan att sjukdomen upptäcks. Ofta sker upptäckten i samband med en större olycka eller operation, då den blödning patienten har är mycket svår

att stilla. Hos obehandlade patienter med medelsvår och svår sjukdom uppstår blödningar, speciellt i stora leder, ibland flera gånger i månaden. Uppstår blödningar två till tre gånger i samma led kan det ge förstörda ledytor, nedsatt funktion och livslångt handikapp[1].

Inhibitorutveckling

Genetiska och icke-genetiska faktorer kan ge upphov till antikroppar mot faktor VIII. Antikropparna binder till det tillförda faktorkoncentratet och hämmar dess effekt. Inhibitorer utvecklas hos ungefär 30 procent av patienterna med hemofili A och är mindre vanlig hos patienter med mild hemofili. Inhibitorutvecklingen sker oftast inom de 50 första doserna med faktorkoncentrat och drabbar därför framför allt de yngsta barnen och personer med svår hemofili. Rekombinant framställda faktorkoncentrat leder till inhibitorutveckling i samma utsträckning som plasmaderiverade faktorkoncentrat. Inhibitorutvecklingen klassificeras utifrån nivån av inhibitorer i blodet vilket mäts med hjälp av "Bethesda inhibitor assay" i så kallade bethesda units (BU). Värden över fem BU/ml klassas som "hög titer" och värden under fem BU/ml som "låg titer". En BU är den titer antikroppar som neutraliserar 50 procent av faktoraktiviteten i en milliliter plasma. Om den återstående aktiviteten i blodplasman är mindre än 25 procent betyder alltså detta att titern antikroppar är över 2 BU/ml [2, 3].

För hemofili A uppstår ungefär 25 procent av inhibitorutvecklingen hos patienter med mild till medelsvår hemofili A. Detta medför att blödningsrisken går från mild/medel till svår hos patienten. Inhibitorer uppstår vanligtvis efter intensiva perioder av behandling med faktor VIII-koncentrat så kallad "replacement therapy" i samband med operation eller stort trauma av något slag. Risken för inhibitorutveckling verkar också vara associerad med högrisk faktor VIII genmutationer [1].

Patienter som kräver högre doser av faktor VIII-koncentrat

Enligt TLV:s anlitade expert sker utveckling av inhibitorer oftast inom de 20-50 första doserna av faktorkoncentrat och nydiagnostiseras därmed oftast hos barn. När antikropparna (inhibitorerna) identifieras påbörjas induktion av immuntoleransbehandling (ITI). När sedan antikropparna försvunnit titreras dosen ner från en högre nivå. Det är dock vanligt att dessa patienters halveringstid för faktor VIII är förkortad efter avslutad (lyckad) ITI-behandling. Detta är ett tecken på en kvarvarande antikroppseffekt, även om antikroppar inte kan detekteras. Barnet behöver därför ofta ligga kvar på en hög dosering under en längre tid, dock är detta mycket individuellt. Den högre dosen blir då standard under en längre tid. Omkring ett till två år efter att antikropparna är borta är det vanligt att patienterna ligger kvar på en högre dos. Så småningom växer de i den nya dosen, det vill säga trots bibehållen dosering gör barnets naturliga viktökning att antal IE per kg minskar successivt tills ordinarie rekommenderad profylaxdos nås.

Patienter med begränsade förutsättningar för venös access

Det primära valet för venös access bör vara i en perifer ven, i de flesta fall är detta framgångsrikt. Emellertid kan vissa patienter ha sämre förutsättningar för detta och i dessa fall kan det vara nödvändigt att överväga någon form av central venkateter, vanligtvis en port-a-cath. Introduktionen av en venkateter medför risker som måste vägas mot de potentiella fördelarna för varje individuell patient. De vanligast förekommande komplikationerna med centrala venkatetrar är infektioner, mekaniska problem och kateterrelaterade tromboser [3].

2.2 Läkemedlet

Hemlibra innehåller den aktiva substansen emicizumab som är en rekombinant framställd monoklonal antikropp.

Hemlibra är godkänt i Europa. Kommissionsbeslutet för indikationen förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A med inhiberande antikroppar mot faktor VIII utfärdades 23 februari 2018. Den 11 mars 2019 beslutade europeiska kommissionen

om en utökad indikation, förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII.

2.2.1 Indikation

Hemlibra är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med:
- hemofili A (medfödd faktor VIII brist) med inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- svår hemofili A (medfödd faktor VIII brist, faktor VIII < 1%) utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII.

Hemlibra kan användas hos alla åldersgrupper.

2.2.2 Verkningsmekanism

Hemlibra binder aktiverad faktor IX och faktor X och ersätter funktionen som behövs för effektiv hemostas hos aktiverad faktor VIII vid brist på denna.

Eemicizumab har ingen strukturell relation eller sekvenshomologi¹ med faktor VIII och inducerar eller förstärker därför inte utvecklingen av direkta inhibitorer mot faktor VIII.

2.2.3 Dosering/administrering

Hemlibra är avsett för subkutan användning. Injektionen ska begränsas till de rekommenderade injektionsställena: magen, överarmens utsida och lårens utsidor. Hemlibra lösning är steril, fri från konserveringsmedel och klar att använda för subkutan injektion utan att behöva spädas. Behandling ska initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar. Hemlibra är avsett för användning under vägledning av hälso- och sjukvårdspersonal. Efter lämplig träning i subkutan injektionsteknik kan en patient själv injicera Hemlibra eller så kan patientens vårdgivare administrera det, om läkaren bedömer det lämpligt.

Den rekommenderade dosen är 3 mg per kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av underhållsdosering med antingen 1,5 mg per kg en gång per vecka, 3 mg per kg varannan vecka, eller 6 mg per kg var fjärde vecka.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Nedanstående text är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser (diagnos blödarsjuka) [1].

Målet för behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen. Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn. Faktorn har tidigare utvunnits ur blodplasma men framställs numera också med genteknologi (rekombinant). Rekombinant framställda faktor VIII- och IX-koncentrat för hemofili A respektive hemofili B dominerar numera faktor VIII-användningen, men plasmabaserade faktor VIII-koncentrat används dock fortfarande, till exempel vid behandling av von Willebrands sjukdom. Effekten och säkerheten hos rekombinanta respektive moderna plasmabaserade koncentrat anses likvärdig. Alla barn rekommenderas dock behandling med rekombinanta koncentrat.

Profylaktisk behandling med faktorkoncentrat innebär att barn med sjukdomen i dag i stort sett kan leva som de flesta andra barn och delta i vanliga aktiviteter i förskolan och skolan. Individuellt anpassad behandling, till exempel daglig behandling i lägre dos för den som tränar

¹ Likhet mellan sekvenser av aminosyror

aktivt, provas ut i samråd med behandlande hemofilicenter. Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen i vuxen ålder men anpassas efter livsstilen och riskerna för blödning.

Nordiska behandlingsrekommendationer

Nedanstående är hämtat (och översatt) från Nordic Hemophilia Guidelines (nordiska behandlingsrekommendationer) från år 2020 [3].

- Vid svår hemofili A bör profylaktisk behandling initieras vid ett års ålder (innan ledskador uppstår) och faktor VIII-koncentrat i en dos på 25 IE per kg kroppsvikt ges en eller två gånger per vecka,
- så snart det är möjligt ökas dos och frekvens till underhållsbehandling med 20-40 IE per kilo kroppsvikt varannan dag (eller minst tre gånger per vecka) utifrån klinisk respons,
- rekombinanta produkter ska användas i första hand,
- patienter med medelsvår hemofili som har en faktornivå på en till två procent, bör också erbjudas profylaktisk behandling,
- om akut blödning uppstår under profylaktisk behandling behandlas denna med aktuell eller dubblerad profylaxdos beroende på allvarlighetsgrad.

Inhibitorutveckling

En allvarlig biverkan av behandling med faktorkoncentrat är att antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII kan utvecklas. Antikropparna kan hämma (inhibera) effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer. Rekombinant framställd faktor VIII leder till utveckling av antikroppar i samma utsträckning som plasmaprodukter. Vid benägenhet att utveckla antikroppar sker detta i regel inom de första 50 behandlingarna och drabbar därför framför allt de yngsta barnen och personer med svår hemofili (cirka 30 procent)[1].

Induktion av immuntolerans (ITI-behandling)

Patienter med låga titrar av inhibitorer i blodet kan kvarstå på normal underhållsdos av faktor VIII-koncentrat för att inducera tolerans medan patienter med höga titrar erbjuds induktion med hög dos faktor VIII-koncentrat (100–200 IE/kg dagligen), så kallad ITI-behandling. Syftet är att med ökad dos ”mätta” antikropparna, för att på så sätt häva dem och lära immunförsvaret att tolerera faktor VIII-koncentratet. Vid god effekt kan patienterna efter avslutad ITI-behandling återgå till normal dos. ITI-behandlingen kan pågå i månader till år och uppskattas vara effektiv hos ungefär 60–80 procent av patienterna. Fortsatt ITI-behandling kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående inhibitorer [3].

Bypass-preparat och emicizumab

Till patienter med inhibitorer som före, under eller efter ITI-behandling drabbats livshotande, allvarliga eller återkommande blödningar vilka krävt akut behandling med så kallade bypass-preparat (BPA), kan BPA eller emicizumab övervägas som profylaktisk behandling för att minska blödningsrisken i väntan på att inhibitorerna hävts. Om ITI-behandling inte lyckats häva inhibitorerna kan emicizumab övervägas som profylaktisk behandling i första hand [3].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat är relevant jämförelsealternativ för patienter med svår hemofili A utan inhibitorer och att profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, följt av ITI och därefter återgång till profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat, är relevant jämförelsealternativ för patienter med svår hemofili A och inhibitorer vilka har hävts med ITI.

Inom läkemedelsförmånerna finns idag tretton tillgängliga faktor VIII-koncentrat. Samtliga tillgängliga faktor VIII-koncentrat bedömdes i omprövningen av faktor VIII år 2020 ha jäm-

förbar effekt och säkerhet utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé (dnr 123/2020). Ett faktor VIII-koncentrat, Immunate, har prövats mot 15 § förmånslagen till AUP (utan sidoöverenskommelse). På grund av obefintlig klinisk användning bedöms Immunate inte vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ.

Samtliga kliniskt relevanta faktor VIII-koncentrat som ingår i läkemedelsförmånerna har därmed sidoöverenskommelser med regionerna som medför att kostnaden för användning minskar. Återbäringsnivån är sekretessbelagd, vilket medför att den faktiska kostnaden för användning inte är offentlig.

Det saknas därför ett kliniskt relevant jämförelsealternativ med en offentlig kostnad som kan antas vara kostnadseffektivt.

TLV:s diskussion

TLV finner inget skäl att frånga den tidigare bedömningen (dnr 189/2019) att kliniskt relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är faktor VIII-koncentrat. Det enda faktor VIII-koncentrat som är prövat mot 15 § förmånslagen till AUP (utan sidoöverenskommelse), Immunate, bedöms inte vara kliniskt relevant på grund av obefintlig användning.

Eftersom det saknas en offentlig kostnad för kliniskt relevant faktor VIII-koncentrat som kan antas vara kostnadseffektivt bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är ingen behandling. Enligt svensk behandlingspraxis får patienter med hemofili A behandling med faktor VIII-koncentrat. Därför är jämförelsealternativet att behandlas utan faktor VIII-koncentrat ett hypotetiskt scenario för att skatta hur utfallet skulle vara om det inte skulle finnas en farmakologisk behandling med faktor VIII-koncentrat att tillgå.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att faktor VIII-koncentrat är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Hemlibra. Samtliga kliniskt relevanta faktor VIII-koncentrat har sidoöverenskommelser med regionerna om återbäring, vilket gör att kostnaden för användning minskar. Återbäringsnivån är belagd med sekretess.

Eftersom det saknas en offentlig kostnad för faktor VIII-koncentrat som kan antas vara kostnadseffektivt bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor VIII-koncentrat.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Hemofili typ A kategoriseras i tre olika sjukdomsgrader beroende på faktor VIII-aktiviteten i plasma. Personer med en procent eller mindre av koagulationsfaktor i plasma definieras ha svår hemofili, personer med en till fem procent faktoraktivitet har medelsvår hemofili, och personer med 5–30 procent faktoraktivitet har mild hemofili.

Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler. Spontana livshotande blödningar kan uppstå i inre organ och intrakraniellt (blödning i hjärnan). Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer och tandbehandlingar. Obehandlade blödningar i leder orsakar svår smärta på grund av ökat tryck i leden och kan på sikt utvecklas till en kronisk ledsjukdom med icke-reversibla skador. Obehandlad sjukdom leder även till försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd [1].

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt att obehandlad hemofili A har mycket hög svårighetsgrad (exempelvis dnr 918/2017 och dnr 3566/2017). Patienter med begränsade förutsättningar för venös access och patienter som kräver högre doser av faktor VIII-koncentrat är inte obehandlade, dock kan behandlingen inte definieras som väl fungerande och sjukdomsrelaterade komplikationer

skulle kunna vara högre för dessa patientgrupper än för välbehandlade grupper. På individnivå skulle svårighetsgraden för dessa patienter kunna vara något förhöjd jämfört med patienter som har väl kontrollerad sjukdom. Dock bedöms svårighetsgraden på gruppnivå ändå vara medelhög.

TLV:s bedömning: Obehandlad sjukdom leder till bestående ledsador, risk för allvarliga tillstånd vid hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. TLV bedömer därför att obehandlad sjukdom har en mycket hög svårighetsgrad. Vidare bedömer TLV även att svårighetsgraden för patienter med inhibitorutveckling och okontrollerad sjukdom är mycket hög.

Patienter med väl fungerande behandling och kontrollerad sjukdom har en kvarvarande risk för blödningar och patienterna behöver livslång substitutionsbehandling. TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter med kontrollerad sjukdom är medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

De två huvudstudier som ligger till grund för Hemlibras marknadsföringsgodkännande för den utvärderade indikationen är HAVEN-3 och HAVEN-4. Även en långtidsstudie med poolade effekt- och säkerhetsdata från från HAVEN 1-4 finns tillgänglig, se Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HAVEN -3 [4, 5]	Randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie	Grupp A: emicizumab 1,5 mg per kg en gång i veckan (n=36) (n=10 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS) Grupp B: emicizumab 3,0 mg per kg en gång varannan vecka (n=35) (n=10 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS) Grupp C: vid behovsbehandling med faktor VIII (n=18) (n=5 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS) Grupp D: emicizumab 1,5 mg per kg en gång per vecka (n=63) (n=48 hade tidigare behandlats profylaktiskt med faktor VIII-koncentrat i NIS)	152 patienter >12 år med svår kongenital hemofili A med faktor VIII < 1%. Studien utfördes i: Australien, Kina, Costa Rica, Tyskland, Spanien, Italien, Japan, Korea, USA och Sydafrika.	Den årliga blödningsfrekvensen, ABR, var 1,5 (95 % KI 0,9 till 2,5) för grupp A. och 1,3 (95 % KI 0,8 till 2,3) för grupp B. För grupp C, var ABR 38,2 (95 % KI 22,9 till 63,8). 56 % av patienterna i grupp A och 60 % av patienterna i grupp B rapporterade inga behandlade blödningar. I grupp C rapporterade alla patienter behandlade blödningar. För patienterna i grupp D var den årliga blödningsfrekvensen 1,6 (95% KI, 1.1 till 2,4) och 56 procent av patienterna rapporterade inga behandlade blödningar.
HAVEN-4 [5, 6] NCT03020160 Pågående, planerat avslut 30 juni 2022	Enkelarmad, multicenter, öppen fas III-studie	Run-in-fasen (n=7) Patienterna fick 6 mg per kg emicizumab som en engångsdos. Expansionsfasen (n=41) 3 mg emicizumab /kg per vecka som profylax under fyra veckor följt av 6 mg emicizumab / kg var fjärde vecka i minst 24 veckor. Genombrottsblödningar kunde behandlas med antingen faktor VIII eller BPA.	48 patienter >12 år med svår kongenital hemofili A med eller utan inhibitorer. Patienterna skulle tidigare ha behandlats med faktor VIII eller BPA som profylax eller vid behov. Studien utförs i: USA, Australien, Belgien, Japan, Polen och Spanien	Interimdata från en medianuppföljningstid på 25,6 veckor finns tillgängligt. ABR var 2,4 och andelen med "zero bleeds" var 56,1 procent. Majoriteten av de behandlade blödningarna (74,5 %) utlöstes av trauma. Förändringen i livskvalitet uppmätt med Haem-A-QoL var > 10 vilket indikerar en meningsfull förbättring
Långtidsstudie [7] Pågående	Poolade data från HAVEN 1-4		401 vuxna och barn från fas III-studierna, HAVEN-1, HAVEN-2, HAVEN-3 och HAVEN-4.	ABR minskade vid ökande behandlingstid och stabiliserades <1 efter 24 veckors behandling. ABR var vid medianuppföljningstiden 120,4 veckor 1,4 (95 % KI 1,1–1,7).

HAVEN 3 [4, 5]

Metod

Randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie med syfte att utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetik för emicizumab hos patienter över 12 år som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat. Patienterna hade svår hemofili A (med en endogen faktor VIII-aktivitet <1%) utan inhibitorutveckling. Totalt 152 patienter inkluderades i studien. Alla patienter fick först en laddningsdos med 3 mg emicizumab per kg en gång per vecka under fyra veckor.

Patienterna delades in i grupper baserat på tidigare behandling med faktor VIII-koncentrat. Patienter som tidigare haft vid behovsbehandling med faktor VIII-koncentrat randomiserades i förhållandet 2:2:1 till:

- **Grupp A:** emicizumab 1,5 mg per kg en gång i veckan (n=36)
(n=10 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS)
- **Grupp B:** emicizumab 3,0 mg per kg en gång varannan vecka (n=35)
(n=10 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS)
- **Grupp C:** vid behovsbehandling med faktor VIII (n=18)
(n=5 hade tidigare behandlats med faktor VIII vid behov i NIS)

Grupperna stratifierades utifrån antalet blödningar de senaste 24 veckorna före randomiseringen. Efter 24 veckor kunde patienterna i grupp C switcha till behandling med emicizumab en gång varannan vecka (patienterna tillhörde dock fortfarande grupp C). Genombrottsblödningar behandlades med faktor VIII.

Patienter som tidigare hade haft profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat delades in i:

- **Grupp D:** emicizumab 1,5 mg per kg en gång per vecka (n=63)
(n=48 hade tidigare behandlats profylaktiskt med faktor VIII-koncentrat i NIS)

En majoritet av patienterna i grupp D utgjorde sin egen kontroll, en intraindividuell jämförelse (n=48) och jämfördes med egna observationsdata från den icke interventionella studien, NIS som genomfördes innan inklusion till HAVEN-3.

Studiens primära effektmått var skillnaden i antalet behandlade blödningar mellan grupp A och C respektive mellan grupp B och C under en studieperiod på minst 24 veckor.

Sekundära effektmått utgjordes av alla registrerade blödningsepisoder: behandlade, icke behandlade, spontana samt ledblödningar. Andra sekundära effektmått var: patienternas uppskattade livskvalitet med underskalan för fysisk hälsa på Haem-A-QoL².

För grupp D utfördes även intraindividella jämförelser med resultaten från NIS för antalet blödningar för de patienter som var inkluderade i NIS.

Studiens effektmått med avseende på säkerhet var allvarliga oönskade händelser såsom tromboembolytiska händelser, trombotiska mikroangiopatier, avvikande laborationsvärden, utveckling av antikroppar mot läkemedlet samt utvecklingen av inhibitorer.

Resultat

Den årliga blödningsfrekvensen, ABR, var 1,5 (95 % KI 0,9 till 2,5) för grupp A med den veckovisa injektionen och 1,3 (95 % KI 0,8 till 2,3) för grupp B med injektion varannan vecka. För grupp C, vilka behandlades vid behov med faktor VIII-koncentrat, var ABR 38,2 (95 % KI 22,9 till 63,8). 56 procent av patienterna i grupp A och 60 procent av patienterna i grupp B rapporterade inga behandlade blödningar. I grupp C rapporterade alla patienter behandlade blödningar.

² The Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults.

För patienterna i grupp D var den årliga blödningsfrekvensen 1,6 (95% KI, 1,1 till 2,4) och 56 procent av patienterna rapporterade inga behandlade blödningar. Blödningar i target joints³ observerades hos tre av 71 patienter (4 %) i grupp A och B samt två patienter av 63 (3%) i grupp D.

I den intraindividuell jämförelsen, som inkluderade 48 patienter i grupp D, var ABR 1,5 (95% KI, 1,0 till 2,3) med behandling med emicizumab jämfört med 4,8 (95 % KI 3,2 till 7,1) under tidigare profylaxbehandling med faktor VIII-koncentrat vilket motsvarar en 68 procent lägre blödningsfrekvens med profylaktisk behandling med emicizumab. Detta motsvarar en frekvenskvot på 0,32 (95 % KI; 0,20–0,51; $P < 0,001$).

Skillnaden i den justerade medelvärdet, uppmätt med Haem-A-QoL, vid vecka 25 var 12,5 poäng (95 % KI; -2 – 27,0) för grupp A jämfört med grupp C ($P = 0,09$). För grupp B var skillnaden 16 poäng (95% KI; 1,2 – 30,8) jämfört med grupp C, dock bedömdes det resultatet vara signifikant. Av alla de studiedeltagare som besvarat enkäten så föredrog 94 procent (95 % KI; 87–98) emicizumab före profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat. I grupp D föredrog 45 av 46 patienter emicizumab framför profylaktiska behandling med faktor VIII-koncentrat.

HAVEN-4 [6]

Metod

Pågående, öppen, enkelarmad, multicenter, fas III-studie med syfte att utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetik för emicizumab administrerat subkutant var fjärde vecka. Studien inkluderar patienter över tolv år med hemofili A med eller utan inhibitorer vilka tidigare behandlats med antingen faktor VIII-koncentrat eller BPA, antingen profylaktiskt eller vid behov.

Studien utförs i två delar, en farmakokinetik run-in-fas och en expansionsfas. Alla patienter i run-in-fasen ($n = 7$) hade tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat vid behov. För att utvärdera den farmakokinetiska profilen av emicizumab fick patienterna en engångsdos med 6 mg per kg emicizumab och patienterna utvärderades sedan efter fyra veckor. Därefter följdes behandlingen av 6 mg per kg var fjärde vecka under minst 24 veckor. Patienterna i expansionsdelen av studien ($n = 41$) fick 3 mg per kg emicizumab per vecka som profylax under fyra veckor följt av 6 mg per kg emicizumab var fjärde vecka i minst 24 veckor. Genombrottsblödningar kunde behandlas med antingen faktor VIII-koncentrat eller BPA, beroende på patientens inhibitorstatus.

Resultat

Resultaten från HAVEN-4 som presenteras nedan är från en medianuppföljningstid på 25,6 veckor (24,1–29,4).

ABR var 2,4 och andelen med "zero bleeds" var 56,1 procent. Majoriteten av de behandlade blödningarna (74,5 %) utlöstes av trauma. Förändringen i livskvalitet uppmätt med Haem-A-QoL var ≥ 10 vilket indikerar en meningsfull förbättring.

Långtidsstudie [7]

Syftet med långtidsstudien var att utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetik hos emicizumab. Det primära utfallsmåttet var behandlade blödningar. Sekundära utfallsmått var samtliga blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade target joint blödningar.

Studiedeltagare var vuxna och barn från de fyra fas III-studierna, HAVEN-1, HAVEN-2, HAVEN-3 och HAVEN-4. Medianuppföljningstid för effektstudien var 120,4 veckor (interkvartilintervall [IQR] 89,0–164,6) och data från 970,3 patientår inkluderades. Totalt ingick 401 studiedeltagare, varav två lämnade studien innan behandling påbörjats (en deltagare randomiserad till ingen profylaktisk behandling som exkluderades i vidare analyser och en deltagare

³ Target Joint = ≥ 3 blödningar i större led såsom armbåge, handled, axel, knä eller ankel beräknat på en period på 24 veckor

randomiserad till aktiv behandling som inkluderades i effektpopulationen men inte i säkerhetspopulationen). Elva deltagare avbröt behandlingen i förtid, 244 fullföljde behandlingen till studietidens slut och 144 kvarstod i studien vid tidpunkten för datauttag. ABR minskade vid ökande behandlingstid och stabiliserades under en efter 24 veckors behandling, se Tabell 2. Vid medianuppföljningstiden 120,4 veckor var ABR 1,4 (95 % KI 1,1–1,7).

Tabell 2 Årliga blödningsfrekvenser (ABRs) och andel studiedeltagare med noll och noll till tre blödningar angivet i 24-veckorsintervaller hos studiedeltagare behandlade med emicizumab i HAVEN 1-4.

	Vecka 1-24 (n = 391)	Vecka 25-48 (n = 374)	Vecka 49-72 (n = 343)	Vecka 73-96 (n = 283)	Vecka 97-120 (n = 207)	Vecka 121-144 (n = 170)
Behandlande blödningar						
ABR beräknad, medelvärde (95% KI)	1,9 (0,2-7,1)	0,8 (0-5,2)	0,8 (0-5,2)	0,7 (0-5,0)	0,7 (0-5,0)	0,7 (0-5,0)
Deltagare med 0 blödningar n, % (95% KI*)	277, 70,8 (66,1-75,3)	300, 80,2 (75,8-84,4)	379, 81,3 (76,8-85,3)	237, 83,7 (78,9-87,9)	171, 82,6 (76,8-87,5)	140, 82,4 (75,8-87,8)
Deltagare med 1-3 blödningar n, % (95% KI*)	88, 22,5 (18,5-27,0)	67, 17,9 (14,2-22,0)	54, 15,7 (12,1-20,0)	43, 15,2 (11,2-19,9)	32, 15,5 (10,8-21,1)	26, 15,3 (10,2-21,6)
Deltagare med 0-3 blödningar n, % (95% KI*)	365, 93,4 (90,4-95,6)	367, 98,1 (96,2-99,2)	333, 97,1 (94,7-98,6)	280, 98,9 (96,9-99,8)	203, 98,1 (95,1-99,5)	166, 97,6 (94,1-99,4)
Alla blödningar						
ABR beräknad, medelvärde (95% KI)	3,8 (1,0-79,9)	2,0 (0,2-7,2)	1,6 (0,1-6,6)	1,3 (0,1-6,1)	1,2 (0,1-5,9)	1,0 (0-5,5)
Deltagare med 0 blödningar n, % (95% KI*)	203, 51,9 (46,8-57,0)	232, 62,0 (56,9-67,0)	228, 66,5 (61,2-71,5)	198, 70,0 (64,3-75,3)	147, 71,0 (64,3-77,1)	126, 74,1 (66,9-80,5)
Deltagare med 0-3 blödningar n, % (95% KI*)	332, 84,9 (81,0-88,3)	349, 93,3 (90,3-95,6)	343, 100 (98,9-100,0)	275, 97,2 (94,5-98,8)	201, 97,1 (93,8-98,9)	166, 97,6 (94,1-99,4)
Behandlade spontana blödningar						
ABR beräknad, medelvärde (95% KI)	0,8 (0-5,3)	0,2 (0-4,2)	0,2 (0-4,2)	0,2 (0-4,0)	0,2 (0-4,1)	0,3 (0-4,2)
Deltagare med 0 blödningar n, % (95% KI*)	329, 84,1 (80,1-88,1)	346, 92,5 (89,4-95,0)	314, 91,5 (88,1-94,3)	272, 96,1 (93,2-98,0)	192, 92,8 (88,3-95,9)	156, 91,8 (86,6-95,4)
Deltagare med 0-3 blödningar n, % (95% KI*)	87,6 383, 98,0 (96,0-99,1)	372, 99,5 (98,1-99,9)	343, 100 (98,9-100,0)	282, 99,6 (98,1-100,0)	207, 100 (98,2-100,0)	156, 91,8 (86,6-95,4)
Behandlade ledblödningar						
ABR beräknad, medelvärde (95% KI)	1,4 (0,1-6,2)	0,4 (0-4,6)	0,5 (0-4,8)	0,4 (0-4,5)	0,5 (0-4,6)	0,4 (0-4,5)
Deltagare med 0 blödningar n, % (95% KI*)	304, 77,7 (73,3-81,8)	328, 87,7 (83,9-90,9)	301, 87,8 (83,8-91,0)	251, 88,7 (84,4-92,1)	184, 88,9 (83,8-92,8)	153, 90,0 (84,5-94,1)
Deltagare med 0-3 blödningar n, % (95% KI*)	372, 95,1 (92,5-97,1)	371, 99,2 (97,7-99,8)	301, 87,8 (83,8-91,0)	280, 98,9 (96,9-99,8)	204, 98,6 (95,8-99,7)	167, 98,2 (94,9-99,6)
Behandlade target joint blödningar						
ABR beräknad, medelvärde (95% KI)	0,8 (0-5,2)	0,3 (0-4,2)	0,3 (0-4,4)	0,3 (0-4,2)	0,2 (0-4,2)	0,2 (0-4,1)
Deltagare med 0 blödningar n, % (95% KI*)	336, 85,9 (82,1-89,2)	350, 93,6 (90,6-95,9)	320, 93,3 (90,1-95,7)	264, 93,3 (89,7-95,9)	193, 93,2 (88,9-96,3)	160, 94,1 (89,5-97,1)
Deltagare med 0-3 blödningar n, % (95% KI*)	382, 97,7 (95,7-98,9)	371, 99,2 (97,7-99,8)	339, 98,8 (97,0-99,7)	280, 98,9 (96,9-99,8)	206, 99,5 (97,3-100,0)	169, 99,4 (96,8-100,0)

Behandlingen tolererades väl och inga ytterligare oönskade händelser utöver de som tidigare beskrivits i HAVEN-studierna inträffade.

Biverkningar i de kliniska studierna

Biverkningsavsnittet i produktresumén inkluderar poolade data från HAVEN-studierna (HAVEN-1, HAVEN-2, HAVEN-3 och HAVEN-4). Exempel på mycket vanliga och vanliga biverkningar var reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk, diarré, muskelsmärta och feber.

För HAVEN-studierna utfördes analyser för att detektera anti-terapeutiska antikroppar, (ADA:s) i plasma. Den sammanslagna incidensen för ADA i de pivotala fas III-studierna var 3,5 procent och jämförbar mellan alla fyra studier. Totalt 13 patienter i HAVEN-studierna uppvisade behandlingsinducerade ADA:s [5].

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Utöver den intraindividuell jämförelsen i HAVEN-3 så har företaget kommit in med en nätverksmetaanalys utförd på kontrollerade och okontrollerade studier som har utvärderat profylaktisk behandling med faktor VIII hos patienter med måttlig eller svår hemofili A med eller utan inhibitorer.

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till nätverksmetaanalysen. Företagets beskrivning av litteraturgenomgången följer PRISMA-

rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser [8] och nätverksmetaanalysen följer enligt företaget relevanta metodologiska riktlinjer från NICE.

Den systematiska litteraturgenomgången identifierade [-----]
-----]
-----], se Tabell 3. I nätverksmetaanalysen görs följande antaganden: [-----]
-----].

Tabell 3 Översikt över ingående studier i nätverksmetaanalysen

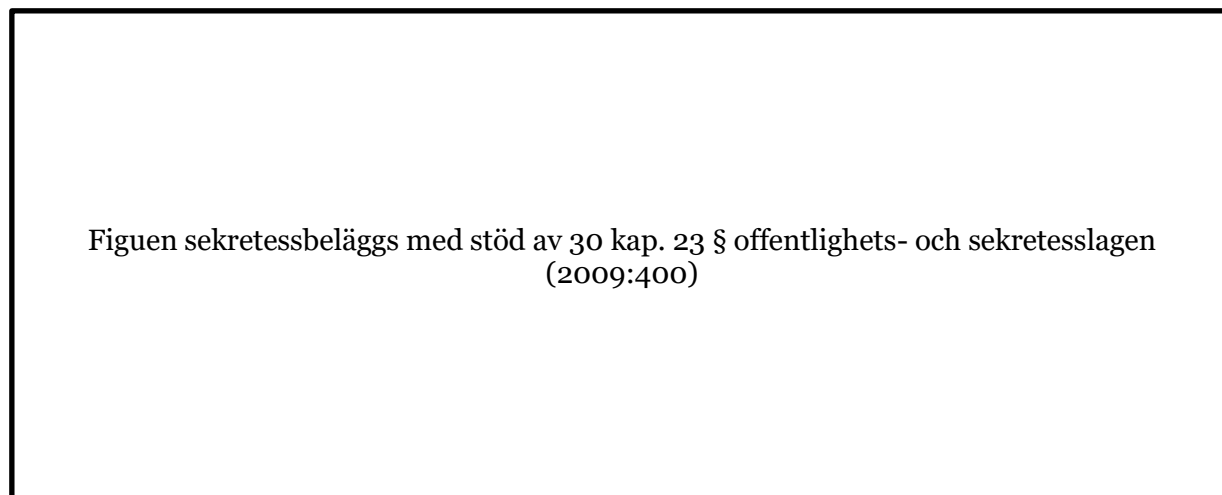
Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

I nätverksmetaanalysen jämförs profylaktisk behandling med olika faktor VIII-koncentrat (Elocta, Kovaltry, Kogenate och Advate) med arm A och arm B i HAVEN-3. Behandling med faktor VIII-koncentrat vid behov används som gemensam komparator. [-----].

[-----] (se Figur 1). [-----].

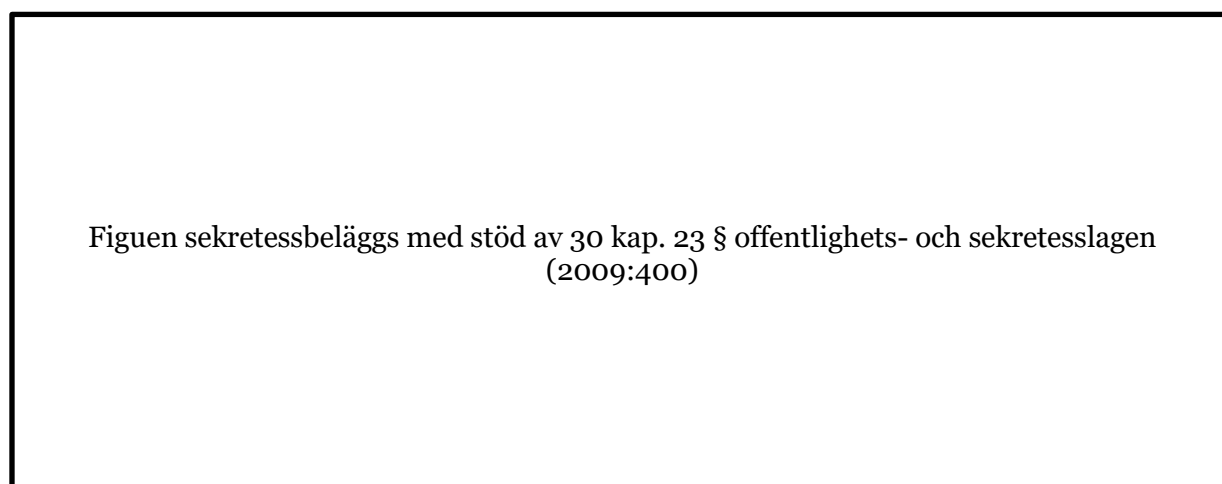
[-----].

[-----].



Figur 1 Nätverk för grundscenario

[-----]



Figur 2 Nätverk för scenarioanalys 2 (jämförelse mellan lång och kortverkande faktor VIII)

[-----]

Resultat i företagets nätverksmetaanalys

Företagets nätverksmetaanalys visar att profylaktisk behandling med Hemlibra är mer effektiv än profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat att förebygga blödningar. [-----

-----].

TLV:s diskussion

TLV bedömer att nätverksmetaanalysen och den systematiska litteraturgenomgång som ingår är genomförda och redovisade i enlighet med internationell standard. Att nätverksmetaanalysen inte har publicerats i en referentgranskad tidskrift anses dock minska dess tillförlitlighet.

Det finns faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultat från nätverksmetaanalyser:

Nätverksmetaanalyser bygger på ett antagande att de ingående studierna är likvärdiga vad gäller studiedesign och patientkaraktäristika. Företaget hanterar denna osäkerhet genom att utföra ett antal känslighetsanalyser vilka visar att det inte har någon större inverkan på resultatet. Dock kan det återstå skillnader vilka inte fångas upp av någon känslighetsanalys. En parameter som bidrar till osäkerheter vid tolkning av metaanalysens resultat är hur blödningar definieras i de olika ingående studierna. Företaget har redovisat en sammanställning av definitionen av blödningar i de ingående studierna här framgår [-----].

Företaget lyfter fram att de studier som finns på patientpopulationen med hemofili A är små, okontrollerade studier. [-----].

Studiedesignen bedöms vara relativt jämförbara mellan de ingående studierna. Patientpopulationerna skiljer sig åt mellan de ingående studierna och majoriteten av studierna inkluderar inte svenska patienter.

TLV:s bedömning: Baserat på den indirekta jämförelsen i form av en nätverksmetaanalys, samt med stöd av studieresultaten från HAVEN-3, bedömer TLV i likhet med företaget att profylaktisk behandling med emicizumab inte är sämre än profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

3 Hälsoekonomi

Företaget ansöker om generell subvention. Företaget har i den föregående utredningen av Hemlibra (dnr 189/2019) kommit in med analyser för fyra patientgrupper inom Hemlibras utökade indikation. Företaget har hänvisat till de hälsoekonomiska analyser som användes i tidigare ärende för Hemlibra (dnr 189/2019) avseende patienter med inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI och patienter utan inhibitorer. I stycke 3.1 diskuteras företagets kostnadsminimeringsanalyser. I stycke 3.2 presenteras kostnader.

3.1 Företagets kostnadsminimeringsanalyser

För patientgruppen med svår hemofili A utan inhibitorer har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat baserad på genomsnittliga årskostnader. Analysen är hämtad från föregående utredning av Hemlibra (dnr 189/2019) i vilken behandlingens kostnad för Immunate till fastställt AUP används som referens för faktor VIII-koncentrat. Analysen beräknar genomsnittskostnaden för Hemlibra och profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat år ett (inklusive Hemlibras startdos) och år två (underhållsdos). Även ett genomsnitt av år ett och två beräknas.

För patientgruppen med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI hänvisar företaget till TLV:s kostnadsminimeringsanalyser i den tidigare utredningen (dnr 189/2019). Dessa kostnadsminimeringsanalyser illustrerar behandlingens kostnader för patienter som utvecklar inhibitorer vilka kan hävas med ITI-behandling. Analyserna har ett livstidsperspektiv (80 år) och patienterna antas behandlas med normaldos faktor VIII-koncentrat resterande tid efter att inhibitorerna har hävts. Patientvikten i analyserna baseras på ålderskategorier där varje kategori hade en genomsnittlig vikt från de standardiserade tillväxtkurvorna för barn och för vuxna män från Statistiska centralbyrån [13]. Maxvikten är, beroende på analys, satt till endera 70 kg eller 82,9 kg.

För detaljerade antaganden i respektive analys, se Bilaga 2 – Företagets analyser för patienter med inhibitor som går att häva med hjälp av ITI-behandling.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och ingen behandling baserad på ett genomsnitt mellan den antagna behandlingens kostnaden de två första åren är en rimlig metod för att utvärdera om Hemlibras kostnad är rimlig för de ansökta patientgrupperna. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att analysen är en rimlig metod för att utvärdera både patientgruppen med svår hemofili A utan inhibitorer och patientgruppen med hemofili A med inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI. Utgångspunkten för analysen är den vikt (70 kg) som har använts i tidigare omprövningar.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Dosering av Hemlibra och faktor VIII-koncentrat är beroende av kroppsvikt. Notera att enheterna skiljer sig åt mellan preparaten.

3.2.1 Dos och kostnad för Hemlibra

Företagets ansökta pris är samma som det av TLV redan fastställda priset. Hemlibra finns i fyra förpackningsstorlekar där varje förpackning innehåller en injektionsflaska. Hemlibra finns i två styrkor, 30 mg/ml och 150 mg/ml som enligt produktresumén inte får blandas.

I Tabell 4 nedan presenteras priset per enhet, milligram (mg) för Hemlibra. Den rekommenderade dosen är 3 mg per kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av 1,5 mg per kg en gång per vecka, 3 mg per kg en gång varannan vecka eller

6 mg per kg en gång i månaden (underhållsdos). Det glesare doseringsintervallet påverkar inte doseringen men kassationen då en öppnad injektionsflaska av Hemlibra måste kasseras.

Tabell 4 Pris per enhet exklusive sidoöverenskommelse, Hemlibra

Styrka	Förpackning	AUP per förpackning
30mg/ml (30mg)	1 st (1ml) injektionsflaska	24 455,54 kr
150mg/ml (60mg)	1 st (0,4ml) injektionsflaska	48 875,47 kr
150mg/ml (105mg)	1 st (0,7ml) injektionsflaska	84 814,06 kr
150mg/ml (150mg)	1 st (1ml) injektionsflaska	120 720,51 kr

Läkemedelskostnaden för ett barn på 30 kg uppgår till cirka 6 100 kronor (AUP) per dag och till cirka 2,2 miljoner kronor (AUP) per år när ett genomsnitt av de tre intervallerna av underhållsdos används. Motsvarande läkemedelskostnad för en vuxen patient på 70 kg uppgår till cirka 12 100 kronor (AUP) per dag och cirka 4,4 miljoner kronor (AUP) per år.

I juni 2022 ingick företaget och regionerna en sidoöverenskommelse avseende Hemlibra. Sidoöverenskommelsen som tecknats omfattar all försäljning av Hemlibra och innebär att kostnaden för användning minskar, se Tabell 5.

Tabell 5 Pris per enhet inklusive sidoöverenskommelse, Hemlibra

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Läkemedelskostnaden för ett barn på 30 kg uppgår till cirka [-----] per dag inklusive sidoöverenskommelse och till cirka [-----] per år inklusive sidoöverenskommelse när ett genomsnitt av de tre intervallerna av underhållsdos används. Motsvarande läkemedelskostnad för en vuxen patient på 70 kg uppgår till cirka [-----] per dag och cirka [-----] per år.

3.2.2 Dos och kostnad för faktor VIII-koncentrat

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor VIII-koncentrat.

I maj 2020 avslutade TLV en omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 123/2020). Av TLV:s beslut framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedöms vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, med eller utan sidoöverenskommelse, understiger en miljon kronor varför dessa kan kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

TLV har i en tidigare omprövning (dnr 123/2020) bedömt att en rimlig kostnad för användning av faktor VIII-koncentrat motsvarar en maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning. Mot bakgrund av att TLV utgår från att Hemlibra

har jämförbar effekt med faktor VIII-koncentrat bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad ska utgöra grund för bedömningen av om kostnaden för användning av Hemlibra är rimlig.

De flesta faktor VIII-koncentraterna doseras mellan 20 till 40 IE per kg varannan till var tredje dag. Detta motsvarar 2 433 till 7 300 IE per kg kroppsvikt och år och ger en genomsnittlig dos per kg på cirka 4 867 IE per år. TLV:s analyser från den föregående utredningen baseras på genomsnittet av den högsta och lägsta av godkända doseringar, 20 IE per kg två gånger i veckan till 40 IE per kg varannan dag. Det genomsnittliga antalet IE per kg och år uppgår då till 4 867.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer, i likhet med tidigare omprövning (dnr 123/2020), att en rimlig kostnad för användning motsvarar en maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling.

TLV gör beräkningar på genomsnittet av den högsta och lägsta av godkända doser, 20 IE per kg två gånger i veckan till 40 IE per kg varannan dag. Det genomsnittliga antalet IE per kg och år uppgår då till 4 867.

4 Resultat

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

De centrala antaganden som ligger till grund för TLV:s analyser presenteras i stycke 4.1.1. TLV:s analys för båda patientgrupperna med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedöms understiga den maximala läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år som TLV tidigare rimlig för faktor VIII-koncentrat vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling, se avsnitt 4.1.2. I stycke 4.1.3 diskuteras osäkerheter i analyserna. I stycke 4.2 följer företagets prognostiserade försäljning av läkemedlet och i stycke 4.3 presenteras TLV:s samlade bedömning av resultaten.

4.1 TLV:s analys

TLV redovisar en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och ingen behandling baserad på genomsnittliga årskostnader tillsammans med ett genomsnitt mellan de två första åren.

4.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s analys

Nedan visas de antaganden som är identiska för båda patientgrupperna.

- All profylaktisk behandling av faktor VIII-koncentrat antas vara den genomsnittliga dosen i normaldosintervallet vilket motsvarar 4 867 IE per kg årligen.
- Pris per IE motsvarar 3,82 kronor i likhet med tidigare omprövning (dnr 123/2020) där maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år motsvarade cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling.
- Hemlibra doseras (och kasseras) som ett genomsnitt av de tre doseringsregimerna (se avsnitt 3.2.1 Dosering/administrering).
- Tidshorisont ett år.
- Resultatet redovisas både som ett genomsnitt av startår på Hemlibra (inklusive fyra veckors laddningsdos) och ett år med underhållsdos samt som ett år med enbart underhållsdos (se avsnitt 3.2.1).
- Beräkning redovisas för en patient som väger 30 kg samt en patient som väger 70.

Kostnaden för behandling med faktor VIII-koncentrat antas öka för patienter med inhibitorer och behov av ITI-behandling i förhållande till patienter utan inhibitorer. På grund av detta kan TLV bedöma att Hemlibra understiger den maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år för båda patientgrupperna baserat på analysen som TLV presenterar.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar sin försäljning (AIP) för patienter utan inhibitorer (oavsett svårighetsgrad) enligt Tabell 7.

Tabell 7 Företagets budgetpåverkan

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år för Hemlibra, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, understiger den maximala läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år som TLV tidigare bedömt som rimlig för faktor VIII-koncentrat vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling. TLV bedömer därför att kostnaderna för användning av Hemlibra är rimlig för patienter med svår hemofili A utan inhibitorer samt patienter med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Health Canada godkände Hemlibra för behandling av patienter med Hemofili A och inhibitorutveckling i augusti 2018. Beslutet av CADTH att subventionera Hemlibra fattades i december 2020, subventioner har följande villkor:

Informationskriterium

1. Patienter med svår hemofili A (inre FVIII level < 1%) vilka är kandidater för rutinmässig profylaktisk behandling i syfte att förebygga eller reducera frekvensen av blödningar.

Förskrivningskriterium

1. Patienter måste få vård av hematolog med erfarenhet inom diagnosen och erfarenhet av behandling av hemofili A.

Priskriterium

1. Priset betalat av offentliga sektorn för emicizumab bör inte överstiga priset betalat av offentliga sektorn för det minst kostsamma FVIII-koncentrat som subventioneras för profylaktisk behandling av patienter utan FVIII-inibitorer.

IQWiG (Institute of Quality and Efficiency in Health care) i Tyskland gjorde en bedömning av Hemlibra i mars 2018. Företaget inkom inte med material som kunde stärka en extra nytta med behandlingen.

National Health Services (NHS) i England publicerade en rekommendation för användning av Hemlibra i juli 2018. Rekommendationen är gjord av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) så kallade "Commissioning Support Programme". NHS rekommenderar Hemlibra endast till inhibitorpatienter som uppfyller minst ett av följande kriterier:

- Har haft misslyckad ITI-behandling
- Har okontrollerade blödningsepisoder
- Står på BPA antingen profylaktiskt eller vid behov
- Står på ITI-behandling och behöver profylaktisk behandling med BPA för att förhindra genombrottsblödningar

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, se Tabell 8.

Tabell 8 Företagets uppgifter om priser i andra länder

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

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.

6.3 Praxis

NOAK (Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia) Läkemedel

TLV har tidigare beslutat att inkludera nya antikoagulantia i förmånerna, läkemedlen Pradaxa (dnr 1017/2008 och 1222/2011), Xarelto (dnr 1336/2008 och 280/2012) och Eliquis (dnr 4153/2012).

Mot bakgrund av att det saknades data på följsamhet i svensk klinisk praxis ålades företagen som villkor för subventionen att inkomma med sådan data till TLV inom en viss tid. I samband med att företagen som marknadsför Pradaxa och Xarelto ansökte om godkännande för nya indikationer beslöt TLV att begränsa subventionen av Pradaxa och Xarelto till produkternas då godkända indikation (Pradaxa dnr 100/2010, Xarelto dnr 3330/2011 och Xarelto dnr 3748/2012). TLV konstaterade i dessa beslut att läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system, vilket innebär att ett läkemedel normalt sett är subventionerat för hela sitt användningsområde. Om inte annat sägs är ett tidigare subventionerat läkemedel således subventionerat även för användning enligt nya indikationer. Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV konstaterade att det inte var uppenbart att användningen av läkemedlen var kostnadseffektiv till sitt nuvarande pris för behandling av den ansökta nya indikationen. En begränsning av subventionen till att avse enbart den då godkända indikationen bedömdes därför vara motiverad till dess företaget visat att behandling med läkemedlet är kostnadseffektiv för hela sitt användningsområde eller för delar av detta. En fortsatt generell subvention kan annars komma att innebära att avsevärda resurser tas i anspråk utan att leda till en motsvarande hälsovinst.

Entresto (dnr 3297/2015)

Entresto är ett läkemedel för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Vid subventionsbeslutet pågick det studier på behandling med Entresto för patienter med bevarad ejektionsfraktion som kunde resultera i en utökad indikation. En sådan utökad indikation bedöms kunna omfatta ett stort patientantal som inte omfattas av nuvarande indikation. Det var inte uppenbart att Entresto till sitt nuvarande pris var kostnadseffektivt även för patienter som har bevarad ejektionsfraktion. TLV fann därför viktigt att pröva kostnadseffektiviteten även för en sådan eventuell utökad indikation och att subventionen skulle begränsas till den godkända indikationen.

Ryeqo (2165/2021)

Vid beslutstillfället konstaterade TLV att företaget har slutfört studier och även uppgett att de avser ansöka om godkännande för Ryeqo för ytterligare en indikation, nämligen endometrios. Enligt Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för vård vid endometrios³ uppgår antal patienter med besvär på grund av endometrios till cirka 100 000 där de flesta får sina första symtom i tonåren. Användning av Ryeqo för endometrios skulle därför innebära en behandling för en patientgrupp som avviker från den patientgrupp som omfattas av den indikation som nu gäller, dvs. vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom. TLV bedömde därför att det inte framstod som uppenbart att kostnaden för användningen av Ryeqo är rimlig till sitt nuvarande pris även för behandling av endometrios.

Mot bakgrund av ovan bedömde TLV att det fanns särskilda skäl att i ärendet besluta om en begränsning av subventionen till att avse enbart den nu godkända indikationen.

7 Sammanvägning

Hemofili (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar, vilka kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. Blödarsjuka behandlas genom att tillföra den saknade koagulationsfaktorn, genetiska och icke-genetiska faktorer kan dock ge upphov till antikroppar (inhibitorer) mot det tillförda faktorkoncentratet. Antikropparna binder till faktorkoncentratet och hämmar dess effekt. Inhibitorer utvecklas hos ungefär 30 procent av patienterna med hemofili A och är mindre vanligt hos patienter med mild hemofili.

Inhibitorutvecklingen sker oftast under den tid patienten ges de 50 första doserna med faktorkoncentrat och drabbar därför framför allt de yngsta barnen och personer med svår hemofili.

Hemlibra innehåller den aktiva substansen emicizumab och är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A med inhiberande antikroppar mot faktor VIII och svår hemofili A utan inhiberande antikroppar. Hemlibra kan användas av alla åldersgrupper. Hemlibra ersätter funktionen av aktiverad faktor VIII, vid brist på denna, för att ge effektiv hemostas. Den rekommenderade dosen är 3 mg per kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av underhållsdosering med antingen 1,5 mg per kg en gång per vecka, 3 mg per kg varannan vecka, eller 6 mg per kg var fjärde vecka, administrerat som en subkutan injektion.

Hemlibra ingår sedan september 2018 i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention, där subventionen är begränsad till behandling av patienter vars inhibitorutveckling inte hävts

genom upprepade induktion av immuntoleransbehandlingar (ITI) (dnr: 1157/2018). TLV finner inga skäl att göra en annan bedömning av subventionen för den patientgrupp för vilken Hemlibra ingår i förmånerna.

Företaget har nu ansökt om att Hemlibra ska subventioneras för resterande del av läkemedlets godkända indikation, det vill säga patienter med svår hemofili A utan inhibitorer, patienter med hemofili A och inhibitorer som inte har behandlats med ITI-behandling och patienter med hemofili A och inhibitorer vilka har hävts genom ITI-behandling. Företaget ansöker därmed om att Hemlibra ska erhålla generell subvention till oförändrat pris. Till stöd för denna ansökan har företaget kommit in med underlag för två urskiljbara patientgrupper:

- Patienter med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI,
- Patienter med svår hemofili A utan inhibitorer.

Företaget har angett att profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat är relevant jämförelsealternativ för patienter med svår hemofili A. För patienter med svår hemofili A och inhibitorutveckling är relevant jämförelsealternativ ITI-behandling följt av profylaktisk behandling med faktor VIII-koncentrat.

Samtliga kliniskt relevanta faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har sidoöverenskommelser om återbäring vilket gör att kostnaden för användning av dem minskar. Den avtalade återbäringsnivån i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess. Det finns därmed ingen offentlig information om den faktiska kostnaden för användning efter återbäring. I avsaknad av kliniskt relevanta jämförelsealternativ med en offentlig kostnad som kan antas vara kostnadseffektiv bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Hemlibra är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor VIII-koncentrat.

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys som jämför profylaktisk behandling med olika faktor VIII-koncentrat med profylaktisk behandling med Hemlibra. Baserat på den indirekta jämförelsen, samt med stöd av studieresultaten från HA-VEN-3, bedömer TLV i likhet med företaget att profylaktisk behandling med emicizumab inte är sämre än profylaktisk behandling med faktor VIII koncentrat.

Företagets ansökta pris (AUP) är detsamma som det av TLV redan fastställda priset. Hemlibra finns i två olika styrkor, 30 mg/ml och 150 mg/ml.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för de två urskiljbara patientgrupperna. För patientgruppen med svår hemofili A utan inhibitorer har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och profylaktisk behandling baserade på genomsnittliga årskostnader. För patientgruppen med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI har företaget kommit in med åtta olika kostnadsminimeringsanalyser med en livstidshorisont i vilka antaganden om vikt och antaganden om ITI-behandling varierar.

TLV bedömer att en kostnadsminimeringsanalys mellan Hemlibra och ingen behandling baserad på ett genomsnitt mellan den antagna behandlingens kostnaden de två första åren är en rimlig metod för att utvärdera om kostnaden för om Hemlibra är rimlig för de ansökta patientgrupperna. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att analysen är en rimlig metod för att utvärdera både patientgruppen med svår hemofili A utan inhibitorer och patientgruppen med hemofili A med inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI. Utgångspunkten för analysen är den vikt (70 kg) som har använts i tidigare omprövningar.

Dosering av Hemlibra och faktor VIII-koncentrat är beroende av kroppsvikt. Läkemedelskostnaden för Hemlibra för ett barn på 30 kg uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor per år (AUP),

när ett genomsnitt av de tre intervallerna av underhållsdos används. Motsvarande läkemedelskostnad för en vuxen patient på 70 kg uppgår till cirka 4,4 miljoner kronor per år (AUP).

TLV bedömer, i likhet med tidigare omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 123/2020), att en rimlig kostnad för användning motsvarar en maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling. TLV baserade sin analys på dosering vid profylaktisk behandling då denna behandlingsregim är den som leder till högst kostnader.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Hemlibra inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hemlibra till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den maximala läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år för Hemlibra, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, understiger den maximala läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år som TLV i tidigare ärende (dnr 123/2020) bedömt som rimlig för faktor VIII-koncentrat vid profylaktisk behandling i jämförelse mot ingen behandling.

TLV bedömer därför att kostnaderna för användning av Hemlibra är rimlig för patienter med svår hemofili A utan inhibitorer samt patienter med hemofili A och inhibitorer som går att häva med hjälp av ITI. Ansökan ska därför bifallas.

8 Referenser

- [1] "Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd," 2015. [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/blodarsjukahemofiliaochbsamts> v . [Använd 2022-04-19].
- [2] J. Oldenburg *et al.*, "Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 9, pp. 809-818, Aug 31 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
- [3] "Nordic Hemophilia Guidelines," 2020. [Online]. Available: https://www.nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/Nordic%20Hemophilia%20Guidelines_May_2020.pdf [Använd 2022-04-19].
- [4] J. Mahlangu *et al.*, "Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 379, no. 9, pp. 811-822, Aug 30 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
- [5] "European Medicines Agency Assessment report Hemlibra," 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [6] S. W. Pipe *et al.*, "Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study," (in eng), *Lancet Haematol*, vol. 6, no. 6, pp. e295-e305, Jun 2019, doi: 10.1016/s2352-3026(19)30054-7.
- [7] M. U. Callaghan *et al.*, "Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies," (in eng), *Blood*, vol. 137, no. 16, pp. 2231-2242, Apr 22 2021, doi: 10.1182/blood.2020009217.

- [8] "PRISMA (2009) Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses," Available: <http://www.prisma-statement.org/> [Använd: 2022-04-19].
- [9] [-----]
-----]
-----]
- [10] [-----]
-----]
-----]
-----]
- [11] [-----]
-----]
- [12] [-----]
-----]
-----]
- [13] K. A. Wikland, Z. C. Luo, A. Niklasson, and J. Karlberg, "Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference," (in eng), *Acta Paediatr*, vol. 91, no. 7, pp. 739-54, 2002, doi: 10.1080/08035250213216.
- [14] Socialstyrelsen, *Statistikdatabas för läkemedel* Available: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx [Använd: 2022-04-19].

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.

Bilaga 2 – Företagets analyser för patienter med inhibitor som går att häva med hjälp av ITI-behandling

I Tabell 9 nedan ge en beskrivning av de parametrar som varierar i analysen.

Tabell 9 Beskrivning av vilka parametrar som varierar i företagets analyser

Analys	Parametrar som varierar
1	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl. nedtrappning pågår i ett år. Vikt för vuxen patient från SCB.
2	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl. nedtrappning pågår i ett år. Vuxen patient väger 70 kg.
3	En patient utvecklar inhibitorer det år den fyller fem, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl. nedtrappning pågår i ett år Vikt för vuxen patient från SCB.
4	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl nedtrappning pågår i två år. Vikt för vuxen patient från SCB.
5	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl. nedtrappning pågår i två år. Vuxen patient väger 70 kg.
6	En patient utvecklar inhibitorer det år den fyller fem, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI pågår i två år. Vikt för vuxen patient från SCB.
7	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl nedtrappning pågår i tre år. Vikt för vuxen patient från SCB.
8	En patient påbörjar behandling vid ett års ålder och utvecklar inhibitor under de 50 första behandlingstillfällena, står sedan på profylaktisk behandling under hela sin återstående livstid (80 år). ITI inkl nedtrappning pågår i tre år. Vuxen patient väger 70 kg.