

Underlag för beslut om subvention – Omprövning
av faktor VIII-koncentrat
Nämnden för läkemedelsförmåner

Faktor VIII-koncentrat

Utvärderad indikation

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

OMPRÖVNING AV FAKTOR VIII-KONCENTRAT

<i>Produkter som omfattas av omprövningen</i>		
	Varumärke (substans)	Företag
Rekombinanta	Advate (oktokog alfa)	Shire Sweden AB
	Adynovi (rurioktokog alfa pegol)	Shire Sweden AB
	Afstyla (lonoktokog alfa)	CSL Behring AB
	Elocta (emoroktokog alfa)	Swedish Orphan Biovitrum AB
	Helixate NexGen (oktokog alfa)	CSL Behring AB
	Kogenate (oktokog alfa)	Bayer AB
	Kovaltry (oktokog alfa)	Bayer AB
	NovoEight (turktokog alfa)	Novo Nordisk Scandinavia AB
	Nuwiq (simoktokog alfa)	Octapharma Nordic AB
	ReFacto AF (moroktokog alfa)	Pfizer Innovations AB
Plasmaderiverade	Immunate (antihemofilifaktor)	Shire Sweden AB
	Octanate (antihemofilifaktor)	Octapharma AB
	Octanate LV (antihemofilifaktor)	Octapharma AB
ATC-kod	B02BD02	
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	
Typ av ärende	Omprövning (initiativärende)	
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>		
Sjukdom och användningsområde	Hemofili A	
Sjukdomens svårighetsgrad	Hemofili A är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. Obehandlad sjukdom ger kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet. För behandlad och kontrollerad sjukdom är svårighetsgraden medelhög.	
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling med faktor VIII-koncentrat	
Antal patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat i Sverige	417 patienter behandlades med faktor VIII-koncentrat under 2017	
Nuvarande subvention	Generell subvention	
<i>Beskrivning av marknaden</i>		
Läkemedlens omsättning per år	583 miljoner kronor 2017 (varav 571 miljoner kronor inom förmånerna)	
Terapiområdets totala omsättning per år	784 miljoner kronor 2017 (varav 769 miljoner kronor inom förmånerna). Omfattar faktor VIII-koncentrat samt produkterna Wilate, Haemate, Feiba och NovoSeven.	

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2018-05-09

Arbetsgrupp: Loudin Daoura (medicinsk utredare), Rebecka Lantto Graham (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (hälsoekonom), Annica Willner (jurist), Lisa Norberg (jurist), Peter Skiöld (analytiker) och Karin Melén (senior medicinsk utredare).

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

Kliniska experter: överläkare Anna Olsson, professor Jan Astermark, överläkare Maria Magnusson och med dr Eva Hallert. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Bayer AB, CSL Behring AB, Novo Nordisk Scandinavia AB, Octapharma AB, Octapharma Nordic AB, Pfizer Innovations AB, Shire Sweden AB och Swedish Orphan Biovitrum AB

Diarienummer: 918/2017 (samt tillhörande ärenden: 968/2017, 969/2017, 970/2017, 971/2017, 973/2017, 974/2017, 975/2017, 976/2017, 977/2017, 978/2017, 979/2017, 980/2017, 2525/2017, 487/2018, 3262/2017, 648/2018, 3263/2017, 3264/2017, 3266/2017, 3267/2017, 3269/2017, 3270/2017, 3271/2017, 3272/2017, 3273/2017, 3274/2017, 3275/2017)

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Hemofili A är en form av blödarsjuka som orsakas av medfödd brist på eller avsaknad av koagulationsfaktor VIII, ett protein som behövs för att blodet ska kunna koagulera. Brist på proteinet innebär att blödningar kan uppstå spontant i leder och muskler och vara svåra att stilla. Blödningar kan också uppstå i inre organ och i hjärnan. Sjukdomen är ärftlig och drabbar nästan bara pojkar och män.
- Hemofili A går inte att bota men patienterna kan behandlas genom att den saknade koagulationsfaktorn VIII tillförs kroppen via infusion eller injektion. Behandlingen är livslång. Dosering och behandlingsfrekvens beror av patientens blödningsbenägenhet och naturliga halt av faktor VIII.
- Obehandlad sjukdom leder till bestående lefskador, risk för allvarliga tillstånd vid hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. Obehandlad sjukdom bedöms därför ha en mycket hög svårighetsgrad. För patienter med väl fungerande behandling och kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög.
- Det finns idag 13 faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna varav tio är rekombinant framställda och tre är plasmaderiverade. TLV bedömer att effekt och säkerhet för de olika läkemedlen är jämförbara, vilket är samma bedömning som gjorts i tidigare beslut om subvention för nya faktor VIII-koncentrat (senast Adynovi år 2018 och Afstyla år 2017). TLV finner i nuvarande omprövning inte skäl som föranleder en annan bedömning.
- Faktor VIII-koncentraterna är godkända för att användas vid behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII).
- TLV konstaterar att den totala kostnaden för faktor VIII-koncentrat är hög och omsättningen var 583 miljoner kronor år 2017. Drygt 400 patienter i Sverige får idag behandling vilket innebär att läkemedelskostnaden per patient och år i genomsnitt är cirka 1,4 miljoner kronor. Trots att det finns ett stort antal produkter är prisdynamiken inom förmånssystemet svag.
- TLV har inte tidigare prövat om behandling av hemofili A med faktor VIII-koncentrat jämfört med ingen behandling uppfyller 15 § förmånslagen. För att skatta kostnaden i förhållande till nyttan vid behandling med faktor VIII-koncentrat bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ i denna omprövning är ingen behandling.
- TLV har utgått från den hälsoekonomiska modellen som inkom i samband med tidigare omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 2748/2009) för att skatta kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). TLV har dels uppdaterat modellen med nya data för användning av faktor VIII-koncentrat samt livskvalitetsvikter från svenska patientregister och dels uppdaterat flera antaganden i modellen, framförallt för jämförelsearmen (behandling utan faktor VIII-koncentrat).
- TLV:s hälsoekonomiska analyser har utgått från två olika prisnivåer; 5,88 kr AUP per internationell enhet (IE) för rekombinanta produkter och 4,02 kr AUP/IE för den plasmaderiverade produkt med lägst pris.
- I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för rekombinanta faktor VIII-koncentrat jämfört med ingen behandling till 1 536 000 - 1 662 000 kronor och 912 000 - 1 030 000 kronor för den plasmaderiverade produkten med lägst pris. Dessa resultat inkluderar inte indirekta kostnader.

- TLV har gjort ett flertal känslighetsanalyser eftersom flera av antagande i den hälsoekonomiska modellen är osäkra. Det gäller bland annat skattningar av övergångssannolikheter, livskvalitetsvikter och kostnader för assistansersättning. Den faktor som har störst inverkan på kostnadseffektiviteten är priset för produkterna. Kostnaden per vunnet QALY blir högre i TLV:s alternativa scenarion.
- TLV tillämpar sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY vid behandling av svåra tillstånd jämfört med vid behandling av lindriga tillstånd. TLV har i tidigare beslut gällande ansökan om subvention och i omprövningar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad bedömt att en kostnad per vunnet QALY på cirka 1 miljon kronor är i enlighet med 15 § förmånslagen. Med beaktande av vad som framkommit i utredningen finner inte TLV skäl att frångå denna bedömning.
- Landstingen har ansökt om prisändring för de produkter som omfattas av TLV:s omprövning. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Inom ramen för dessa överläggningar har landstingen och företagen enats om att teckna sidoöverenskommelser för vissa produkter vilket resulterar i att kostnaden för användningen minskar. Sidoöverenskommelserna tillförs respektive ärende och utgör en del av beslutsunderlaget i ärendena.
- TLV bedömer att kostnaden för användning är rimlig för de produkter vars kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, med eller utan sidoöverenskommelse, understiger 1 miljon kronor. Dessa produkter föreslås kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.
- För produkter vars kostnad för användning överstiger 1 miljon kronor per vunnet QALY bedömer TLV att kostnaden inte är rimlig och de ska därför inte längre ska ingå i förmånerna.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag.....	2
2.1	Hemofili typ A.....	2
2.2	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	5
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Marknaden för faktor VIII-koncentrat	9
4	Hälsoekonomi	10
4.1	Ursprunglig HE-modell	10
4.2	TLV:s grundscenario	15
5	Regler och praxis.....	23
5.1	Den etiska plattformen	23
5.2	Författningstext m.m.	23
5.3	Praxis.....	23
6	Dialog med externa parter	27
6.1	Dialog med landstingen.....	27
6.2	Dialog med experter	27
7	Sammanvägning.....	28
8	Referenser.....	29
Bilagor	A
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	A
	Bilaga 2 – Övergångssannolikheter vid obehandlad hemofili A	B

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet [1]. Av 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) framgår att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

Äldre faktor VIII-koncentrat inkluderades i läkemedelsförmånerna i och med övergångsbestämmelserna till nuvarande lag. Det innebär att kostnadseffektiviteten av dessa koncentrat aldrig har prövats mot 15 § förmånslagen. Faktorkoncentrat som inkluderats i förmånerna efter år 2002 har jämförts med äldre koncentrat, vilket betyder att inget faktor VIII-koncentrat har prövats mot 15 § förmånslagen jämfört med ingen behandling.

TLV har en gång tidigare omprövat subventionen av faktor VIII-koncentrat [2]. Den omprövningen avslutades år 2012 och resulterade i att de företag som marknadsförde rekombinant framställda produkter med högst pris sänkte priserna så att alla rekombinanta därefter låg på samma pris per enhet. De plasmaderiverade produkterna hade ett lägre pris och där skedde inga prissänkningar. I omprövningen bedömdes alla faktor VIII-produkter vara effektmässigt likvärdiga. Kostnadseffektiviteten utreddes aldrig där behandling med faktor VIII-koncentrat jämfördes med behandling utan faktor VIII-koncentrat.

Omprövningen och efterföljande prissänkningar för äldre produkter enligt 15-års regeln har resulterat i att priserna per enhet är lägre i dag jämfört med år 2012. De totala kostnaderna för behandling med faktor VIII-koncentrat har dock ökat med cirka tio procent mellan år 2012 och 2017. TLV bedömer att sortimentsbredden är god men att prisdynamiken inom förmånssystemet är svag.

Syftet med omprövningen är att utreda kostnadseffektiviteten av faktor VIII-koncentrat för att säkerställa att kostnaden för användningen uppfyller 15 § i förmånslagen. Det finns ett antal förutsättningar som skiljer sig från tidigare omprövning. Idag finns det fler produkter på marknaden vilket ger bättre förutsättningar för konkurrens, TLV:s möjlighet att prissa sänka produkter i förmånerna med stöd av 13 § förmånslagen har tydliggjorts genom domstolspraxis¹, möjlighet till trepartsöverläggningar och sidoöverenskommelser, och att tillfrågade experter uppger att det finns en stor kostnadsmedvetenhet bland förskrivare samt att byte mellan produkter är möjligt för vuxna patienter som är stabila i sin behandling.

¹ Kammarrätten beslutade att enligt 13 § förmånslagen prissa sänka Cerezyme och Vpriv istället för att utesluta, i ett överklagat omprövningsärende för Cerezyme [3] TLV, "Cerezyme Dnr: 1967/2015". och Vpriv [4] TLV, "Vpriv Dnr: 1970/2015".

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 att tillföra de saknade koagulationsfaktorerna. Överlevnaden har ökat från 15-20 år (under 1950-talet) till i det närmaste en normal livslängd.

Symtomen varierar med sjukdomsgrad, 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 ledytter, nedsatt funktion och livslångt handikapp.

2.1.1 Indikation

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

2.1.2 Verkningsmekanism

Faktor VIII-koncentratet tillför den saknade koagulationsfaktor VIII som är nödvändig för effektiv hemostas, det vill säga att blodet stillas vid blödning.

2.1.3 Dosering/administrering

Dos och dosintervall av substitutionsbehandlingen beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, samt på patientens kliniska tillstånd. Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili typ A.

I Tabell 1 redovisas dosering vid profylaktisk behandling samt övrig information från respektive produktresumé.

Tabell 1 Läkemedel inom förmånerna inom ATC-gruppen B02BD02 koagulationsfaktor VIII

Produkt (aktiv substans)	Företag	Indikation enligt SPC (år för marknadsgodkännande)	Terapeutisk klass	Förebyggande dosering
Advate (oktokog alfa)	Shire Sweden AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Advate är indikerat till samtliga åldersgrupper. (2004)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Adynovi (rurioktokog alfa pegol)	Shire Sweden AB	Behandling av och profylax mot blödning hos patienter som är 12 år eller äldre med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). (2018)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	40 till 50 IE per kg kroppsvikt två gånger i veckan med 3-4 dagars intervall.
Afstyla (lonoktokog alfa)	CSL Behring AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Afstyla kan användas av alla åldersgrupper. (2017)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-50 IE per kg kroppsvikt 2-3 gånger i veckan.
Elocta (efmoroktokog alfa)	Swedish Orphan Biovitrum AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Elocta kan användas till alla åldersgrupper. (2016)	Rekombinant fusionsprotein	50 IU/kg var 3:e till var 5:e dag. Dosen kan justeras i intervallet 25-65 IE per kg kroppsvikt baserat på patientens svar.
Helixate NexGen (oktokog alfa)	CSL Behring AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom. Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar. (2000)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Immunate (antihemofilifaktor)	Shire Sweden AB	Profylax och behandling av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Denna produkt kan användas vid behandling av förvärvat faktor VIII-brist. (1993)	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar
Kogenate (oktokog alfa)	Bayer AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom. Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar. (2000)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Kovaltry (oktokog alfa)	Bayer AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Kovaltry kan användas till alla åldersgrupper. (2016)	Fullängdsrekombinant human koagulationsfaktor VIII.	Normal dos för ungdomar (≥ 12 år) och vuxna patienter 20-40 IE per kg kroppsvikt 2-3 gånger per vecka.

NovoEight (turoktokog alfa)	Novo Nordisk Scandinavia AB	Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist). NovoEight kan användas till alla åldersgrupper. (2014)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt varannan dag eller 20-50 IE per kg kroppsvikt tre gånger i veckan.
Nuwiq (simoktokog alfa)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Nuwiq kan användas för alla åldersgrupper. (2015)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Octanate (antihemofili-faktor)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Preparatet innehåller inte von Willebrandfaktor i farmakologiskt effektiva mängder och är därför inte indicerat vid von Willebrands sjukdom. (2005)	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Octanate LV (antihemofili-faktor)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Preparatet innehåller inte von Willebrand-faktor i farmakologiskt effektiva mängder och är därför inte indicerat vid von Willebrands sjukdom. (2014)	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
ReFacto AF (moroktokog alfa)	Pfizer AB	Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist). ReFacto AF kan användas av vuxna och barn i alla åldrar, inklusive nyfödda. ReFacto AF innehåller inte von Willebrand-faktorn och bör därför inte användas av patienter med von Willebrands sjukdom. (1999)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.

2.2 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Nedanstående text är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser (diagnos blödarsjuka) [5].

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-preparat används dock fortfarande, till exempel vid behandling av von Willebrands sjukdom. Effekten och säkerheten hos rekombinanta respektive moderna plasmabaserade preparat anses likvärdig. Alla barn rekommenderas dock behandling med rekombinanta preparat.

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

En allvarlig biverkan till 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).

En del patienter utvecklar endast antikroppar i låg halt och kan då behandlas med högre doser faktorkoncentrat. Höga nivåer av antikroppar gör att man inte längre får någon blodstillande effekt av det givna koncentratet. Behandlingen går då i stället ut på att stoppa blödningssymtom med hjälp av andra koagulationsfaktorer (så kallade bypassprodukter).

Behandlingen av personer som har höga nivåer av antikroppar har som mål att så snart som möjligt framkalla immuntolerans, så att behandlingen med den saknade faktorn åter blir effektiv. Tidig toleransbehandling tycks ge större möjlighet att uppnå lyckade resultat. Det råder enighet i Sverige om att hög koncentration av antikroppar bör behandlas. Vid låg eller måttlig koncentration är resultaten goda. Principen för behandlingen innebär att tillföra stora mängder faktor VIII under lång tid, ibland i kombination med immunhämmande (immunsuppressiva) medel, till exempel cytotatika. För barn kan det bli aktuellt med en port-A-cath-dosa. Hos 70-80 procent av barnen lyckas behandlingen med att ta bort eller kraftigt minska mängden antikroppar.

Nordiska behandlingsrekommendationer

Nedanstående är hämtat (och översatt) från Nordic Hemophilia Guidelines (nordiska behandlingsrekommendationer) från år 2015 [6].

- Profylaktisk behandling bör initieras vid ett års ålder innan ledsador uppstår och bör administreras med en dos på 25 IE per kg kroppsvikt en gång per vecka,
- så snart det är möjligt ökas frekvensen till varannan dag,

- rekombinanta produkter ska användas i första hand,
- patienter med medelsvår hemofili som har en faktornivå på ett till två procent, bör också sättas in på profylaktisk behandling. Den rekommenderade doseringen är 20-40 IE per kg kroppsvikt varannan dag,
- om blödning uppstår under profylaktisk behandling ges samma dos för att behandla en akut blödning.

Behandling vid inhibitorutveckling

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) med en låg titer (halt) kan behandlas med en ökad dos av faktor VIII för att "mätta" antikropparna, medan blödningar hos patienter med en hög titer behandlas med så kallade bypassprodukter. Det finns idag två tillgängliga bypassprodukter; Feiba (plasmaderiverat med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, aPCC) och NovoSeven (rekombinant koagulationsfaktor VII, rFVIIa). Tilläggsbehandling med tranexaminsyra bör alltid övervägas vid behandling med rFVIIa men även i samband med aPCC för att förbättra den hemostatiska effekten.

Så kallad ITI-behandling (Immune tolerance induction) kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående antikroppar. Målet med behandlingen är att inducera tolerans. Faktor VIII-produkter innehållande von Willebrandfaktor² kan användas för att inducera tolerans³, men fler studier behövs för att säkerställa effekten.

2.2.2 Jämförelsealternativ

TLV har inte tidigare prövat om behandling av hemofili A med faktor VIII-koncentrat jämfört med ingen behandling uppfyller 15 § förmånslagen. För att skatta kostnaden i relation till nyttan av behandling med faktor VIII-koncentrat utförs hälsoekonomiska analyser i jämförelse med behandling utan faktor VIII-koncentrat.

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 substitutionsbehandling att tillgå.

TLV:s bedömning: För att skatta kostnaden i relation till nyttan vid behandling med faktor VIII-koncentrat bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ i analysen är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor VIII-koncentrat.

2.2.3 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. Förekomsten av hemofili typ A i Sverige uppmättes år 2012 till 7,1 per 100 000 invånare. Prevalensen av mild, medelsvår och svår hemofili typ A var 3,1, 0,9 respektive 3,2 per 100 000 invånare [6].

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.

² Haemate och Wilate innehåller både en kombination av antihemofilifaktor VIII och von Willebrandfaktor.

³ TLV:s anlitade experter uppger också att Haemate och Wilate används i enstaka fall om höjd dos av det vanliga faktorkoncentratet inte lett till effekt mot antikropparna

TLV:s bedömning: Obehandlad sjukdom leder till bestående ledskador, 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.

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.

2.3 Klinisk effekt och säkerhet

Det finns 13 faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna; tio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade (se Tabell 1).

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) konstaterar i sammanfattningen ”Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer” från år 2011 [7] att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger skillnad i effekt mellan rekombinanta och plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat vid substitutionsbehandling av hemofili typ A.

I tidigare beslut om subvention för nya faktor VIII-koncentrat (senast Adynovi år 2018, Afstyla år 2017 samt Kovaltry och Elocta år 2016) har TLV bedömt att effekten mellan olika faktor VIII-koncentrat är jämförbar. TLV finner i nuvarande omprövning inte skäl som föranleder en annan bedömning.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s säkerhetskommitté PRAC har granskat studier avseende antikroppsutveckling vid användning av plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat och koncentrat framställda med rekombinant DNA-teknik. PRAC konstaterar att det inte finns några tydliga eller konsistenta belägg för skillnader i utvecklingen av inhiberande antikroppar mellan rekombinanta faktor VIII-koncentrat jämfört med dem som tillverkas ur blodplasma. EMA bekräftar PRAC:s slutsatser [8].

EMA tillägger att produkterna har olika egenskaper inom de två klasserna och anser därför att risken för inhibitorutveckling bör utvärderas individuellt för varje läkemedel, oavsett klass. Produktinformationen (inklusive bipacksedlar) kommer att uppdateras för att avspegla det aktuella evidensläget. Uppdateringen ska inkludera att utveckling av inhibitorer är listat som mycket vanlig biverkning hos tidigare obehandlade patienter och som mindre vanlig biverkning hos tidigare behandlade patienter. Den varning som redan finns om inhibitorutveckling kommer att ändras för att ange att låga halter av inhibitorer medför en lägre risk för allvarlig blödning jämfört med höga nivåer.

Studier gällande byte av faktor VIII-koncentrat

European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS) har genomfört en studie där de undersökt utvecklingen av inhibitorer hos patienter med hemofili typ A och B [9, 10]. I studien finns det inga resultat som stödjer att det skulle vara högre risk för utveckling av inhibitorer vid byte från ett faktor VIII-koncentrat till ett annat. Studien visar att patienter som bytt faktor VIII-koncentrat och patienter som inte bytt har likartade händelser av inhibitorutveckling. Patienter bör inte byta faktorkoncentrat under de 50 första behandlingsdagarna eftersom det oftast är då det är störst risk för utveckling av inhibitorer. Därutöver bör testning av inhibitorutveckling monitoreras noggrant både före och efter byte av faktorkoncentrat.

I Storbritannien genomfördes en studie där hälften av alla hemofili typ A patienter bytte behandling i och med ett kontraktsskifte för olika behandlingar under 2010. Av totalt 1198 patienter (som stod på Advate, Kogenate, Helixate NexGen, ReFacto AF) bytte 516 av dessa patienter behandling (till ReFacto AF) medan 612 av patienterna stod kvar på sin behandling. Fem fall med inhibitorutveckling rapporterades hos patienter som bytte behandling [11].

I två kanadensiska studier [12, 13] utvärderades byte från plasmaderiverade till rekombinanta faktor VIII-koncentrat och senare byte från första generationen till andra generationens rekombinanta faktor VIII-koncentrat. Studierna inkluderade totalt 700 patienter och visade ingen skillnad i inhibitorutveckling mellan faktor VIII-koncentraterna.

I en retrospektiv studie (CANAL) bytte 104 patienter faktor VIII-koncentrat efter en mediantid av fem exponeringsdagar. Studien visade på en relativ risk på 0,9 för inhibitorutveckling [14].

Som en del av RODIN-studien bytte 20 patienter från ett plasmaderiverat faktor VIII-koncentrat till ett rekombinant faktor VIII-koncentrat efter en median av fyra exponeringsdagar. Studieresultatet kunde inte påvisa en högre inhibitorutveckling. I samma studie använde 94 patienter flera olika faktor VIII-koncentrat, varav 71 patienter bytte produkt en gång, 13 patienter bytte två gånger och tio patienter bytte koncentrat oftare än detta. Detta ledde inte till någon förhöjd risk för utveckling av inhibitorer [15].

Olika registerstudier har undersökt huruvida rekombinanta faktor VIII-koncentrat utvecklar inhibitorer i fler fall än plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat. Slutsatsen är att det inte finns någon uppenbar skillnad mellan de olika koncentraterna [16].

Biverkningar enligt produktresuméer

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med faktor VIII-koncentrat är snarlika och omfattar trombotiska händelser, allvarliga allergiska reaktioner eller utveckling av inhibitorer.

Utlåtande från kliniska experter avseende byte av faktor VIII-koncentrat

De av TLV i ärendet anlidade experterna har uppgett att de ställer sig positiva till byte mellan likvärdiga produkter för vuxna patienter, men att en individuell bedömning görs för varje patient. Enligt experterna finns idag inga potentiella hinder att byta mellan olika rekombinanta faktor VIII-koncentrat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet. Även om doseringsanvisningarna varierar något, så finns det idag ingen evidens för att doseringen i svensk klinisk vardag skiljer sig åt mellan olika faktor VIII-koncentrat. Doseringen är individuell, oavsett vilket koncentrat som används.

TLV bedömer att de studier som finns tillgängliga för byte av faktor VIII-koncentrat visar att riskerna av ett byte är låga.

3 Marknaden för faktor VIII-koncentrat

Idag behandlas drygt 400 personer med faktor VIII-koncentrat i Sverige. Den totala omsättningen för faktor VIII-koncentrat var 583 miljoner kronor 2017, varav 571 miljoner kronor inom läkemedelsförmånerna. De två produkterna som har störst försäljning är Advate och ReFacto AF, vilka tillsammans säljer för motsvarande drygt 60 procent av den totala omsättningen.

Faktor VIII-koncentrat har funnits på marknaden under lång tid. Den första plasmaderiverade produkten godkändes 1989 och den första rekombinanta produkten 1992. Därefter har nya produkter tillkommit kontinuerligt.

Det finns totalt tio rekombinanta och tre plasmaderiverade produkter i förmånerna i april 2018, vilka marknadsförs av sju olika företag. Den senaste produkten som inkluderas i förmånerna var Adynovi som beviljades subvention i februari 2018. Det två föregående åren inkluderades tre produkter; Afstyla (september 2017), Elocta (april 2016) och Kovaltry (augusti 2016).

Även om det finns ett stort antal produkter på marknaden och inom förmånerna är prisdynamiken svag. Majoriteten av de rekombinant framställda produkterna har ett pris strax under 6 kronor per internationell enhet (IE) i april 2018. Två produkter, Elocta och Adynovi, ligger något högre i pris till följd av att de bedöms kunna administreras med ett glesare intervall än övriga rekombinanta produkter och de ingår i förmånerna med uppföljningsvillkor. De tre plasmaderiverade produkterna Immunate, Octanate och Octanate LV, ligger lägre i pris än de rekombinanta produkterna.

TLV har funnit att prisnivån för faktor VIII-koncentrat i andra jämförbara länder⁴ inte skiljer sig åt markant jämfört med Sverige. I vissa länder⁵ marknadsförs äldre produkter, som är avregistrerade i Sverige, till ett lägre pris per enhet. Internationellt förekommer även olika typer av överenskommelser som innebär att kostnaden för en del av produkterna är lägre än vad som framgår i offentliga prislistor.

Health Services Executive (HSE) på Irland tecknade i januari 2018 avtal med Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) att under två år exklusivt använda företagets produkt Elocta vid behandling av hemofili A. Avtalet innebär att samtliga patienter med behov av faktor VIII-koncentrat kommer att behandlas med Elocta [17].

⁴ Belgien, Danmark, Finland, Norge, Nederländerna och Österrike

⁵ Exempelvis Polen, Ungern, Slovakien och Bulgarien

4 Hälsoekonomi

Bakgrund tidigare omprövning

I samband med den tidigare omprövningen 2012 [18] gav samtliga företag som marknadsförde faktor VIII-koncentrat i Sverige, via Läkemedelsindustriföreningen (LIF), i uppdrag åt Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi⁶ (IHE) att göra en hälsoekonomisk analys (nedan kallad ursprunglig HE-modell). Analysen bestod av två delar: en deskriptiv observationsstudie som beskriver behandlingen av vuxna blödarsjuka (hemofili A och B, von Willebrands sjukdom) i Malmö respektive Finland, samt en hälsoekonomisk analys som bygger på observationsstudien.

Den patientgrupp som analyserades i den tidigare omprövningen var patienter med svår hemofili. I Sverige behandlas patienter med svår hemofili profylaktiskt. I den ursprungliga HE-modellen jämfördes flera olika behandlingsstrategier samt alternativet ingen behandling (för patienter som inte får behandling med faktor VIII-koncentrat). Förutom observationsdata från behandling i Malmö (profylaktisk behandling) respektive Finland (behandling vid behov) ingick även ett antal andra behandlingsstrategier från kliniska studier.⁷

TLV granskade inte den inskickade HE-modellen vid tidpunkten för den tidigare omprövningen och inga beslut i omprövningen togs baserat på resultat från analysen.

Nuvarande omprövning

TLV har valt att använda den ursprungliga HE-modellen som utgångspunkt för den nuvarande omprövningen. Modellstruktur och antaganden finns beskrivna i två IHE-rapporter⁸ vilka företagen har haft tillgång till sedan tidigare. I avsnitt 4.1 redovisas resultaten från IHE:s rapporter.

Under utredningen har TLV redovisat preliminära analyser, antaganden och bedömningar skriftligen till företagen och företagen har getts möjlighet att inkomma med synpunkter och kommentarer. Företagen har lämnat in synpunkter gällande de hälsoekonomiska analyserna. TLV har beaktat synpunkterna, haft dialog med de i ärende anlitate experterna, och har därefter gjort relevanta uppdateringar och justeringar av modellen. Samtliga förändringar har kommunicerats med företagen. I avsnitt 4.2 redovisas resultaten i TLV:s grundscenario, och som utgjort de slutliga förutsättningarna inför trepartsöverläggningarna mellan TLV, landstingen och företagen.

4.1 Ursprunglig HE-modell

4.1.1 Modellstruktur

Den hälsoekonomiska analysen baseras på en markovmodell där kostnader och effekter (i form av kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs) utvärderas för behandling av patienter med svår hemofili. I modellen jämförs en svensk profylaktisk behandlingsregim baserad på observationsdata i Malmö mot ingen behandling. I Sverige påbörjas profylaktisk behandling tidigt (i modellen antas att behandling med faktor VIII-koncentrat påbörjas vid två års ålder) innan den första leddskadan uppstår och innebär sedan en livslång behandling. Ett livstidsperspektiv har därför använts som tidshorisont i modellen.

Modellen består av sju hälsotillstånd (So-S6), som definierats utifrån antal leddskador (joint score 0-6), och ett hälsotillstånd för död. Varje hälsotillstånd förknippas med en viss sannolikhet att förflytta sig till nästa hälsotillstånd (det vill säga ytterligare en leddkada).

⁶ Tidigare Institutet för Hälso- och Sjukvårdsanalys

⁷ Behandlingsstrategier från kliniska studier: "Dutch intermediate replacement treatment", "Daily replacement treatment" i Malmö 2005-2009 och "Swedish replacement treatment" (Malmö and Stockholm)

⁸ Report 1. Descriptive analyses of observational data from the Malmö patient cohort and from Finland, Report 2. A model-based cost-effectiveness analysis of replacement treatment strategies for severe hemophilia, 2010

Övergångssannolikheterna definieras utifrån risken att utveckla ytterligare en skadad led inom en given tidsperiod och baseras på en joint score > 2 mätt med instrumentet WFH⁹. Hälсотillstånderna är relaterade till sjukdomens progression där varje tillstånd förknippas med en viss livskvalitetsvikt och resursutnyttjande.

För patienter med behandling med faktor VIII-koncentrat, det vill säga behandlingsarmen, skattades övergångssannolikheterna med hjälp av observationsdata från Koagulationsmottagningen i Malmö (Malmös hemofilicenter) från åren 2000 - 2009. Varje hälsotillstånd förknippas även med en viss mortalitetsrisk (sannolikhet att dö) beroende på ålder och kön. I behandlingsarmen baserades mortalitetsrisken på data för svenska män i den allmänna befolkningen.

För patienter utan behandling med faktor VIII-koncentrat, det vill säga jämförelsearmen, var utgångspunkten i stället ett hypotetiskt scenario för att illustrera hur utfallet skulle vara när farmakologisk behandling med faktor VII-koncentrat inte fanns att tillgå. Till övergångssannolikheterna användes sannolikheter hämtade från patienter som behandlats med faktor VIII-koncentrat vid behov (data från Finland). I jämförelsearmen ingick inga kostnader för faktor VIII-koncentrat. Mortalitetsrisken i jämförelsearmen baserades på historiska överlevnadsdata från åren 1941 - 1960 för patienter med hemofili i Sverige före introduktionen av faktor VIII-koncentrat där patienter har en förhöjd mortalitetsrisk.

4.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten antas variera med de olika hälsotillstånderna i modellen. De livskvalitetsvikter som förknippas med varje hälsotillstånd innebär att ett ökat antal leddskador ger en livskvalitetsförsämring. Det livskvalitetsinstrument som använts var det självrapporterade SF-36-formuläret och baserades på skattningar för patienter med svår hemofili tillhörande Malmös hemofilicenter. Instrumentet är ett generiskt instrument där bland annat dimensioner som speglar patientens smärta och förmåga till rörlighet mäts.

De livskvalitetsvikter som användes i modellen baserades på skattningar för patienter med svår hemofili i Malmö som behandlades profylaktiskt mellan år 2000 och 2009 enligt Tabell 2.

Tabell 2 Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med svår hemofili

	0 leddskador (S0)	1 leddskada (S1)	2 leddskador (S2)	3 leddskador (S3)	4 leddskador (S4)	5 leddskador (S5)	6+ leddskador (S6+)
Profylaktisk behandling	0,803	0,774	0,764	0,759	0,728	0,742	0,729
Standard- avvikelse	0,015	0,022	0,020	0,021	0,024	0,026	0,025

För jämförelsearmen, det vill säga för patienter som inte får behandling med faktor VIII-koncentrat, användes i modellen livskvalitetsvikter hämtade från en svensk studie [19] på patienter med reumatisk artrit (RA), en leddsjukdom, i ett stadie där patienten inte svarar på konventionell RA-behandling. De livskvalitetsvikter som ingick i jämförelsearmen var en vikt på 0,28 för samtliga hälsotillstånd (S0-S6) i modellen. Detta värde användes för samtliga hälsotillstånd i jämförelsearmen, oberoende av antalet leddskador och även i tillstånd S0 (patienter utan någon leddskada).

⁹ Fram till 2008 användes instrumentet World Federation of Hemophilia (WFH) vid Malmös hemofilicenter för att mäta antalet skadade leder. Sedan 2009 används i stället Hemophilia Health Joint Score (HJHS). Båda instrumenten mäter antal skadade leder men HJHS är mer känsligt än WFH.

4.1.3 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för faktorkoncentrat

Kostnader inkluderades både för faktor VIII-koncentrat och övriga faktorkoncentrat (faktor II, VII, IX och X).

Kostnaden för all användning av faktor VIII-koncentrat beräknades utifrån uppgifter om förskrivna genomsnittliga doser för patienter som behandlats vid Malmös hemofilicenter mellan åren 2000 och 2009. Den totala användningen, räknat i antal internationella enheter (IE) i olika åldersgrupper multiplicerades sedan med fastställda priser för respektive produkt. Priset per IE varierade för de olika produkterna, mellan 5,35 och 7,32 kronor (AUP). Det genomsnittliga priset som användes i analyserna var 6,56 kronor (AUP) per IE. Alla kostnader baserades på 2010 års prisnivå.

Den årliga kostnaden för faktorkoncentrat per patient och år uppdelad i sex olika ålderskategorier presenteras i Tabell 3.

Tabell 3 Kostnad per patient och år för faktorkoncentrat som användes i Malmö, uppdelat per ålderskategori, SEK

	0-4 år	5-9 år	10-14 år	15-19 år	20-29 år	30+ år
Profylaktisk behandling (utan inhibitorpatienter)	455 966	811 979	1 288 623	1 689 573	1 792 035	1 760 390
Profylaktisk behandling (inkl. inhibitorpatienter)	714 557	1 036 434	1 653 235	2 018 951	1 813 718	1 791 711

I modellen antogs inga kostnader för faktor VIII-koncentrat i jämförelsearmen det vill säga för patienter med obehandlad hemofili A.

Övriga sjukvårdskostnader

Utöver kostnader för faktorkoncentrat, som utgör den största kostnadsposten för de patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat, antogs att ett ökat antal ledsador även ger upphov till ökade sjukvårdskostnader till exempel för invasiva kirurgiska procedurer i behandlingsarmen.

För patienter som inte behandlas med faktor VIII-koncentrat (jämförelsearmen) inkluderades däremot inte obetydliga kostnader för både sjukhusvård och blodtransfusioner. I modellen antogs en ökad kostnad för 20 blödningar i leder per år, där varje blödning resulterar i en sjukhusinläggningsperiod på tre dygn. Detta innebär att 60 vårddygn per år inkluderades i HE-modellen för en patient som inte behandlats med faktor VIII-koncentrat.

Vidare ingick även kostnader för blodtransfusioner i jämförelsearmen. I modellen antogs att mindre blödningar leder till en blodtransfusion och ytterligare ett vårddygn per blödning. I modellen antogs att patienter utan behandling med faktor VIII-koncentrat har tio stycken mjukdelsblödningar i genomsnitt per år som resulterar i lika många blodtransfusioner och ytterligare tio vårddygn i samtliga hälsotillstånd.

I modellen antogs att övriga sjukvårdskostnader avseende sjukhusvård och blodtransfusioner uppgick totalt till cirka 271 470 kronor per patient och år. Dessa kostnader ingår för samtliga hälsotillstånd i jämförelsearmen.

Indirekta kostnader

I den hälsoekonomiska analysen inkluderades indirekta kostnader i form av produktionsbortfall. För de patienter med svår hemofili från Malmö hemofilicenter ingick uppgift om eventuell sjukfrånvaro och tidig pension till följd av hemofili i registret. Indirekta kostnader beräknades med hjälp av medianlönen i Sverige år 2008.

För patienter som inte fick behandling med faktor VIII-koncentrat antogs fullt produktionsbortfall för samtliga patienter med ledsador (S1-S6), oavsett ålder, det vill säga även barn och ungdomar. Patienter utan ledsador (So) antogs ha samma produktionsbortfall som patienter med vid behovs-behandling i Finland (vilket innebar att de var delvis arbetsföra).

4.1.4 Resultat

I Tabell 4 och Tabell 5 redovisas resultaten från den ursprungliga HE-modellen.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) skattades till cirka 1 890 000 kronor utan indirekta kostnader och till cirka 1 690 000 kronor med indirekta kostnader. I dessa skattningar har patienter med historik av eller pågående behandling för inhibitorutveckling exkluderats.

Tabell 4 Resultat för patienter med svår hemofili, exklusive patienter med inhibitorutveckling

	Faktorkoncentrat	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	38 389 700 kr	0 kr	38 389 700 kr
Övriga behandlings/ sjukvårdskostnader	188 332 kr	4 557 971 kr	-4 369 639 kr
Indirekta kostnader	255 736 kr	3 884 693 kr	-3 628 957 kr
Kostnader, totalt	38 578 032 kr	4 557 971 kr	34 020 061 kr
Kostnader (inkl. indirekta), totalt	38 834 432 kr	8 446 449 kr	30 387 983 kr
QALY	22,72	4,70	18,02
Kostnad per vunnet QALY			1 887 720 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			1 686 182 kr

När patienter med historik av eller pågående behandling för inhibitorutveckling inkluderades i analysen skattades kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 170 000 kronor utan indirekta kostnader och till cirka 1 970 000 kronor med indirekta kostnader.

Tabell 5 Resultat för patienter med svår hemofili, inklusive patienter med inhibitorutveckling

	Faktorkoncentrat	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	43 550 420 kr	0 kr	43 550 420 kr
Övriga behandlings/ sjukvårdskostnader	188 332 kr	4 557 971 kr	-4 369 639 kr
Indirekta kostnader	255 736 kr	3 884 693 kr	-3 628 957 kr
Kostnader, totalt	43 738 752 kr	4 557 971 kr	39 180 781 kr
Kostnader (inkl. indirekta), totalt	43 995 152 kr	8 446 449 kr	35 548 703 kr
QALY	22,72	4,70	18,02
Kostnad per vunnet QALY			2 174 081 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			1 972 542 kr

TLV:s samlade bedömning av den ursprungliga modellen: TLV bedömer att den hälsoekonomiska modell som företagen, via LIF, gemensamt lämnade in till TLV i den tidigare omprövningen är möjlig att använda i nuvarande omprövning för att skatta kostnader och effekter för patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII-koncentrat.

TLV bedömer att de övergångssannolikheter som användes i behandlingsarmen är relevanta då de baseras på observationsdata från Koagulationsmottagningen i Malmö och bedöms vara representativa för svensk behandlingspraxis.

Vidare bedömer TLV att de övergångssannolikheter som användes i jämförelsearmen inte speglar sjukdomens progression på ett adekvat sätt vid obehandlad sjukdom, eftersom dessa baseras på data för patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat *vid behov*. Dessa sannolikheter skulle resultera i att cirka 65 procent av patienterna med obehandlad hemofili A inte utvecklar några ledsador efter tio år. TLV bedömer att patienter utan behandling progredierar i snabbare takt.

TLV bedömer att livskvalitetsvikterna för hälsotillstånden i behandlingsarmen inte är representativa för hela den svenska patientpopulationen. Detta eftersom de baserades på data från endast patienter med svår hemofili. Patienter med svår hemofili och profylaktisk behandling får högre doser än patienter som behandlas vid behov. Enligt observationsdata (samt övrig litteratur) innebär högre doser högre hälsorelaterad livskvalitet. En överskattning av livskvalitetsvikterna i behandlingsarmen resulterar i lägre kostnader per vunnet QALY.

TLV konstaterar att livskvalitetsvikten 0,28 användes för samtliga hälsotillstånd (So-S6) i jämförelsearmen i modellen, oberoende av antal ledsador hos patienterna. TLV bedömer att det är orimligt med en konstant livskvalitetsvikt som inte tar hänsyn till att patienten progredierar. I behandlingsarmen däremot föreligger det betydande skillnader i hälsorelaterad livskvalitet mellan att inte ha några ledsador (So) och att ha olika antal ledsador (S1-S6). TLV bedömer att dessa skillnader även borde avspeglas i de olika hälsotillstånden i jämförelsearmen. Vidare bedömer TLV att livskvalitetsvikten 0,28 är mycket lågt skattat.

TLV bedömer att övriga sjukvårdskostnader i form av sjukhusvård och blodtransfusioner är väl tilltagna och innebär en överskattning av kostnader för patienter i jämförelsearmen.

TLV bedömer att kostnader för produktionsbortfall har inkluderats på ett felaktigt sätt i den ursprungliga HE-modellen eftersom dessa kostnader inte har åldersjusterats. Kostnader för produktionsbortfall har lagts på samtliga hälsotillstånd för patienter oavsett ålder eller antal ledsador. TLV bedömer att de indirekta kostnaderna som ingår i modellen är överskattade.

TLV konstaterar att resultaten är mycket känsliga för vilka livskvalitetsvikter som antas i jämförelsearmen samt för kostnaden för faktor VIII-koncentrat (både pris och använd dos).

4.2 TLV:s grundscenario

TLV har gjort relevanta uppdateringar och justeringar av antaganden i den ursprungliga HE-modellen, vilka kan sammanfattas enligt följande:

- Justering av övergångssannolikheterna mellan hälsotillstånden i modellen i jämförelsearmen (obehandlad hemofili A),
- Justering av livskvalitetsvikterna i jämförelsearmen (patienter som inte behandlas med faktor VIII-koncentrat),
- Uppdatering av priser,
- Uppdatering av data för användning av faktorkoncentrat,
- Addering av kostnader för assistansersättning, samt skattning av hur mycket assistans som behövs beroende på antal ledsador,
- Addering av kostnader för smärtlindring i jämförelsearmen (för patienter som inte behandlas med faktor VIII-koncentrat).

Till TLV:s analyser har följande primära datakällor använts: Socialstyrelsens Läkemedelsregister, data från Koagulationsmottagningen i Malmö (Malmö hemofilicenter) och TLV:s prisdatabas, samt data från litteraturen och expertutlåtanden.

Nedan följer en beskrivning av TLV:s uppdateringar, resultaten i TLV:s grundscenario och utförda känslighetsanalyser.

4.2.1 Övergångssannolikheter mellan hälsotillstånd vid obehandlad hemofili

TLV har justerat övergångssannolikheterna i jämförelsearmen för att spegla att obehandlad sjukdom progredierar i en snabbare takt än i den ursprungliga modellen. För en beskrivning av de justeringar som gjorts avseende använda övergångssannolikheter i jämförelsearmen (obehandlad hemofili A) i TLV:s grundscenario, se Bilaga 2.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de uppdaterade övergångssannolikheterna är rimliga att utgå ifrån i TLV:s grundscenario eftersom de baseras på data för obehandlade patienter, se Bilaga 2. TLV bedömer dock att det finns en osäkerhet i skattningen av övergångssannolikheterna, bland annat beroende på att data baseras på ett mindre antal patienter och att endast patienter med svår hemofili ingår. Detta innebär att en obehandlad patient modelleras att förflyttas i en snabbare takt mellan hälsostadierna (det vill säga antas få fler ledsador) än vad som skulle vara fallet om data för patienter med alla former av hemofili A ingått. Högre värden på övergångssannolikheterna i jämförelsearmen resulterar i lägre kostnader per vunnet QALY.

TLV konstaterar att övergångssannolikheterna har stor påverkan på resultaten. TLV bedömer att det är relevant att utföra känslighetsanalyser där övergångssannolikheterna i jämförelsearmen justeras ner och inkluderar resultaten av detta i TLV:s grundscenario (se vidare avsnitt 4.2.4.)

4.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

TLV har beställt nya data från Koagulationsmottagningen i Malmö för åren 2015 och 2016 för att uppdatera de livskvalitetsvikter som användes till modellens behandlingsarm. Denna data inkluderar både läkemedelsanvändning¹⁰ samt livskvalitetsdata.

Livskvalitetsdata består av enkätsvar som har samlats in med det självrapporterade SF-36-formuläret. I TLV:s grundscenario antas, i likhet med den ursprungliga HE-modellen, att livskvaliteten varierar med de olika hälsotillstånden i modellen. TLV har beräknat livskvalitetsvikter baserade på dessa svar genom den algoritmen som framtagits av Brazier med kollegor [20]. I Tabell 6 visas de livskvalitetsvikter som använts i TLV:s grundscenario uppdelat på antal leddskador.

Tabell 6 Hälsorelaterad livskvalitet för alla patienter med hemofili A

	0 leddskador (S0)	1 leddskada (S1)	2 leddskador (S2)	3 leddskador (S3)	4 leddskador (S4)	5 leddskador (S5)	6+ leddskador (S6+)
Medelvärde	0,831	0,768	0,663	0,706	0,741	0,719	0,677
Standardavvikelse	0,094	0,153	0,095	0,131	0,156	0,156	0,135

Källa: Koagulationsmottagningen i Malmö (Malmös hemofilicenter) baserade på SF-36

TLV har sökt efter studier som skattar livskvaliteten vid obehandlad hemofili och konstaterar att det inte föreligger några sådana. TLV bedömer att livskvaliteten hos patienter med reumatoid artrit (RA) som inte svarar på konventionell behandling är en lämplig proxy vid obehandlade hemofili. Att livskvalitetsvikterna samvarierar med funktionsnivå, det vill säga ju sämre funktionsnivå desto sämre livskvalitetsvikt stöds även av klinisk expert. Ledskador ger sämre hälsorelaterad livskvalitet och därmed också sämre livskvalitetsvikt. Vidare finns en korrelation mellan RA och hemofili [21-26]. Vidare har TLV med hjälp av en klinisk expert identifierat flera studier som skattar livskvaliteten hos svenska RA-patienter som inte svarar på konventionell behandling, eller med nymanifesterad RA. TLV konstaterar att värdet 0,28 är lägre än skattningarna i samtliga dessa andra studier. I de studier som identifierades var skattningar mellan 0,39 och 0,64 [25].

TLV har justerat de livskvalitetsvikter som används i jämförelsearmen för att spegla att sjukdomen progredierar, istället för att använda samma livskvalitetsvikt (0,28) för samtliga hälsotillstånd i modellen. TLV utgår från den lägsta livskvalitetsvikten för det svåraste hälsotillståndet (0,28 i hälsotillstånd S6) och justerar sedan livskvalitetsvikterna för de övriga hälsotillstånden enligt samma förhållanden som i behandlingsarmen. Livskvalitetsvikterna minskar därmed linjärt med antal leddskador i både behandlingsarmen och jämförelsearmen. I Tabell 7 redovisas de livskvalitetsvikter som används i TLV:s grundscenario uppdelat på antal leddskador vid obehandlad hemofili.

Tabell 7 Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med obehandlad hemofili A

	0 leddskador (S0)	1 leddskada (S1)	2 leddskador (S2)	3 leddskador (S3)	4 leddskador (S4)	5 leddskador (S5)	6+ leddskador (S6+)
Medelvärde	0,434	0,408	0,383	0,357	0,332	0,306	0,280

¹⁰ Från Malmös hemofilicenter hämtades även data över läkemedelsanvändning. På grund av för litet patientantal i de olika åldersintervallen har denna data inte använts i analysen. I TLV: analyser används istället data över läkemedelsanvändning från Socialstyrelsens läkemedelsregister.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att en livskvalitetsvikt motsvarande 0,28 är en mycket låg skattning, även med hänsyn tagen till att det utöver antal ledsador också finns en blödningsrisk förknippat med respektive hälsotillstånd. Enligt TLV:s erfarenhet är det mycket ovanligt med livskvalitetsvikter på denna låga nivå och som jämförelse kan nämnas att patienter med ALS i stadie 4 (terminalt stadium) antas ha en livskvalitetsvikt på 0,27 [27].¹¹ Vidare bedömer TLV att det inte är rimligt att utgå från samma (konstanta) värde i samtliga hälsotillstånd i jämförelsearmen i modellen, oberoende av antal ledsador.

TLV noterar att livskvalitetsvikterna för ett visst hälsotillstånd skiljer sig åt i behandlingsarmen och jämförelsearmen. Detta förutsätter att livskvalitetsvikterna i jämförelsearmen påverkas av andra faktorer än bara antal ledsador. TLV bedömer att det kan vara rimligt att anta att exempelvis blödningsrisken är en sådan faktor, men bedömer samtidigt att antaganden om olika livskvalitetsvikter (och storleken på skillnaderna) är osäker.

TLV bedömer att skillnader i den hälsorelaterade livskvaliteten för de olika hälsotillstånden, i likhet med behandlingsarmen, också ska föreligga i jämförelsearmen. Med justerade livskvalitetsvikter för jämförelsearmen som modellerar en sjukdomsprogression bedömer TLV att livskvalitetsvikterna är mer rimliga än tidigare. Fortfarande bedöms livskvalitetsvikterna i samtliga hälsotillstånd vara låga. Justering av livskvalitetsvikter i jämförelsearmen har stor påverkan på resultatet. I TLV:s känslighetsanalys redovisas hur resultatet påverkas då livskvalitetsvikterna justeras i modellen.

4.2.3 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för faktorkoncentrat

TLV har uppdaterat kostnaderna för behandling med faktorkoncentrat i den hälsoekonomiska modellen. I TLV:s grundscenario inkluderas alla patienter som behandlas för faktor VIII-brist. Vidare ingår kostnaden för faktor VIII-koncentrat och övriga faktorkoncentrat¹² som används för att behandla patienter med inhibitorutveckling.

Data över all användning av faktorkoncentrat har hämtats från Socialstyrelsens Läkemedelsregister. Dessa data innehåller uppgifter om uthämtning av faktorkoncentrat från apotek på individnivå (anonymiserade) sedan 2005. Individens ålder vid uthämtningstillfället är indelad i samma intervall som i modellen, det vill säga: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29 och 30+ år.

Kostnaden för att behandla med faktor VIII-koncentrat har beräknats utifrån den genomsnittliga användningen av faktor VIII-koncentrat under åren 2014-2016 använts. Endast patienter med ett svenskt personnummer har inkluderats i syfte att kunna följa patienter över tid.

Användning av faktor VIII-koncentrat per patient och år visas i Tabell 8.

Tabell 8 Användning av faktor VIII-koncentrat per patient och år, antal IE

	0-4 år	5-9 år	10-14 år	15-19 år	20-29 år	30+ år
Genomsnittsanvändning	90 033	144 162	276 124	226 235	250 913	232 451

Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister, år 2014-2016

¹¹ ALS, amyotrofisk lateral skleros, är en neurodegenerativ sjukdom där nervceller i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen dör. Genomsnittsöverlevnaden efter diagnos är 2,5-3 år.

Sjukdomen medför muskelförtvining och förlamning där andningsorganen förlamas i slutskedet.

¹² Övriga faktorkoncentrat: Feiba, NovoSeven, Haemate och Wilate

Användning av faktor VIII-koncentrat per patient och år multipliceras med ett genomsnittligt pris på 5,88 kronor AUP/IE för rekombinanta produkter respektive 4,02 kronor AUP/IE för den plasmaderiverade produkten med lägst pris. Aktuella priser inom förmånerna framgår av Tabell 9. Värt att notera är att nu aktuella läkemedelspriser är lägre än i den ursprungliga analysen som baserades på 2010 års prisnivå.

Tabell 9 Pris för rekombinanta och plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat 2018, SEK

Produkt	Pris/ IE (AIP)	Pris/ IE (AUP)
Rekombinanta		
Advate, Afstyla, Kogenate, Kovaltry, Helixate NexGen, NovoEight, Nuwiq, ReFacto AF	5,69	5,86 - 5,89
Elocta ¹³ Adynovi ¹⁴	6,15	6,34 - 6,36
Plasmaderiverade		
Octanate/ Octanate LV	5,09	5,26 - 5,30
Immunate	3,84	4,02

Källa: TLV:s prisdatabas

För patienter som behandlas för inhibitorutveckling adderas kostnaden för övriga faktorkoncentrat, vilka framgår i Tabell 10.

Tabell 10 Kostnad per patient och år för övriga faktorkoncentrat som används för att behandla inhibitorutveckling, SEK

	0-4 år	5-9 år	10-14 år	15-19 år	20-29 år	30+ år
Totalt	170 965	988 314	500 501	1 711	0	1 039

Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister, år 2014-2016

Eftersom Läkemedelsregistret inte innehåller information om behandlingsregim eller vikt gör TLV vissa antaganden för att kunna skilja mellan profylaktisk respektive vid behovsbehandling med faktor VIII-koncentrat. Gränsen för minsta användning vid profylaktisk behandling baseras på vikt i olika åldersintervall i kombination med en dosering motsvarande 20 IE faktor VIII-koncentrat per kilogram, två gånger i veckan. I syfte att jämföra mellan åren exkluderas även det år en patient påbörjar eller avslutar behandling. Baserat på de antaganden som redovisas ovan har följande gränser för användning av faktor VIII-koncentrat i olika åldersintervall använts för att klassificeras som profylaktisk behandling, se Tabell 11.

Tabell 11 Antagande om gräns för profylaktisk behandling

Åldersintervall	Gräns för profylaktisk behandling (IE/år)
0-4	>10 000
5-9	>39 000
10-14	>62 000
15-19	>100 000
20-29	>100 000
30+	>100 000

¹³ När Elocta beviljades subvention [18] "Elocta Dnr: 3144/2015." bedömde TLV att Elocta sannolikt skulle komma att doseras med lägre totaldos i klinisk praxis eftersom Elocta har förlängd halveringstid jämfört med övriga rekombinanta faktor VIII-koncentrat. TLV beviljade därför ett högre pris per enhet (IE) motsvarande 8,1 procent AIP. Subventionen förenades med ett uppföljningsvillkor att företaget som marknadsför Elocta senast den 31 oktober 2019 ska redovisa hur Elocta doseras i klinisk praxis i Sverige.

¹⁴ TLV gjorde motsvarande bedömning vid subvention för Adynovi (dnr 3566/2017), som för Elocta.

De totala kostnaderna för faktor VIII-koncentrat per patient och år redovisas i Tabell 12 och Tabell 13.

Tabell 12 Kostnad per patient och år för faktor VIII-koncentrat baserat på priset 5,88 kr/IE inklusive övriga produkter¹⁵ för patienter med hemofili A (uppdelade i ålderskategorier), SEK

	0-4 år	5-9 år	10-14 år	15-19 år	20-29 år	30+ år
Alla patienter	700 361	1 835 985	2 124 110	1 331 975	1 475 370	1 367 850
Profylaktisk behandling	951 451	1 626 681	2 310 392	1 346 665	1 526 047	1 655 954

Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister

Tabell 13 Kostnad per patient och år för faktor VIII-koncentratet baserat på priset 4,02 kr/IE inklusive övriga produkter för patienter med hemofili A (uppdelade i ålderskategorier), SEK

	0-4 år	5-9 år	10-14 år	15-19 år	20-29 år	30+ år
Alla patienter	532 899	1 567 844	1 610 519	911 177	1 008 671	935 491
Profylaktisk behandling	731 430	1 368 053	1 793 042	921 178	1 043 318	1 132 132

Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister

I TLV:s analyser antas inga kostnader för faktor VIII-koncentrat för patienter med obehandlad hemofili (i likhet med antagandet i den ursprungliga modellen).

Kostnader för smärtlindring vid obehandlad hemofili A

TLV har lagt till kostnader för smärtlindring för patienter med obehandlad hemofili A, det vill säga i jämförelsearmen. I de nordiska behandlingsriktlinjerna för hemofili (Nordic Haemophilia Guidelines [6]) redovisas rekommenderad behandling vid smärta. I dessa ingår olika perorala läkemedel, till exempel paracetamol, COX-2 hämmare, tramadol, kodein och morfin. Enligt de nordiska behandlingsriktlinjerna rekommenderas paracetamol som monoterapi eller i kombination med kodein eller tramadol. Vid behandling av både smärta och inflammation rekommenderas COX-2 hämmare. Morfin rekommenderas vid akut svår smärta och bör då endast ges under en begränsad period. Kostnaden för kombinationsbehandling med paracetamol och kodein (vid högst tillåtna dos) uppgår till 1 465 kronor per patient och år. Kostnaden för kombinationsbehandling med paracetamol och tramadol (vid högsta tillåtna dos) uppgår till 1 962 kronor per patient och år [28].

I modellen antar TLV att smärtlindring bestående av en kombinationsbehandling av peroral smärtlindring med paracetamol och tramadol används för patienter utan behandling med faktor VIII-koncentrat. TLV har därför lagt till kostnaden 1 962 kronor i samtliga hälsotillstånd i jämförelsearmen (även för patienter utan ledsador).

Utöver läkemedelskostnad för smärtlindring, har TLV även lagt till en kostnad för fysioterapi (sjukgymnastik) som inkluderar ett besök per månad. Detta medför en årskostnad för fysioterapi på 7 320 kronor per patient (12 besök x 610 kronor per besök) [29].

Sammanlagt TLV har lagt till total en kostnad på 9 282 kronor (smärtlindring inklusive fysioterapi) för samtliga hälsotillstånd (So-S6).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnader för smärtlindring ska ingå i den hälsoekonomiska analysen. Storleken på dessa kostnader är liten i förhållande till övriga kostnader och har således begränsad påverkan i den hälsoekonomiska analysen.

¹⁵ Feiba, Haemate, Wilate och NovoSeven

Kostnader för assistansersättning för patienter med ledskador

Kostnader för assistansersättning ingår i TLV:s uppdaterade modell för patienter med ledskador. En genomsnittlig kostnad för assistansersättning är enligt Försäkringskassan [30] cirka 1 630 000 kronor per patient och år vid full assistansersättning (14 timmar/dag).

TLV antar att patienter med fyra ledskador eller fler (motsvarande hälsotillstånd S4-S6) har 100 procent assistans och därmed en kostnad på 1 630 000 kronor per år. För patienter med tre ledskador (S3) antas 75 procent assistans. För patienter med upp till två ledskador (S0-S2) antas att ingen assistans behövs. Kostnader för assistansersättning har lagts till i alla åldersgrupper.

TLV har justerat antalet dagar som patienter får assistansersättning, eftersom de inte förutsätts ha behov av assistans under de 60 vårddygn per år som patienterna antas vara inlagda på sjukhus (vårddygn i samband med blodtransfusion, 10 stycken, är inte borträknade). Kostnaden för assistansersättning har därför justeras ned till tio månader motsvarande 1 358 333 kronor per år för S4-S6.

Antaganden om assistansersättning i de olika hälsotillstånden har också lagts in i behandlingsarmen, det vill säga för patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att kostnader för assistansersättning ingår i den hälsoekonomiska analysen. De kostnader för assistansersättning som TLV antagit bedöms vara högt räknade. Patienter med behov av assistans kan vårdas av anhöriga, så kallad informell vård, vilket är vanligt för barn i unga år samt för äldre.

Antagandet om kostnader för assistansersättning har störst inverkan på resultatet för jämförelsearmen. Det beror på att obehandlade patienter har fler ledskador jämfört med de patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat.

Övriga sjukvårdskostnader

TLV har inte justerat de övriga sjukvårdskostnader som användes i jämförelsearmen. I jämförelsearmen inkluderas redan nu en inte obetydlig kostnad avseende sjukhusvård och blodtransfusion. Dessa kostnader uppgick totalt till cirka 271 470 kronor per patient och år och har lagts till samtliga hälsotillstånd i modellen. För beskrivning se "Övriga sjukvårdskostnader" under rubrik 4.1.3.

Indirekta kostnader

TLV har justerat de indirekta kostnaderna som användes i jämförelsearmen vid obehandlad hemofili eftersom dessa har inkluderats på ett felaktigt sätt i den ursprungliga HE-modellen. Där antogs att patienter som inte får någon faktorkoncentratsbehandling har ett produktionsbortfall oavsett ålder, det vill säga även barn och ungdomar. I den ursprungliga modellen hade alltså produktionsbortfall lagts in som en kostnad för hälsotillstånd S1-S6 oberoende av ålder. För patienter som inte får behandling och som inte har några ledskador (S0) antogs i den ursprungliga modellen att patienterna är delvis arbetsföra. TLV har åldersjusterat de indirekta kostnaderna i modellen. För patienter som är i arbetsför ålder (över 20 år) har ett antas 100 procent produktionsbortfall. Samtliga patienter över 20 år befinner sig i hälsotillstånd S3-S6.

Därutöver har TLV lagt till två månaders produktionsbortfall per år för föräldrar (vårdnadshavare) i samtliga hälsotillstånd oavsett ålder.

4.2.4 Resultat TLV:s grundscenario

I Tabell 14 och Tabell 15 redovisas resultaten i TLV:s uppdaterade analyser. Resultaten presenteras med nuvarande kostnad för rekombinanta koncentrat (5,88 kr/IE) och med nuvarande kostnad för det plasmaderiverade koncentrat med lägst kostnad (Immunate, 4,02

kr/IE). Dessa skattningar är för alla patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat, det vill säga både för patienter som behandlas vid behov och för patienter som har profylaktisk behandling.

Tabell 14 Resultat i TLV:s grundscenario för alla patienter med hemofili A baserat på priset 5,88 kr/IE för faktor VIII-koncentrat

	Faktor VIII-koncentrat	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	40 358 242 kr	0 kr	40 358 242 kr
Övriga behandlings/sjukvårdskostnader	210 132 kr	14 196 560 kr	-13 986 428 kr
Indirekta kostnader	255 736 kr	3 567 468 kr	-3 311 732 kr
Kostnader, totalt	40 567 111 kr	14 182 665 kr	26 385 046 kr
Kostnader (inkl. indirekta), totalt	40 824 111 kr	17 764 029 kr	23 060 082 kr
QALY	23,34	6,17	17,17
Kostnad per vunnet QALY			1 536 488 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			1 342 865 kr

Tabell 15 Resultat i TLV:s grundscenario för alla patienter med hemofili A baserat på priset 4,02 kr/IE för faktor VIII-koncentrat

	Faktor VIII-koncentrat	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	29 638 270 kr	0 kr	26 638 270 kr
Övriga behandlings/sjukvårdskostnader	210 132 kr	14 196 560 kr	-13 986 428 kr
Indirekta kostnader	255 736 kr	3 567 468 kr	-3 311 732 kr
Kostnader, totalt	29 847 739 kr	14 182 665 kr	15 665 074 kr
Kostnader (inkl. indirekta), totalt	30 104 139 kr	17 764 029 kr	12 340 110 kr
QALY	23,34	6,17	17,17
Kostnad per vunnet QALY			912 229 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			718 605 kr

TLV:s känslighetsanalyser

TLV har valt att redovisa resultaten i form av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i ett intervall eftersom det råder osäkerhet kring flera antaganden i modellen. Dessa osäkerheter är främst kopplade till antaganden för obehandlad hemofili A på grund av att tillgänglig data är begränsad. TLV har utgått från ett scenario som innebär att en patient i jämförelsearmen (utan tillgång till faktor VIII-koncentrat) antas ha svår hemofili A och modelleras att progrediera snabbt, ha låga livskvalitetsvikter samt behöva omfattande assistans. Detta medför att skattad kostnad per vunnet QALY sannolikt är en underskattning, varför TLV bedömer att de känslighetsanalyser som är relevanta att utföra kommer att leda till högre kostnader per vunnet QALY.

I Tabell 16 redovisas de känslighetsanalyser som TLV utfört då en parameter justerats i taget. Känslighetsanalyserna visar att priset på faktorkoncentrat har stor påverkan på resultaten. Känslighetsanalyser då övergångssannolikheter, livskvalitetsvikter och kostnad för assistans varierar påverkar resultaten i ungefär lika stor utsträckning.

Som en del av TLV:s grundscenario har TLV valt att inkludera känslighetsanalysen där övergångssannolikheterna justeras ner 20 procent i jämförelsearmen för att illustrera att den svenska patientpopulationen utgör en friskare patientpopulation än den population

skattningarna är gjorda från. Detta ger en skattning av kostnad per vunnet QALY på cirka 1 662 000 kronor för rekombinanta faktor VIII-koncentrat och utgör den övre skattningen i intervallet i TLV:s grundscenario. Det är rimligt att anta att patienter med en mildare form av hemofili A har lägre sannolikhet att utveckla ytterligare ledsador än patienter med svår hemofili A. Om övergångssannolikheterna skulle skattats från en patientpopulation som omfattar all hemofili A skulle kostnaden per vunnet QALY vara högre.

TLV har även valt att analysera hur resultatet i TLV:s grundscenario skulle påverkas då samma livskvalitetsvikter används både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen. Det vill säga, vid ett antagande om att livskvalitetsvikten är lika i respektive hälsostadie för både patienter med och utan behandling med faktor VIII-koncentrat. Det resulterar i en kostnad per vunnet QALY på 2 411 000 kronor.

Vid en reduktion av assistansersättningen med 20 procent ökar kostnaden per vunnet QALY till 1 647 000 kronor. TLV bedömer att det är rimligt att justera ner assistansersättningen i analyserna eftersom föräldrar i hög grad bidrar till att bistå barnet, likaså anhängvård för äldre patienter, så kallad informell vård och därmed ersätter annan assistans.

TLV:s resultat

Sammanfattningsvis skattas kostnaden per vunnet QALY till 1 536 000 - 1 662 000 kronor utan indirekta kostnader i TLV:s grundscenario. Med indirekta kostnader (produktionsbortfall) skattas kostnaden per vunnet QALY till 1 343 000 - 1 496 000 kronor. Resultaten är baserade på nuvarande kostnad för rekombinanta koncentrat (5,88 kr/IE).

Motsvarande resultat med nuvarande kostnad för det plasmaderiverade koncentratet med lägst pris (4,02 kr/IE) är en kostnad per vunnet QALY på 912 000 - 1 030 000 kronor. Med indirekta kostnader skattas kostnaden per vunnet QALY till 719 000 - 865 000 kronor.

Tabell 16 TLV:s känslighetsanalyser, baserat på priset 5,88 kr/IE för faktor VIII-koncentrat, AUP SEK

Känslighetsanalyser		Kostnad per QALY (indirekta kostnader presenteras inom parantes)
TLV:s grundscenario		1 536 488 - 1 661 657 kr (1 342 865 - 1 495 795 kr)
Endast profylaktisk behandling i enlighet med Tabell 12		1 766 747 - 1 894 493 kr (1 573 124 - 1 728 632 kr)
Reducering av assistansersättningen med -20 procent (%)		1 646 522 kr (1 452 899 kr)
Nedjustering av övergångssannolikheterna med -20 procent (%) i jämförelsearmen* ¹⁶		1 661 657 kr (1 495 795 kr)
Samma livskvalitetsvikter som i behandlingsarmen används för jämförelsearmen		2 411 154 kr (2 107 308 kr)
Läkemedelskostnad	-10 %	[-----] [-----]
	-20 %	[-----] [-----]
	-30 %	[-----] [-----]
	-40 %	[-----] [-----]
	-50 %	[-----] [-----]
	-60 %	[-----] [-----]

¹⁶ Utgör den övre skattningen i intervallet i TLV:s grundscenario

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* – att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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

5.2 Författningstext m.m.

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

5.3 Praxis

Beslut TLV har fattat gällande den högsta svårighetsgraden, mycket hög,¹⁷ och där kostnad per vunnet QALY legat runt 1 miljon kronor.

TLV beslutade att Cabometyx (cabozantinib) inte ska ingå i högkostnadsskyddet eftersom priset var för högt i förhållande till nyttan av behandlingen (dnr 3734/2016). Cabometyx är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (njurcellscancer) som har fått annan tidigare behandling. TLV bedömde att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cabometyx till det ansökta priset vid andra linjens behandling av njurcancer var 1 130 000 kronor jämfört med Afinitor. Företaget har visat att Cabometyx har en effektfördel över Afinitor. Kostnaden för den nytta patienten erhåller var dock mycket hög och ligger över vad myndigheten i liknande fall har bedömt som rimlig.

TLV beslutade att Tagrisso (osimertinib) som används för att behandla vuxna med icke-småcellig lungcancer ska ingå i högkostnadsskyddet (dnr 1273/2017). TLV bedömde att svårighetsgraden var mycket hög och att Tagrisso sammantaget har effektfördelar jämfört med jämförelsealternativet (platinumbaserad kemoterapi).

Landstingen och företaget träffade en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt som tillfördes ärendet. TLV:s analyser utan riskdelning och med hänsyn till rådande osäkerheter visade på en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer innebära att behandlingskosten minskar och att de identifierade osäkerheterna kunde accepteras. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömdes kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara cirka 910 000 - 960 000 kronor. TLV bedömde att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

¹⁷ Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög

TLV beslutade att Zytiga (abirateronacetat) som är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer inte ska ingå i högkostnadsskyddet (dnr 3122/2011). Det pris företaget begärde gav en sammanlagd behandlingstkostnad som inte var rimlig. TLV bedömde svårighetsgraden som hög¹⁸ och att det mest relevanta jämförelsealternativet var symtomlindrande behandling med prednisolon/prednison.

Kombinationsbehandling med Zytiga och låg dos prednisolon/prednison har i registreringsstudien visat förlängd total överlevnad med 3,9 månader i median jämfört med placebo i kombination med prednisolon/prednison. TLV:s mest troliga resultat var en kostnad per QALY på 1 268 000 kronor. Trots att metastaserad kastrationsresistent prostatacancer är en sjukdom med en hög svårighetsgrad ansåg TLV att behandling med Zytiga inte var kostnadseffektiv till det ansökta priset.

TLV har efter att en ny ansökan kommit in även fattat ett beslut om att Zytiga ska ingå i högkostnadsskyddet från och med den 1 juni 2015 (dnr 4774/2014).

TLV ansåg att det mest relevanta jämförelsealternativet var så kallad aktiv expektans ("vänta och se").

Den av företaget presenterade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zytiga jämfört med bästa möjliga omvårdnad var mycket hög.

Kostnadsnyttoanalysen var förknippad med osäkerhet. Osäkerheten gällde främst behandlingstid, en faktor som har stor betydelse för kostnadseffektiviteten av läkemedlet. En ytterligare osäkerhet var hur många patienter som får effekt av behandlingen med Zytiga.

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som föreligger vid prekemoindikationen. Överläggningarna har rört osäkerheter vad gäller behandlingens längden för patienter och läkemedlets effekt samt de konsekvenser dessa osäkerheter får för beräkningarna av kostnadseffektiviteten. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse som företaget och landstingen avsåg att teckna. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reducerades därmed. Hur stor en sådan minskning blir beror på patienternas framtida behandlingstid. För prekemoterapi var en rimlig uppskattning att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reducerades till 700 000 kronor. För postkemoterapi kunde kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår förväntas vara ännu lägre och TLV beslutade därför om subvention för Zytiga.

TLV beslutade att prostatacancerläkemedlet Xtandi (enzalutamid) inte ska ingå i högkostnadsskyddet (dnr 2775/2013). Det pris som företaget begärde är för högt i förhållande till läkemedlets effekt.

TLV bedömde svårighetsgraden av sjukdomen som hög¹⁹ för de patienter som omfattas av den ovan nämnda indikationen. TLV ansåg att det mest relevanta jämförelsealternativet för Xtandi var bästa möjliga omvårdnad, vilket innebär behandling endast med symtomlindrande prednisolon/prednison.

För patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har Xtandi i en klinisk studie visat sig ge en förlängd överlevnad med 4,8 månader i median jämfört med placebo.

¹⁸ Vid tiden för detta beslut använde TLV en tregradig skala för bedömning av svårighetsgrad; låg, medelhög och hög.

¹⁹ Vid tiden för detta beslut använde TLV en tregradig skala för bedömning av svårighetsgrad; låg, medelhög och hög.

Patienterna upplevde även en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet och minskad smärta under studien.

Kostnaden för behandling enligt företagets modell (när de traditionella brittiska värderingarna av hälsotillstånd uppmätta med EQ-5D används) hamnade per kvalitetsjusterat levnadsår på åtminstone 1 100 000 kronor vid det mest relevanta antagandet om extrapolerad överlevnad. Med de nya svenska värderingarna blev kostnaden något lägre.

Hälsovinster står dock inte i relation till det pris företaget begärde. TLV ansåg att kostnaden för behandling av Xtandi inte framstod som rimlig utifrån medicinska och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV beslutade efter en ny ansökan gällande Xtandi (enzalutamid) att läkemedlet ska ingå i högkostnadsskyddet från och med den 1 juli 2015 (dnr 4852/2014).

Läkemedlet Zytiga ingick i läkemedelsförmånerna för samma indikationer som Xtandi ansöker om subvention för och Zytiga var därför det mest relevanta jämförelsealternativet till Xtandi.

Xtandi har i kliniska studier visat signifikant bättre effekt än placebo vid båda indikationerna. Det finns inga direkt jämförande studier mellan Xtandi och Zytiga. TLV ansåg att Xtandi och Zytiga i princip kan betraktas som två likvärdiga behandlingsalternativ vid nuvarande kunskapsläge, eftersom det inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag som visar skillnader i effekt och säkerhet.

Indirekta jämförelser innebär ofta ett stort mått av osäkerhet och bilden kompliceras ytterligare av att det var olika kontrollarmar i studierna. TLV såg därför kostnadsminimeringsanalysen jämfört med Zytiga som det viktiga underlaget vid en bedömning av kostnadseffektiviteten. Det finns vissa skillnader mellan läkemedlen, exempelvis avseende biverkningar. För patienter med komplicerande sjukdomar, såsom hjärtsvikt, kan behandling med prednisolon vara problematiskt. Därför finns det ett värde i att båda läkemedlen finns tillgängliga.

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring osäkerheter vad gäller behandlingens längd för patienter och läkemedlets effekt. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse som företaget och landstingen avsåg att teckna. Överenskommelsen innebar en riskdelning kring behandlingstid och behandlingsresultat som medför att kostnaderna reducerades.

Beslut gällande förhöjd betalningsvilja vid särskilda omständigheter, Cerezyme och Vpriv
Under 2012 omprövade TLV subventionen av Cerezyme (för behandling av Gauchers sjukdom) och beslutade att läkemedlet inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna på grund av att priset var för högt (dnr 1379/2011). TLV konstaterade att det pris Cerezyme hade inom läkemedelsförmånerna innebar en kostnad per QALY som var flera gånger högre än den kostnad TLV tidigare accepterat. Trots att Gauchers sjukdom kan leda till tillstånd med hög svårighetsgrad²⁰ och att det bara finns ett fåtal patienter i Sverige (cirka 60 patienter) ansåg TLV att behandling med Cerezyme inte var kostnadseffektiv till det pris Cerezyme då hade. TLV ansåg vid en samlad bedömning att Cerezyme inte uppfyllde förutsättningarna i 15 § förmånslagen för att få ingå i läkemedelsförmånerna.

Efter överklagande från företaget upphävde förvaltningsrätten TLV:s beslut att utesluta Cerezyme ur förmånerna och beslutade istället att Cerezyme skulle tillåtas vara kvar inom

²⁰ Vid tiden för detta beslut använde TLV en tregradig skala för bedömning av svårighetsgrad; låg medelhög, hög.

förmånerna. Efter att TLV överklagat domen avslog Kammarrätten i Stockholm den 8 okt 2014 överklagandet (mål nr 4058-13) och angav i domskälen att TLV i stället borde ha sänkt priset enligt 13 § förmånslagen. Vad kammarrätten särskilt beaktade i beslutet var att Gauchers sjukdom kan leda till mycket svåra sjukdomstillstånd, att Cerezymes effektivitet inte har ifrågasatts och att det inte finns något reellt behandlingsalternativ inom förmånerna.

Sedan 2015 ingick även Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom i läkemedelsförmånerna.

Med anledning av kammarrättens dom startade TLV en omprövning av Cerezyme och Vpriv. TLV utredde till vilket pris läkemedlen uppfyller kriterierna för subvention i förmånslagen vilket ledde fram till beslut i november 2016, om prissänkningar av Cerezyme (dnr 1967/2015) och Vpriv (dnr 1970/2015). TLV tog i denna utredning, som ett led i arbetet med att utveckla den värdebaserade prissättningen, även hänsyn till tillståndets sällsynthet, vilket TLV tidigare inte gjort i subventionsbedömningar. TLV konstaterade, bland annat baserat på Prioriteringscentrums slutsatser i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87), att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillstånd sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av ett läkemedel. Förutsättningarna är, förutom att det ska vara få patienter (i detta fall cirka 60 patienter), att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ. TLV bedömer att Cerezyme och Vpriv uppfyller dessa förutsättningar.

Med beaktande av de särskilt omständigheter i ärendet bedömer TLV att det kan anses vara rimligt att, för behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme och Vpriv, acceptera en kostnad på upp till 2 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Eftersom priserna på läkemedlen var mycket höga krävdes ändå prissänkningar på 67 respektive 66 procent.

Efter att TLV beslutat om prissänkningarna ansökte företagen om utträde ur läkemedelsförmånerna.

Beslut om uteslutning efter omprövning

Kammarrätten i Stockholm avslog genom dom den 10 februari 2016 (mål nr 6910-14) Novo Nordisk Scandinavia AB:s överklagande gällande Vagifem. Som skäl avgörandet angavs bl.a. följande. I målet har inte framkommit att det 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 är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga än Vagifem vaginaltablett 10 µg. Det har å andra sidan inte heller framkommit att Vagifem vaginaltablett 10 µg är mer ändamålsenlig än de aktuella alternativen Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium. Det sagda innebär att Vagifem vaginaltablett 10 µg kan och bör jämföras med Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium vid prövningen av frågan om kostnaderna för användningen av läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, dvs. om läkemedlet är kostnadseffektivt. Det har inte framkommit annat än att svårighetsgraden av de besvär som uppkommer vid östrogenbrist är låg till måttlig i jämförelse med andra tillstånd och sjukdomar, även om besvären isig kan upplevas som alltifrån lindriga till svåra hos olika patienter. När det gäller läkemedel för behandling av tillstånd och sjukdomar med sådan låg till måttlig svårighetsgrad bör kravet på kostnadseffektivitet enligt kammarrättens mening kunna ställas relativt högt. Inom läkemedelsförmånssystemet finns i dag flera läkemedel som är avsedda för behandling av de aktuella besvären. Kammarrätten anser vid en samlad bedömning att bolaget inte har visat att det från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter framstår som rimligt att subventionera kostnaderna för användning av Vagifem vaginaltablett 10 µg. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut att utesluta läkemedlet ur läkemedelsförmånerna var därför korrekt.

6 Dialog med externa parter

6.1 Dialog med landstingen

För att möjliggöra trepartsöverläggningar och att den sekretess som gäller hos TLV även gäller hos landstingen (så kallad överföring av sekretess) har landstingen ansökt om prisändring för de produkter som omfattas av TLV:s omprövning.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Inom ramen för dessa överläggningar har landstingen och företagen enats om sidoöverenskommelser för vissa av produkterna vilket resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelserna tillförs respektive ärende och utgör en del av beslutsunderlaget i ärendena.

6.2 Dialog med experter

TLV har under utredningen haft en dialog med tre kliniska experter, en från varje center i Sverige som behandlar patienter med hemofili A; Hematologi- och koagulationskliniken vid Skånes universitetssjukhus, Barnkoagulationsmottagningen på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset och från Koagulationscentrum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. TLV har också haft en dialog med en legitimerad sjukgymnast från Linköpings universitet, angående livskvalitetsvikter hos patienter med ledsador. De synpunkter som inhämtats från experterna har arbetats in i underlaget.

7 Sammanvägning

Hemofili A är en sjukdom som obehandlad har mycket hög svårighetsgrad. Obehandlad sjukdom leder till bestående leddskador, risk för allvarliga tillstånd vid hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. Behandlingen är livslång och sker genom att tillföra kroppen den saknade koagulationsfaktorn VIII. Dosering och behandlingsfrekvens beror av patientens blödningsbenägenhet och naturliga halt av faktor VIII.

Det finns idag 13 faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna varav tio är rekombinanta framställda och tre är plasmaderiverade. TLV bedömer att effekt och säkerhet för de olika läkemedlen är jämförbar, vilket är samma bedömning som gjorts i tidigare beslut om subvention för nya faktor VIII-koncentrat (senast Adynovi år 2018 samt Afstyla 2017). TLV finner i nuvarande omprövning inte skäl som föranleder en annan bedömning.

TLV har inte tidigare prövat om behandling av hemofili A med faktor VIII-koncentrat jämfört med ingen behandling uppfyller 15 § förmånslagen. För att skatta kostnaden i förhållande till nyttan med behandling med faktor VIII-koncentrat bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ i denna omprövning är ingen behandling.

I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för rekombinanta faktor VIII-koncentrat till 1 536 000 - 1 662 000 kronor (prisnivå 5,88 kronor/IE) och 912 000 - 1 030 000 kronor för det plasmaderiverade koncentrationet med lägst pris (4,02 kronor/IE). Dessa resultat inkluderar inte indirekta kostnader. I skattningarna omfattas alla patienter som behandlas med faktor VIII-koncentrat, det vill säga både patienter som har behandling vid behov och patienter som behandlas profylaktiskt. TLV har gjort ett flertal känslighetsanalyser eftersom flera av antagande i den hälsoekonomiska modellen är osäkra. Det gäller bland annat skattningar av övergångssannolikheter, livskvalitetsvikter och kostnader för assistansersättning. Den faktor som har störst inverkan på resultatet i TLV:s grundscenari är priset för produkterna. Kostnaden per vunnet QALY blir högre i TLV:s alternativa scenarion.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företagen enats om att teckna sidoöverenskommelser för vissa produkter som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelserna ska tillföras ärendena och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendena.

TLV tillämpar sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd. TLV har i tidigare beslut gällande ansökan om subvention och i omprövningar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad bedömt att en kostnad per vunnet QALY på cirka 1 miljon kronor är i enlighet med 15 § förmånslagen. Med beaktande av vad som framkommit i utredningen finner inte TLV skäl att frånga denna bedömning. Vid denna bedömning har TLV beaktat att fler jämförbara behandlingsalternativ finns inom förmånerna.

TLV bedömer att kostnaden för användning för de produkter vars kostnad per vunnet QALY, med eller utan sidoöverenskommelse, understiger 1 miljon kronor är rimlig. Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för dessa produkter och de ska kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

För produkter vars kostnad för användning överstiger 1 miljon kronor per vunnet QALY bedömer TLV att kostnaden inte är rimlig. Förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedöms inte vara uppfyllda och de ska därför inte längre ingå i förmånerna.

8 Referenser

- [1] (2018). *Omprövning av läkemedel-Tandvårds-Läkemedelförmånsverket*. Available: <https://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>
- [2] TLV, "Genomgång av läkemedel mot blödningsrubbningar Dnr: 2748/2009."
- [3] TLV, "Cerezyme Dnr: 1967/2015".
- [4] TLV, "Vpriv Dnr: 1970/2015."
- [5] (2018). *Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/blodarsjukahemofiliaochbsamtsv>
- [6] Nordic Hemophilia Council guideline working group. (2015, Nordic Hemophilia Guidelines. Available: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf
- [7] SBU, in *Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease: A Systematic Review*, ed Stockholm, 2011.
- [8] (2018). *European Medicines Agency-News and Events-Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes*. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/09/news_detail_002812.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- [9] K. Fischer, R. Lassila, F. Peyvandi, G. Calizzani, A. Gatt, T. Lambert, *et al.*, "Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project," *Thromb Haemost*, vol. 113, pp. 968-75, May 2015.
- [10] K. Fischer, A. Iorio, R. Hollingsworth, M. Makris, and E. collaborators, "FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies," *Haemophilia*, vol. 22, pp. e36-8, Jan 2016.
- [11] C. R. Hay, B. P. Palmer, E. A. Chalmers, D. P. Hart, R. Liesner, S. Rangarajan, *et al.*, "The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison," *Haemophilia*, vol. 21, pp. 219-26, Mar 2015.
- [12] M. Rubinger, D. Lillicrap, G. E. Rivard, J. Teitel, M. Carcao, C. Hensman, *et al.*, "A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose," *Haemophilia*, vol. 14, pp. 281-6, Mar 2008.
- [13] A. R. Giles, G. E. Rivard, J. Teitel, and I. Walker, "Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy," *Transfus Sci*, vol. 19, pp. 139-48, Jun 1998.
- [14] S. C. Gouw, J. G. van der Bom, G. Auerswald, C. E. Ettinghausen, U. Tedgard, and H. M. van den Berg, "Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study," *Blood*, vol. 109, pp. 4693-7, Jun 1 2007.
- [15] S. C. Gouw, J. G. van der Bom, R. Ljung, C. Escuriola, A. R. Cid, S. Claeysens-Donadel, *et al.*, "Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 231-9, Jan 17 2013.
- [16] A. Iorio, S. Halimeh, S. Holzhauer, N. Goldenberg, E. Marchesini, M. Marcucci, *et al.*, "Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review," *J Thromb Haemost*, vol. 8, pp. 1256-65, Jun 2010.
- [17] "The Republic of Ireland switches all people with haemophilia A & B treated with replacement clotting factors to Sobi's™ extended half-life therapies," 2018.
- [18] TLV, "Elocta Dnr: 3144/2015."
- [19] G. Kobelt, K. Eberhardt, and P. Geborek, "TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of

- patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, pp. 4-10, Jan 2004.
- [20] J. Brazier, J. Roberts, and M. Deverill, "The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36," *J Health Econ*, vol. 21, pp. 271-92, Mar 2002.
- [21] J. Kekow, R. J. Moots, P. Emery, P. Durez, A. Koenig, A. Singh, *et al.*, "Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, pp. 222-5, Jan 2010.
- [22] K. Horslev-Petersen, M. L. Hetland, P. Junker, J. Podenphant, T. Ellingsen, P. Ahlquist, *et al.*, "Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial," *Ann Rheum Dis*, vol. 73, pp. 654-61, Apr 2014.
- [23] M. J. Harrison, L. M. Davies, N. J. Bansback, M. J. McCoy, T. M. Farragher, S. M. Verstappen, *et al.*, "Why do patients with inflammatory arthritis often score states "worse than death" on the EQ-5D? An Investigation of the EQ-5D classification system," *Value Health*, vol. 12, pp. 1026-34, Sep 2009.
- [24] E. Hallert, M. Husberg, A. Kalkan, and L. Bernfort, "Rheumatoid arthritis is still expensive in the new decade: a comparison between two early RA cohorts, diagnosed 1996-98 and 2006-09," *Scand J Rheumatol*, vol. 45, pp. 371-8, Oct 2016.
- [25] J. K. Eriksson, J. A. Karlsson, J. Bratt, I. F. Petersson, R. F. van Vollenhoven, S. Ernestam, *et al.*, "Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, pp. 1094-101, Jun 2015.
- [26] H. De la Corte-Rodriguez and E. C. Rodriguez-Merchan, "The Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) as a valid alternative for measuring the functional capacity of people with haemophilia," *Thromb Res*, vol. 153, pp. 51-56, May 2017.
- [27] A. R. Jones, N. Jivraj, R. Balendra, C. Murphy, J. Kelly, M. Thornhill, *et al.*, "Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 15, pp. 285-91, Jun 2014.
- [28] "TLV:s referensprislista," 2018.
- [29] V. sjukvårdsregionen. (2017, Utomlänspriser 2017. Available: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/56e76d52-2328-42b0-822d-a52919d0791a/Utoml%c3%a4nsprislista%202017-1.pdf?a=false&guest=true>
- [30] Försäkringskassan. (2017, Assistansersättningens utveckling. *Socialförsäkringsrapport 2017:4*. Available: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjJofq5_ujaAhUK2KQKHdaxDRgQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.forsakringskassan.se%2Fwps%2Fwcm%2Fconnect%2Fd603e099-7176-4471-898f-33c55a4ccd39%2Fsocialforsakringsrapport-2017-04.pdf%3FMOD%3DAJPERES%26CVID%3D&usg=AOvVaw1bA9_Mau-CPVNwKI7DwTsZ

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.

13 § första stycket

En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan, ett landsting eller den som enligt föreskrifter som har meddelats med stöd av 8 § andra stycket har ansökt om att läkemedlet ska ingå i förmånerna. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

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 – Övergångssannolikheter vid obehandlad hemofili A

Övergångssannolikheter vid obehandlad hemofili A

De övergångssannolikheter mellan hälsotillstånden som tidigare använts i jämförelsearmen för obehandlad hemofili A i den ursprungliga HE-modellen speglar inte fullt ut frånvaron av behandling med faktor VIII-koncentrat. Dessa sannolikheter baserades på patienter som behandlats vid behov och resulterade i att cirka 65 procent av patienterna med obehandlad hemofili A inte hade utvecklat några leddskador efter 10 år. TLV bedömer att detta inte är sannolikt för patienter som inte skulle behandlas utan tillgång till faktor VIII-koncentrat (obehandlad hemofili A).

Idag får alla patienter med hemofili A i Sverige behandling med faktor VIII-koncentrat. Data för obehandlade patienter är därför från tiden innan faktor VIII-behandling fanns att tillgå. I en doktorsavhandling från 1965 ingår en studie med 69 patienter med svår hemofili från tiden strax efter införandet av faktor VIII-behandling²¹. TLV bedömer att denna data kan användas som stöd för antaganden om övergångssannolikheter för patienter som inte behandlats med faktor VIII-koncentrat. Eftersom utvecklingen av antal leddskador baseras på data från patienter med svår hemofili överskattas sjukdomsprogressionen och leddskador för patienter som har en mildare form av hemofili. I tabell 1 visas en sammanställning av leddskador för patienter med svår hemofili A, fördelat per ålderskategori och antalet leddskador.

Tabell 1 Utveckling av leddskador vid svår obehandlad hemofili

Ålderskategori	0 leddskada	1 leddskada	2 leddskador	3 leddskador	4 leddskador	5 leddskador	6+ leddskador	Summa
0-9	50%	7%	36%	7%	0%	0%	0%	14
10-19	8%	8%	23%	23%	12%	8%	19%	26
20-29	0%	0%	0%	20%	13%	20%	47%	15
30-39	0%	0%	0%	13%	13%	0%	75%	8
40-49	0%	0%	0%	0%	20%	40%	40%	5
50-59	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	1
>59								0
								69

Tolkningen av tabellen är att 50 procent av alla obehandlade patienter i åldersklassen 0-9 år (det vill säga en genomsnittlig ålder på 5 år) inte har fått någon leddskada och sju procent har fått en leddskada osv.

Denna studiedata ligger till grund för beräkningen av nya övergångssannolikheter.

De övergångssannolikheter som TLV antar i de uppdaterade analyserna är enligt tabell 2 och leder till en utveckling av leddskador vid obehandlad hemofili enligt tabell 3. För att beräkna punktskattningen av andelen leddskador vid givna tidpunkter (10 år, 20 år osv.) för tabell 3 utgick vi från den genomsnittliga sannolikheten att ha leddskador över två åldersklasser (det vill säga genomsnitt av 5 år och 15 år, genomsnitt av 15 år och 25 år osv.).

Tabell 2 Övergångssannolikheter vid obehandlad hemofili – TLV:s uppdaterade analyser

Strategy	p1	p2	p3	p4	p5	p6
1	0,04	0,12	0,07	0,06	0,07	0,07
2	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,12	0,35	0,20	0,20	0,50	0,40

²¹ Ahlberg Å. Haemophilia in Sweden VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropaty and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Copenhagen: Munksgaard 1965.

Tabell 3 Utveckling av ledsador vid obehandlad hemofili – TLV:s uppdaterade analyser

Year in time frame	Arm 1						
	0 joints	1 joint	2 joints	3 joints	4 joints	5 joints	6 joints
0	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
10	27%	13%	28%	19%	6%	4%	3%
20	7%	4%	13%	19%	8%	11%	38%
30	2%	1%	4%	8%	4%	6%	75%
40	0%	0%	1%	2%	1%	2%	92%
50	0%	0%	0%	1%	0%	1%	98%
60	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%