

Underlag för beslut om subvention - Omprövning  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Faktor IX-koncentrat

*som ingår i läkemedelsförmånerna*

## **Utvärderad indikation**

*Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX)*

## OMPRÖVNING AV FAKTOR IX-KONCENTRAT

<i>Produkter som omfattas av omprövningen</i>		
	<b>Varumärke (substans)</b>	<b>Företag</b>
Rekombinanta	Alprolix ( <i>eftrenonakog alfa</i> )	Swedish Orphan Biovitrum AB
	BeneFIX ( <i>nonakog alfa</i> )	Pfizer Innovations AB
	Refixia ( <i>nonakog beta pegol</i> )	Novo Nordisk Scandinavia AB
	Rixubis ( <i>nonakog gamma</i> )	Shire Sweden AB
Plasmaderiverade	Immunine ( <i>human koagulationsfaktor IX</i> )	Shire Sweden AB
	Mononine ( <i>human koagulationsfaktor IX</i> )	CSL Behring AB
	Nanofix ( <i>human koagulationsfaktor IX</i> )	Octapharma Nordic AB
ATC-kod	B02BD04	
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	
Typ av ärende	Omprövning (initiativärende)	
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>		
Sjukdom och Användningsområde	Hemofili B	
Sjukdomens svårighetsgrad	Hemofili B 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 IX-koncentrat	
Antal patienter	104 patienter behandlades med faktor IX-koncentrat under 2019 i Sverige	
Nuvarande subventionsstatus	Generell subvention	
<i>Beskrivning av marknaden</i>		
Läkemedlens omsättning per år	133 miljoner kronor år 2019	

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2020-09-17

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (hälsoekonom), Anders Viberg och Oskar Johansson (analytiker) och Elin Borg (jurist) Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Anna Olsson, överläkare Koagulationscentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset och Maria Magnusson docent/överläkare, Koagulationsmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset. 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: CSL Behring, Novo Nordisk Scandinavia AB, Octapharma AB, Octapharma Nordic AB, Pfizer Innovations AB, Shire Sweden AB och Swedish Orphan Biovitrum AB

Diarienummer: 666/2020 (paraplyärende) och 669/2020, 670/2020, 671/2020, 672/2020, 673/2020, 674/2020, 675/2020, 676/2020 (underärenden)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)



## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Hemofili typ B (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom som orsakas av brist på, eller avsaknad av, koagulationsfaktorer i blodet. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar. De kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada.
- Obehandlad sjukdom leder till bestående lefskador, risk för allvarliga tillstånd som 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 sju faktor IX-koncentrat som ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention, varav fyra är rekombinant framställda och tre är plasmaderiverade.
- Äldre faktor IX-koncentrat (Mononine, Immunine och Benefix ) inkluderades i läkemedelsförmånerna med stöd av övergångsbestämmelserna till nuvarande lag, det vill säga per automatik eftersom receptbelagda läkemedel som Riksförsäkringsverket hade fastställt försäljningspris för enligt den äldre lagen ingick direkt i läkemedelsförmånerna. De faktorkoncentrat som har inkluderats i förmånerna efter år 2002 (Nanofix, Rixubis, Alprolix och Refixia) har jämförts med dessa äldre koncentrat. TLV har därmed inte tidigare prövat om behandling av hemofili B med faktor IX-koncentrat jämfört med ingen behandling uppfyller 15 § förmånslagen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till faktor IX koncentrat på gruppnivå, i denna omprövning, är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor IX-koncentrat.
- TLV bedömer att samtliga faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé.
- TLV bedömer att det finns möjlighet för en del av de vuxna patienter med hemofili B som står på en välfungerande profylaktisk behandling utan historik av inhibitorer att byta (switcha) till annat faktor IX-koncentrat.
- I omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) som avslutades år 2018 bedömdes att svårighetsgraden för hemofili A är mycket hög för obehandlade patienter (jämfört med ingen behandling.) Av TLV:s beslut i omprövningen framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor. Dessa koncentrat kunde därför kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Ett faktor VIII-koncentrat, Immunate, bedömdes uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till fastställt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterar TLV att sidoöverenskommelserna som träffades mellan landstingen (nu regionerna) och företagen innebar att kostnaden för användning av koncentraterna inom läkemedelsförmånerna var lägre eller i nivå med fastställt pris (AUP) för Immunate.
- Mot bakgrund av att hemofili B kan likställas med hemofili A vad gäller svårighetsgrad, sjukdomssymtom och sjukdomsprogression bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad för användning som bedömdes vara rimlig i den senaste omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 123/2020) även är rimlig för faktor IX-koncentrat. Denna maximala läkemedelskostnad kan därmed användas i den hälsoekonomiska bedömningen i nuvarande omprövning. TLV bedömer därmed att kostnaden för användning är rimlig för de faktor IX-koncentrat som har en

läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år, som understiger cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling, med eller utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Dessa faktor IX-koncentrat föreslås kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

- Regionerna och företagen har under våren genomfört trepartsöverläggningar och förhandlat fram sidoöverenskommelser för faktor IX-koncentraterna. Detta resulterar i att kostnaden för användning, jämfört med kostnaden till fastställt AUP, minskar. Underlag för sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av respektive produkts beslutsunderlag i omprövningen.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Motivering till omprövning .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>7</b>
2.1	Hemofili B.....	7
2.2	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	8
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	10
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>13</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande .....	14
3.2	Samlad bedömning .....	14
3.3	Osäkerhet i resultaten.....	15
<b>4</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>16</b>
4.1	Den etiska plattformen.....	16
4.2	Författningstext m.m.....	16
4.3	Praxis.....	16
<b>5</b>	<b>Dialog med externa parter.....</b>	<b>18</b>
5.1	Dialog med regionerna.....	18
5.2	Dialog med experter .....	18
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>19</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>20</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	20

# 1 Motivering till omprövning

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. Med stöd av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) kan TLV 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 IX-koncentrat (Mononine, Immunine och Benefix ) inkluderades i läkemedelsförmånerna med stöd av övergångsbestämmelserna till nuvarande lag, dvs. med automatik eftersom receptbelagda läkemedel som Riksförsäkringsverket hade fastställt försäljningspris för enligt den äldre lagen ingick direkt i läkemedelsförmånerna. De faktorkoncentrat som har inkluderats i förmånerna efter år 2002 (Nanofix, Rixubis, Alprolix och Refixia) har jämförts med dessa äldre koncentrat. TLV har därmed inte tidigare prövat om behandling av hemofili B med faktor IX-koncentrat jämfört med ingen behandling uppfyller 15 § förmånslagen.

Syftet med nuvarande omprövning av faktor IX-koncentrat är att säkerställa att kostnaden för användningen är rimlig utifrån 15 § förmånslagen. Idag finns det flera produkter på marknaden, vilket ger förutsättningar för konkurrens. De tillfrågade experterna uppger att det finns potential att switcha en del av de vuxna patienter med hemofili B som står på en välfungerande profylaktisk behandling (utan historik av inhibitorer). Att patienter kan switcha är en förutsättning för priskonkurrens.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hemofili B

Hemofili typ B (blödarsjuka) är en sällsynt men allvarlig sjukdom som orsakas av brist på, eller avsaknad av koagulationsfaktorer i blodet. Karakteristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar. De kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. Blödningarna inträffar oftast i leder och muskler men kan också förekomma i hud, slemhinnor och inre organ. Blödarsjuka i obehandlad form leder till allvarliga skador i form av deformerade leder med grav inskränkning av rörligheten, kroniska smärtor och muskelförtvining. Ledblödningarna kan förhindras eller behandlas med koncentrat av den koagulationsfaktor som patienten har brist på. [1]

Hemofili B delas in i mild, medelsvår och svår form av sjukdomen. De olika formerna definieras utifrån hur hög naturlig halt av koagulationsfaktor IX patienten har i blodet. Koagulationsfaktorer är proteiner som bildas i levern och som möjliggör för blodet att koagulera eller levra sig. Vid svåra former är nivåerna mindre än en procent av normal mängd koagulationsfaktor. Vid medelsvår form är de en till fem procent av respektive faktor och vid lindrig form fem till 30 procent.

Hemofili B orsakas av brist på koagulationsfaktor IX medan hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Hemofili A är fem gånger vanligare än hemofili B. Då generna för dessa koagulationsfaktorer finns på X-kromosomen drabbar sjukdomen främst män. Det finns ungefär 200 patienter med hemofili B i Sverige [1]. Tjugofem procent har den svårare formen av sjukdomen [2]

Symtomen varierar med sjukdomsform, men personer med hemofili blöder generellt sett längre än friska personer, 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 en blödning i hjärnan. Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer eller tandbehandlingar.

### **2.1.1 Indikation**

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

### **2.1.2 Verkningsmekanism**

Faktor IX-koncentratet tillför den saknade koagulationsfaktor IX som är nödvändig för en 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 IX-bristen, samt på patientens kliniska tillstånd. Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili typ B. I Tabell 1 nedan redovisas dosering vid profylaktisk behandling samt övrig information från respektive produktresumé.



**Tabell 1 Läkemedel inom ATC-gruppen B02BD04 koagulationsfaktor IX, företag, indikation enligt produktresumé, terapeutisk klass samt förebyggande dosering (IE=internationell enhet)**

Produkt (aktiv substans)	Företag	Indikation enligt produktresumén (år för marknadsgodkännande)	Terapeutisk klass	Förebyggande dosering
Alprolix (eftrenonakog alfa)	Swedish Orphan Biovitrum AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX). Alprolix kan användas till alla åldersgrupper. (2016)	Rekombinant koagulationsfaktor IX	50 IE/kg kroppsvikt en gång i veckan eller 100 IE per kg kroppsvikt en gång var 10:e dag. Patienter välkontrollerade på dosregimen kan behandlas med 100 IE per kg kroppsvikt med ett intervall på 14 dagar eller längre.
BeneFIX (nonakog alfa)	Pfizer Innovations	Behandling och profylax av blödningar hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). (1997)	Rekombinant koagulationsfaktor IX	40 IE/kg kroppsvikt i intervaller på 3–4 dagar.
Immunine (koagulationsfaktor IX, human)	Shire/Takeda	Behandling och profylax av blödningar hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). Immunine är indicerat för alla åldersgrupper från barn äldre än 6 år till vuxna. (1992)	Antihemorragika: blodkoagulationsfaktor IX	20-40 IE/ kg kroppsvikt i intervaller på 3-4 dagar.
Mononine (koagulationsfaktor IX, human)	CSL Behring AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). (1993)	Human koagulationsfaktor IX	20-40 IE/kg kroppsvikt i intervaller på 3-4 dagar.
Nanofix (koagulationsfaktor IX, human)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili typ B (medfödd brist på koagulationsfaktor IX). (2010)	Antihemofilfaktor B (faktor IX)	20-40 IE/kg kroppsvikt i intervaller på 3-4 dagar.
Refixia (nonakog beta pegol)	Novo Nordisk Scandinavia AB	Behandling och profylax mot blödningar hos patienter, 12 år eller äldre, med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). (2017)	Rekombinant koagulationsfaktor IX	40 IE/kg kroppsvikt en gång i veckan.
Rixubis (nonakog gamma)	Shire/Takeda	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). (2014)	Rekombinant koagulationsfaktor IX	40-60 IE/kg kroppsvikt i intervaller på 3-4 dagar för patienter från 12 år.

## 2.2 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### Socialstyrelsen

*Nedanstående text är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas för sällsynta hälsotillstånd; Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom) [1].*

Målet för behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen. Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn. Faktorn har tidigare utvunnits ur blodplasma men framställs numera också med genteknologi (rekombinant). Rekombinant framställda faktor VIII- och IX-koncentrat för hemofili A respektive hemofili B dominerar numera faktor användningen, men plasmabaserade faktorpreparat används fortfarande. 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. För patienter med måttlig och svår hemofili B visar utdrag från registret från koagulationsmottagningen i Malmö att det mellan år 2015 och 2017 endast var ett fåtal som behandlats vid behov. Majoriteten behandlades istället profylaktiskt.

En allvarlig biverkan till behandling med faktorkoncentrat är att antikroppar (inhibitorer) mot koagulationsfaktorn kan utvecklas. Antikropparna kan hämma (inhibera) effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer. Vid benägenhet att utveckla antikroppar sker detta i regel inom de första 50 behandlingarna. För patienter med hemofili B är inhibitorer mindre frekvent förekommande än vid hemofili A och incidensen för antikroppar vid hemofili B ligger under fem procent [2].

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 faktorkoncentrat under lång tid, ibland i kombination med immunhämmande (immunosuppressiva) medel, till exempel cytostatika. Hos 70 till 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) utgivna år 2020 [2].*

- Profylaktisk behandling bör initieras vid ett års ålder innan ledsador uppstår.
- De första fem injektionerna vid behandlingsstart ska administreras på sjukhus på grund av risken för anafylaktiska reaktioner.
- Till en början bör en dos på 50 IE standard faktor IX-koncentrat per kg kroppsvikt en gång per vecka administreras.
- Så snart venös access tillåter ökas frekvensen till varannan dag.
- Målet är fullskalig profylax med 30-40 IE per kilo kroppsvikt med standard faktor IX-koncentrat var tredje dag, eller två gånger per vecka för patienter med hemofili B.

- Rekombinanta produkter ska användas i första hand.
- Patienter med medelsvår hemofili med en faktornivå på en till två procent, ska erbjudas profylaktisk behandling.
- Dosen anpassas efter kliniskt behandlingssvar. Dosen per kilo kroppsvikt blir oftast lägre med åldern.
- Faktor IX-koncentrat med förlängd halveringstid bör övervägas för patienter som får genombrottsblödningar på profylaktisk behandling med standard faktor IX-koncentrat alternativt till patienter med följsamhetsproblem.
- Vid byte (switch) till faktor IX-koncentrat med förlängd halveringstid bör farmakokinetiken utvärderas. Doseringsfrekvens bör planeras individuellt beroende på patientens aktivitet och behov av peaknivåer. Dosen bör sedan justeras enligt troughnivåer och blödningsmönster. Troughnivåer ska bedömas vid steady state, efter fem doser.
- I händelse av akut blödning under profylaktisk behandling ges en enkel eller dubbel profylaktisk dos, beroende på blödningens svårighetsgrad.

### Behandling vid inhibitorutveckling

- Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) med en låg titer (halt) kan behandlas med en ökad dos av faktor IX för att ”mätta” antikropparna och sedan nå hemostas. Risken för allergisk reaktion ska alltid beaktas för patienter med hemofili B [2].
- 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)[2].
- Avlägsnande av antikroppar via immunoabsorption<sup>1</sup> kan övervägas till patienter med hög titer för att möjliggöra behandling med faktor IX koncentrat.
- Till patienter med hemofili B och inhibitorer är behandling med rFVIIa att föredra. Preparat som innehåller faktor IX exempelvis aPCC ska inte användas rutinmässigt.
- Samtidig behandling med tranexamsyra bör övervägas vid behandling med rekombinant koagulationsfaktor VII för att förstärka den hemostatiska effekten.
- Så kallad ITI-behandling (Immune tolerance induction) för patienter med hemofili B är sällan associerad med ett lyckat utfall, i vissa fall kan det leda till kraftiga allergiska reaktioner. Orsaken till detta är okänd. ITI-behandling till patienter med hemofili B kräver övervakning och utförs därför initialt oftast på sjukhus [2].

Patienter med hemofili B finns i hela landet, men vården bedrivs endast vid tre högspecialiserade center (koagulationsmottagningarna i Stockholm, Göteborg och Malmö). Faktorkoncentrationsnivån hos patienter med svår, och även hos många med medelsvår hemofili kontrolleras med ett årskontroller och barn kontrolleras en gång per halvår. Halvårskontroller på barn pågår vanligtvis åtminstone tills barnen vuxit färdigt. För en välinställd patient sker inte uppföljning mer än någon gång per år [3]

#### 2.2.1 Jämförelsealternativ

Faktor IX-koncentraterna Mononine, Immunine och Benefix ingår i läkemedelsförmånerna med stöd av övergångsbestämmelserna till lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. det vill säga per automatik eftersom receptbelagda läkemedel som Riksförsäkringsverket hade fastställt försäljningspris för enligt den äldre lagen ingick direkt i läkemedelsförmånerna. För att skatta kostnaden i relation till nyttan av behandling med faktor IX-koncentrat görs därför en jämförelse mot behandling utan faktor IX-koncentrat.

Enligt svensk behandlingspraxis får patienter med hemofili B behandling med faktor IX-koncentrat. Därför är jämförelsealternativet att behandlas utan faktor IX-koncentrat ett

<sup>1</sup> Immunoabsorption är en alternativ blodreningsteknik som används för att eliminera antikroppar

hypotetiskt scenario för att skatta hur utfallet skulle vara om det inte skulle finnas en farmakologisk substitutionsbehandling att tillgå.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till faktor IX koncentrat på gruppnivå, i denna omprövning, är ingen behandling, det vill säga behandling utan faktor IX-koncentrat.

### 2.2.2 Svårighetsgrad för tillståndet

Patienter med obehandlad svår hemofili B har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler. Dessa kan leda till allvarliga skador i form av deformerade leder med stor påverkan på rörligheten, kroniska smärtor och muskelförtvinning. 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. Det är ett kroniskt tillstånd men svårighetsgraden påverkas av koncentrationen av faktor IX i blodet [4]. Enligt svensk behandlingspraxis får patienter med hemofili B behandling med faktor IX-koncentrat.

Vid svåra former av hemofili B har patienterna mindre än en procent av normal mängd koagulationsfaktor. Vid medelsvår form har patienterna en till fem procent av respektive faktor och vid lindrig form 5–30 procent. Vid svår och medelsvår form krävs kontinuerlig intravenös behandling för att förebygga blödning och behandling ges även när blödningar uppstår [1].

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

Patienter med välfungerande behandling och kontrollerad sjukdom har en kvarvarande risk för genombrottsblödningar och patienterna behöver livslång substitutionsbehandling. För patienter med en kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög.

### 2.2.3 Sjukdomsbeskrivning hemofili A/hemofili B

Socialstyrelsen beskriver att blödarsjuka är en grupp sjukdomar som orsakas av en medfödd brist på eller total avsaknad av en koagulationsfaktor, ett protein som får blodet att levra sig. Enligt Socialstyrelsens sjukdomsbeskrivning av hemofili görs ingen åtskillnad mellan hemofili A och B [1].

Sjukdomssymtomen, det vill säga framför allt blödningar och kvarstående ledsador, skiljer sig inte i sig mellan hemofili A och B utan är relaterade till respektive individs sjukdoms svårighetsgrad, vilket intygas av TLV:s kliniska experter. Vad gäller sjukdomarnas respektive svårighetsgrad har studier inte kunnat påvisa någon skillnad. Det saknas konklusiva data för huruvida förekomsten av ledsador skulle skilja mellan hemofili A och B. Inhibitorer vid hemofili B kan ge upphov till anafylaktiska reaktioner och vara mer svårbehandlade än vid hemofili A enligt TLV:s kliniska experter.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att hemofili B kan likställas med hemofili A vad gäller svårighetsgrad, sjukdomssymtom och sjukdomsprogression.

## 2.3 Klinisk effekt och säkerhet

Det finns sju faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna; fyra rekombinant framställda och tre plasmaderiverade (se Tabell 1).

Enligt TLV:s anlitade kliniska experter används rekombinanta preparat som förstahandsval vid hemofili B-behandling i Sverige sedan många år och det är enbart dessa som används vid

nyinsättning. Vidare intygar experterna att de patienter som använder plasmaderiverade preparat i huvudsak är de patienter som haft inhibitorer alternativt de som stått på sådant preparat mycket länge och för vilka det inte funnits skäl att byta. I den sistnämnda gruppen är det dock många patienter som byter till långverkande faktor IX-koncentrat enligt TLV:s kliniska experter.

I SBU:s rapport *Behandling av blödersjuka med koagulationsfaktorer från 2011*, skriver SBU att jämförande studier mellan olika preparat huvudsakligen saknas och de kliniska studierna har i regel inte varit upplagda för att visa skillnader i effekt. Avsikten med de studier som genomförts av företag har istället främst varit att säkerställa effekt och utesluta risker med nya preparat, det vill säga att uppfylla de krav som krävs för godkännande av ett nytt preparat. Dessutom väntas inte några skillnader mellan olika preparat kunna påvisas eftersom patientpopulationen är så liten och heterogen. SBU konstaterar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger någon skillnad i effekt mellan rekombinanta och plasmaderiverade faktorkoncentrat vid substitutionsbehandling av hemofili A och B [4].

TLV har vid två tillfällen omprövat samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, år 2012 och år 2018. Precis som vid behandling med faktor IX-koncentrat finns både rekombinant framställda och plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat. Vid omprövningen år 2012 (dnr 1188/2012) kunde TLV konstatera att det inte föreligger några effektskillnader mellan plasmaderiverade och rekombinanta faktor VIII-koncentrat. Samma bedömning gjordes även i den andra omprövningen av faktor VIII-koncentrat som avslutades i maj 2018 (dnr 918/2017). TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning avseende faktor IX-koncentraten.

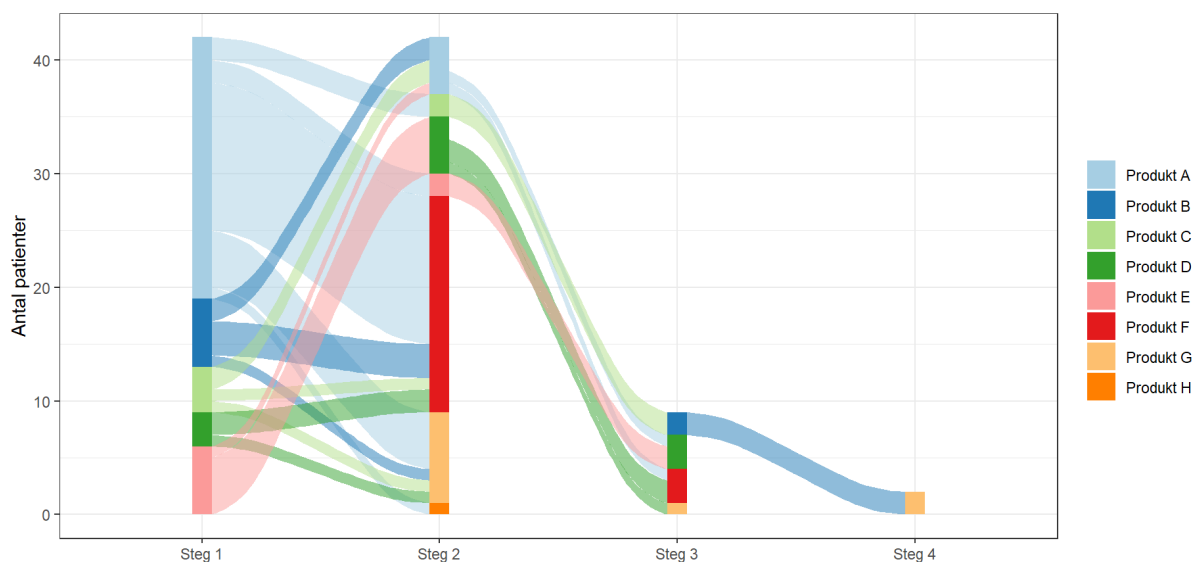
#### *Biverkningar enligt produktresuméer*

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

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att samtliga faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé.

#### **2.3.1 Byte (switch) mellan koncentrat**

TLV har analyserat data över uthämtning från Socialstyrelsens läkemedelsregister, för att undersöka förekomsten av byte av faktor IX-koncentrat (switch) i svensk klinisk vardag. Under perioden 2005–2019 hämtade totalt 185 patienter ut något av de faktor IX-koncentrat som ingår i nuvarande omprövning. I figur 1 visas de 42 patienter inom denna grupp, som under samma period bytt mellan koncentrat. 'Steg 1' betecknar de koncentrat som patienten stod på inledningsvis. 'Steg 2', 'Steg 3' och 'Steg 4' betecknar sedan vilket koncentrat patienten switchat till vid det första, andra respektive tredje switchtillfället. Av Figur 1 framgår att switch mellan faktor IX-koncentrat förekommer. I figuren visas också att det finns ett fåtal exempel på patienter som switchat koncentrat mer än en gång.



**Figur 1. Switch mellan faktor IX-koncentrat för patienter som switchat till ett eller flera koncentrat under perioden 2005–2019 Källa: Socialstyrelsen.**

Vidare har möjligheten att byta mellan faktor IX-koncentrat diskuterats med TLV:s anlitade kliniska experter. Experterna bekräftar att det finns potential att switcha en del av de vuxna patienter med hemofili B som står på en välfungerande profylaktisk behandling utan historik av inhibitorer.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns möjlighet att switcha en del av de vuxna patienter med hemofili B som står på en välfungerande profylaktisk behandling utan historik av inhibitorer.

### 3 Hälsoekonomi

---

#### *Bakgrund tidigare omprövningar för faktor VIII-koncentrat*

Av beslut i TLV:s omprövning av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg en miljon kronor, varför dessa kunde kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

I samma omprövning bedömdes ett faktorkoncentrat, Immunate, uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till fastställt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterade TLV att sidoöverenskommelserna, som träffats mellan regionerna och företagen avseende dessa, innebar att kostnaden för användning sänktes till en nivå som bedömdes vara rimlig.

Som utgångspunkt för TLV:s hälsoekonomiska beräkningar gällande faktor VIII-koncentrat har därför fastställt pris för Immunate (AUP) använts för att beräkna en rimlig kostnad för användning. Mot bakgrund av att samtliga faktor VIII-koncentrat bedömts ha jämförbar effekt har TLV baserat sina bedömningar på en jämförelse av kostnaden för profylaktisk behandling mellan de olika faktor VIII-koncentrat (se beslut för Jivi dnr 2710/2018 samt i omprövningen av faktor VIII (dnr 123/2020)). För att skatta en maximal läkemedelskostnad som TLV bedömer vara rimlig per patient och år har TLV utgått från en dos baserat på ett genomsnitt av godkänd dosering i respektive koncentrats produktresumé för majoriteten av faktor VIII-koncentrat<sup>2</sup>. Den maximala läkemedelskostnaden, som bedömts vara rimlig, är cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

#### *Nuvarande omprövning för faktor IX-koncentrat*

Mot bakgrund av att hemofili B kan likställas med hemofili A vad gäller svårighetsgrad, sjukdomssymtom och sjukdomsprogression bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad för användning som bedömdes vara rimlig i den senaste omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 123/2020) även är rimlig för faktor IX-koncentrat. Denna maximala läkemedelskostnad kan därmed användas i den hälsoekonomiska bedömningen i nuvarande omprövning.

TLV bedömer därför att resultatet från den hälsoekonomiska modell som företagen, via LIF, gemensamt lämnade in till TLV i omprövningen år 2012 och som användes som utgångspunkt för den hälsoekonomiska bedömningen i omprövningen som avslutades år 2018 (dnr 918/2017) är möjlig att använda som grund för den hälsoekonomiska bedömningen även i nuvarande omprövning (för att bedöma om kostnaden för användning är rimlig för patienter med hemofili B som behandlas med faktor IX-koncentrat jämfört med ingen behandling).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY, även för faktor IX-koncentrat, är rimlig om den understiger en miljon kronor jämfört med ingen behandling. Detta motsvarar en maximal läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling. TLV beräknar läkemedelskostnader baserat på dosering vid profylaktisk behandling då denna behandlingsregim är den som leder till högst kostnader.

Under utredningens gång har TLV kommunicerat de antaganden som ligger till utgångspunkt för TLV:s kostnadsjämförelse samt preliminära bedömningar skriftligen till företagen som beretts möjlighet att inkomma med synpunkter och kommentarer.

---

<sup>2</sup> Advate, Adynovi, Afstyla, Elocta, Kovaltry, NovoEight, Nuwiq, Octanate, Octanate LV samt Refacto AF

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

Inom läkemedelsförmånerna finns sju faktor IX-koncentrat för behandling av hemofili typ B; tre plasmaderiverade koncentrat (Immunine, Mononine och Nanofix) och fyra rekombinanta koncentrat (Alprolix, BeneFIX, Refixia och Rixubis).

#### 3.1.1 Dosering/ administrering

För att skatta en total läkemedelskostnad per patient och år för respektive faktor IX-koncentrat som ingår i nuvarande omprövningen har TLV därför utgått från en dos baserad på ett genomsnitt av godkänd dosering enligt respektive koncentrats produktresumé. Doseringen skiljer sig åt mellan de olika koncentraterna. Beräkningen som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen återfinns i respektive koncentrats bilaga.

Läkemedelskostnaden per patient (70 kg) och år för respektive koncentrat beräknas enligt följande formel:

$$\text{Genomsnittlig dosering per kg och år}^3 * 70 \text{ kg} * x \text{ kr/IE}$$

TLV redovisar kostnad efter återbäring och förslag till beslut i respektive koncentrats bilaga.

#### 3.1.2 Kostnader för läkemedlet

##### *Kostnader för faktor IX-koncentrat*

Läkemedelskostnaden per patient och år varierar stort mellan de olika koncentraterna. Pris per internationell enhet (IE) varierar från 3,52 till 6,30 kronor för faktor IX-koncentrat utan förlängd halveringstid. De rekombinanta faktor IX-koncentraterna med en förlängd halveringstid, Alprolix och Refixia, har ett pris per IE på 10,04 respektive 12,51 kronor. Dock är inte effekten för faktor IX-koncentraterna jämförbar per internationell enhet.

I Tabell 2 redovisas pris per IE till AUP för de sju faktor IX-koncentrat som ingår i omprövningen.

**Tabell 2 Pris per IE baserat på ett genomsnitt av förpackningsstorlekarna (AUP), SEK**

Produkt	Genomsnittligt AUP per IE
Alprolix	10,04 kr
Benefix	6,27 kr
Immunine	3,52 kr
Nanofix	4,41 kr
Mononine	5,32 kr
Refixia	12,51 kr
Rixubis	6,30 kr

Regionerna och företagen har i nuvarande omprövning genomfört trepartsöverläggningar och förhandlat fram nya sidoöverenskommelser för några av faktor IX-koncentraterna vilket resulterar i att kostnaden för användning av dessa minskar. Sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i omprövningen.

### 3.2 Samlad bedömning

Mot bakgrund av att hemofili B kan likställas med hemofili A vad gäller svårighetsgrad, sjukdomssymtom och sjukdomsprogression bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad för användning som bedömdes vara rimlig i den senaste omprövningen av faktor VIII-koncentraterna (dnr 123/2020) även är rimlig för faktor IX-koncentraterna. Denna maximala läkemedelskostnad därmed användas i den hälsoekonomiska bedömningen i nuvarande omprövning.

<sup>3</sup> Respektive produkts genomsnittliga dosering från produktresumén (skiljer sig mellan koncentraterna)



TLV bedömer därför att kostnaden per vunnet QALY även för faktor IX-koncentraten är rimlig om den understiger en miljon kronor jämfört med ingen behandling. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling.

TLV bedömer att skattning av läkemedelskostnaden för respektive faktor IX-koncentrat bör baseras på genomsnitt av rekommenderat dosintervall, i enlighet med respektive koncentrats produktresumé vid profylaktisk behandling.

### **3.3 Osäkerhet i resultaten**

Mot bakgrund av att hemofili B kan likställas med hemofili A vad gäller svårighetsgrad, sjukdomssymtom och sjukdomsprogression bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad för användning som bedömdes vara rimlig i den senaste omprövningen av faktor VIII-koncentraten (dnr 123/2020) även är rimlig för faktor IX-koncentraten. Denna maximala läkemedelskostnad därmed användas i den hälsoekonomiska bedömningen i nuvarande omprövning.

Att likställa sjukdomarnas svårighetsgrad kan innebära en viss osäkerhet då resultatet från modellen inte tar hänsyn till eventuella skillnader mellan sjukdomarna vad gäller förekomst av inhibitorer eller antal ledsador.

Inhibitorer vid hemofili A är mer vanligt förekommande än vid hemofili B, men de kan ge upphov till anafylaktiska reaktioner vilka ofta är mer svårbehandlade än vid hemofili A enligt TLV:s kliniska experter.

## 4 Regler och praxis

---

### 4.1 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.

### 4.2 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.

### 4.3 Praxis

#### *Faktor VIII-koncentrat*

Äldre faktor VIII-koncentrat (före år 2002) inkluderades i läkemedelsförmånerna i och med övergångsbestämmelserna till nuvarande lag, varför de inte prövats mot nuvarande bestämmelse i 15 § förmånslagen. De faktorkoncentrat som inkluderades i förmånerna efter år 2002 jämfördes med dessa äldre koncentrat, som alltså inte prövat mot nuvarande bestämmelse i 15 § förmånslagen.

TLV genomförde en omprövning av faktor VIII-koncentrat vilken 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-årsregeln resulterade i att priserna per enhet sjönk jämfört med innan omprövningen år 2012. Dock ökade de totala kostnaderna för behandling med faktor VIII-koncentrat med cirka tio procent mellan år 2012 och 2017.

I syfte att utreda kostnadseffektiviteten av faktor VIII-koncentrat för att säkerställa att kostnaden för användningen uppfyllde 15 § i förmånslagen genomförde TLV ytterligare en omprövning på området vilken avslutades i maj 2018 (dnr 918/2017). TLV bedömde att effekt och säkerhet för de olika läkemedlen var jämförbara. För att skatta kostnaden i förhållande till nyttan med behandling med faktor VIII-koncentrat bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ i denna omprövning var ingen behandling. Trepartsöverläggningar ägde rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsförde faktor VIII-koncentrat. Dessa överläggningar resulterade i att landstingen och företagen enades om att teckna sidoöverenskommelser för vissa produkter som resulterade i att kostnaden för användning minskade. Sidoöverenskommelserna tillfördes ärendena och utgjorde en del av beslutsunderlaget i ärendena. TLV bedömde att kostnaden för användning för de produkter vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor var rimlig och att förutsättningarna i 15 §

förmånslagen var uppfyllda för dessa produkter och att de skulle kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. En produkt, Immunate, bedömdes uppfylla 15 § förmånslagen till dåvarande pris och utan sidoöverenskommelse. För den produkt, Helixate NexGen, vars kostnad för användning översteg 1 miljon kronor per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling bedömde TLV att kostnaden inte var rimlig. TLV, beslutade därför att läkemedlet inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna.

#### *Immunate*

TLV beslutade i maj 2018 (dnr 977/2017, 3267/2017), på ansökan av företaget, om sänkt pris för Immunate (dnr 947/2018). Beslutet trädde ikraft den 1 juni 2018 och innebar att genomsnittligt pris per IE var 3,82 kronor AUP. Till detta pris skattade TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Immunate till 845 000 – 962 000 kronor. TLV bedömde att kostnaden för användningen av Immunate var rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger.

#### *Jivi*

TLV beslutade den i maj 2019 (dnr 2710/2018) att Jivi, ett faktor VIII-koncentrat, skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Jivi är avsett för profylaktisk behandling och behandling av blödning hos patienter med hemofili A som är tolv år eller äldre. TLV bedömde att effekten av att behandla och förebygga blödningar hos Jivi, samt säkerheten avseende inhibitorutvecklingen vid behandling hos patienter som tidigare behandlats med faktor VIII-koncentrat, var god och jämförbar med övriga faktor VIII-koncentrat. Vidare bedömde TLV att Jivi hade visat sig ha en längre halveringstid än Kogenate FS. Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara övriga faktor VIII-koncentrat. Kostnaden för förebyggande behandling med Jivi jämfördes med kostnaden för förebyggande behandling för övriga faktor VIII-koncentrat baserat på fastställt AUP för Immunate. I ovan nämnda omprövning som genomfördes år 2018 bedömdes Immunate uppfylla 15 § förmånslagen till dåvarande pris utan sidoöverenskommelse. Med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som företaget och regionerna inom ramen för trepartsöverläggningar i ärendet tecknade bedömdes kostnaden för användning av Jivi vara rimlig då den totala läkemedelskostnaden per patient och år var lägre för Jivi än för övriga faktor VIII.

#### *Alprolix*

TLV beslutade den 27 september 2018 (dnr 1404/2018) att Alprolix ska ingå i läkemedelsförmånerna. Som skäl för sitt beslut angav TLV i huvudsak följande. TLV bedömde att svårigheten för obehandlad hemofili B är mycket hög samt att svårighetsgraden för patienter med kontrol-lerad sjukdom är medelhög. TLV bedömde vidare att relevant jämförelsealternativ till Alprolix var Benefix då det var det rekombinanta faktor IX-koncentratet inom läkemedelsförmånerna med lägst kostnad. Effekten av att förebygga och behandla blödningar med Alprolix bedömdes vara jämförbar med andra rekombinanta faktor IX-koncentrat. TLV baserade därför den häl-soekonomiska analysen på en kostnadsjämförelse mellan Alprolix och Benefix.

## **5 Dialog med externa parter**

---

### **5.1 Dialog med regionerna**

I juni 2020 ansökte regionerna om prisändring för de faktor IX-koncentrat som omfattas av TLV:s nuvarande omprövning (dnr 666/2020). Regionerna fick då överläggningsrätt i omprövningen och TLV:s sekretess överfördes till regionerna. I samma prisändringsansökan efterfrågade regionerna trepartsöverläggningar och TLV skickade regionernas förfrågan vidare till företagen. Trepartsöverläggningar har därför ägt rum mellan TLV, regionerna och de företag som tackade ja till regionernas fråga. Inom ramen för dessa överläggningar har regionerna och företagen enats om sidoöverenskommelser för vissa av faktor IX-koncentrat vilka resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelserna tillförs respektive ärende och utgör en del av beslutsunderlaget i respektive ärende .

### **5.2 Dialog med experter**

TLV har under utredningen haft en dialog med två kliniska experter, från två av de tre center i Sverige som behandlar patienter med hemofili A och hemofili B; Barnkoagulationsmottagningen på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset och från Koagulationscentrum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. De synpunkter som inhämtats från experterna har delgetts berörda företag och arbetats in i underlaget.

## 6 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. (2015, 2020-04-30). *Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd - Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka/>
- [2] N. H. council. (2020, 2020-06-16). *Nordic Hemophilia Guidelines*.
- [3] F. f. blödarsjuka, ed.
- [4] SBU, "Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease," SBU 2011.

## Bilagor

---

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

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

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

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

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.