

SÖKANDESwedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-04-27 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	3000 IE	1 x 3000 IE	479988	18 450	18 865,25
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	2000 IE	1 x 2000 IE	422661	12 300	12 592,25
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	1500 IE	1 x 1500 IE	071580	9 225	9 455,75
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	1000 IE	1 x 1000 IE	183367	6 150	6 319,25
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	500 IE	1 x 500 IE	557760	3 075	3 182,75
ELOCTA	Pulver och vätska till injektionsvätska	250 IE	1 x 250 IE	403970	1 537,5	1 614,50

Villkor

Företaget ska senast den 31 oktober 2019 redovisa hur Elocta doseras i klinisk praxis i Sverige.

ANSÖKAN

Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) har ansökt om att läkemedlet Elocta, pulver och vätska till injektionsvätska, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Blödarsjuka, hemofili, är en sjukdom där man saknar eller har nedsatt blodlevningsförmåga (förmåga att bilda koagulationsfaktor VIII). Faktor VIII har till uppgift att möjliggöra koagelbildning, dvs. att blodet leveras, och därigenom stoppa en blödning. Obehandlad sjukdom kan leda till spontana blödningar, förstörda leder och förtidig död. Idag kan blödarsjuka behandlas genom att man tillför de saknade koagulationsfaktorerna.

Elocta (efmoroctocog alfa) är godkänt för behandling och förebyggande av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII).

Elocta kan användas till alla åldersgrupper. Den aktiva substansen efmoroctocog alfa är ett helt rekombinant fusionsprotein¹ (Fc) med förlängd halveringstid. Efmoroctocog alfa ersätter den saknade faktorn VIII i kroppen och hjälper därmed blodet att koagulera vilket ger en tillfällig kontroll över blödningen.

Elocta ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 10 ml/min. Om man adderar tiden för att blanda läkemedlet med spädningsvätskan och förbereda injektionen tar behandlingen ungefär 10-20 minuter totalt.

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd. Antalet enheter rekombinant faktor VIII Fc som administreras anges i internationella enheter (IE²), som är relaterade till gällande WHO-standard för faktor VIII-produkter.

De studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet är två fas III-huvudstudier (A-Long och Kids A-Long) och interimdata från en förlängningsstudie (Aspire) där effekt, säkerhet och farmakokinetiska egenskaper hos Elocta studeras. A-Long (vuxna) och Kids A-Long (barn) studierna visar att Elocta är effektivt både när det gäller att förebygga och att behandla blödningsepisoder hos barn och vuxna som tidigare behandlats med annat faktor VIII-koncentrat. Interimdata från förlängningsstudien (Aspire) bekräftar säkerhets- och effektresultaten över en längre uppföljningstid; 111,7 veckor (median) för vuxna (från A-Long studien), och 51,1 veckor (median) för barn (från Kids A-Long).

Elocta jämförs indirekt med andra rekombinanta faktor VIII-koncentrat med hjälp av simuleringar av farmakokinetiska data.

Inga fall av trombotiska³ biverkningar, allvarliga allergiska reaktioner eller utveckling av inhibitorer har rapporterats i de kliniska studierna av Elocta. Både A-Long och Kids A-Long studierna visade en låg och bibehållen blödningfrekvens hos patienter som fick profylaktisk behandling med Elocta. Förlängningsstudien, Aspire, rapporterade inte heller några fall av inhibitorer eller behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar.

¹ Protein som skapats genom sammanfogning av två eller flera gener som ursprungligen kodade för separata proteiner.

² En IE faktor IX-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

³ Lokala blodproppsbildningar.

Elocta är det första i klassen långverkande koagulationsfaktorterapier. Elocta bidrar bl.a. till en förlängd halveringstid för faktor VIII och möjliggör ökade plasmakoncentrationer och färre injektioner än vad som är möjligt med befintliga produkter. Farmakokinetiska studier stödjer att Elocta kan doseras mer sällan än övriga faktor VIII-koncentrat. A-Long studien visar att halveringstiden är 19 timmar för Elocta och 12,4 timmar för Advate (befintligt faktor VIII-koncentrat) för patienter ≥ 15 år. Företaget anger i sin ansökan att rekombinanta faktor VIII-koncentrat är relevanta jämförelsealternativ till Elocta eftersom de kommer att användas av samma patientgrupp.

Det finns åtta faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, två plasmaderiverade (Immunate och Octanate) och sex rekombinant framställda (Advate, ReFacto AF, NovoEight, Helixate NexGen, Nuwiq och Kogenate). Advate, Helixate NexGen och Kogenate innehåller samma aktiva substans (octocog alfa) med något olika styrkor (antal IE/ml). Det är främst de rekombinanta koncentrationerna som används.

Mellan befintliga rekombinanta faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna finns inga prisskillnader. De kostar 5,69 kronor AIP per internationell enhet (IE). Det ansökta priset för Elocta är 6,15 kronor AIP per IE. Priset är 8,1 procent högre per enhet än för de rekombinanta faktor VIII-koncentrat som finns i förmånerna.

Företaget har gjort en kostnadsminimeringsanalys där Elocta jämförs med befintliga faktor VIII-koncentrat.

Företaget lyfter fram att Elocta, förutom att det kommer att innebära en lägre totalkostnad jämfört med befintliga rekombinanta faktor VIII-koncentrat, även har fördelar i form av högre och jämnare faktorkoncentrationsnivå i plasma, och att det kräver färre antal injektioner. Färre antal injektioner innebär ökad bekvämlighet för patienten och för anhöriga. Dessa fördelar är dock inte kvantifierade i den hälsoekonomiska analysen som består av en kostnadsminimeringsanalys baserad på läkemedelskostnaderna för Elocta jämfört med övriga faktor VIII-koncentrat. Eloctas kostnadseffektivitet bygger alltså på att Elocta kräver mindre totaldos än övriga faktor VIII-koncentrat.

Kostnadsminimeringsanalysen är uppdelad i tre grupper: 1) förebyggande behandling för ungdomar och vuxna 2) förebyggande behandling för barn upp till 12 år 3) behandling av blödningar hos ungdomar och vuxna. För att räkna fram totala läkemedelskostnader multipliceras pris per IE med genomsnittlig använd dos från respektive produkts kliniska studier. Analysen bygger alltså på en indirekt jämförelse av dosförhållanden.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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.

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

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

TLV gör följande bedömning

De studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet av Elocta har visat att halveringstiden för Elocta var ungefär 1,5 gånger längre än med konventionella faktor VIII-koncentrat. Halveringstiden är, som för andra faktor VIII-koncentrat kortare hos barn än vuxna. Data från Kids A-Long baseras på färre antal patienter och kan därför medföra osäkerheter. Populationsbaserade farmakokinetiska modeller visar att faktor VIII-nivån i plasma är förhöjd över tid med Elocta jämfört med konventionella faktor VIII-koncentrat. Vidare visar de att detta kan uppnås trots en reducerad doseringsfrekvens och/eller lägre faktorförbrukning med Elocta. Enligt produktresumén har Elocta en längre halveringstid både för barn och vuxna jämfört med konventionella rekombinanta faktor VIII-koncentrat. Simuleringen visar att om faktorkonsumtionen per vecka är cirka en tredjedel lägre för Elocta än för Advate så har man minst lika höga faktor VIII-nivåer i plasma med Elocta som med Advate. Detta innebär att Elocta kan ges mindre frekvent (1 färre injektion/vecka) med lägre total dos och ändå ge ett lika bra skydd mot blödningar. TLV bedömer att det är likvärdig effekt mellan Elocta och övriga rekombinanta faktor VIII-koncentrat vid behandling av tidigare behandlade hemofili A patienter trots något glesare doseringsintervall med Elocta.

TLV bedömer att säkerheten vad avser inhibitorutveckling vid behandling med Elocta hos patienter som tidigare är behandlade med faktor VIII-koncentrat har varit god. Säkerheten är inte utvärderad hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A, men en studie pågår.

I samband med en omprövning av samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna (dnr 2748/2009) bedömde TLV att rekombinant framställda faktor

VIII-koncentrat i första hand bör jämföras med andra rekombinant framställda produkter. Den bedömningen har även gjorts för de nya rekombinanta faktor VIII-koncentrat som inkluderas i förmånerna efter att omprövningen slutfördes (dnr 169/2014 NovoEight och dnr 3783/2014 Nuwiq). TLV ser idag ingen anledning att frångå de tidigare bedömningarna. Relevant jämförelsealternativ för Elocta bedöms därför vara det rekombinanta faktor VIII-koncentrat som har lägst pris på marknaden idag. De rekombinanta faktor VIII-koncentrat har nu samma pris och samtliga dessa koncentrat bör därför utgöra jämförelsealternativ till Elocta.

I omprövningen konstaterade TLV även att såväl prisskillnader mellan olika koncentrat, sett till pris per IE, och antal IE som används per patient, får mycket stor påverkan på den totala behandlingstkostnaden per patient och på kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Ansökt pris för Elocta är 8,1 procent högre per enhet än för övriga faktor VIII-koncentrat. Det betyder att det krävs att totaldosen av Elocta är minst 7,5 procent lägre för att Elocta ska vara kostnadsneutralt eller kostnadsbesparande. Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys i form av en indirekt jämförelse av doseringar för de olika koncentrat, som bygger på sju kliniska studier av Elocta och konventionella rekombinanta faktor VIII-koncentrat. TLV bedömer att kostnadsminimeringsanalysen innehåller stora osäkerheter. Eftersom studiepopulationerna skiljer sig åt (bland annat med avseende på patienternas ålder och etnicitet) blir det svårt att dra slutsatser om dosförhållanden från den indirekta jämförelsen. Att blödningsfrekvenserna skiljer stort mellan de olika studierna bekräftar detta. Vidare har TLV:s kliniska expert framfört att definitionen av profylax och behandlingspraxis varierar mellan olika länder. Studierna som den indirekta jämförelsen bygger på är utförda i andra länder än i Sverige. TLV bedömer att dess resultat bara i viss utsträckning är applicerbara på svenska förhållanden. TLV bedömer därför att företagets kostnadsminimeringsanalys inte kan ligga till grund för att Elocta ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

Farmakokinetiska studier stödjer att Elocta kan doseras mer sällan än övriga faktor VIII-koncentrat. A-Long studien visar att halveringstiden är 19 timmar för Elocta och 12,4 timmar för Advate (befintligt faktor VIII-koncentrat) för patienter ≥ 15 år. Enligt de kliniska studierna bör det alltså gå åt ungefär tvåtredjedelars mängd koncentrat vid förebyggande behandling om man använder sig av Elocta istället för något av de andra rekombinanta faktor VIII-koncentrat. Beroende på om detta följs i klinisk praxis eller inte har det en stor inverkan på den totala behandlingstkostnaden. Doseringsanvisningar enligt produktresumén för Elocta som profylax är 25-65 IE/kg kroppsvikt var tredje till femte dag. För Advate är doseringen enligt produktresumén 20-40 IE/kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar. TLV:s kliniska expert framför att den totala dosen som krävs för att undvika genombrottsblödningar i de flesta fall kan bli lägre med Elocta, men att det är osäkert om det gäller alla patienter då stora skillnader i faktor VIII-farmakokinetik kan förekomma mellan olika patienter. Vidare framför experten att skyddet mot blödningar kommer att bli minst lika bra med Elocta som med befintliga faktor VIII-koncentrat trots glesare doseringsintervall. Mot denna bakgrund bedömer TLV det som sannolikt att Elocta kommer att doseras med minst 7,5 procent lägre totaldos jämfört med övriga faktor VIII-koncentrat. TLV bedömer det därför som sannolikt att Elocta kommer att bli kostnadsneutralt eller kostnadsbesparande jämfört med övriga faktor VIII-koncentrat.

Ett glesare doseringsintervall har också andra fördelar i form av ökad bekvämlighet och tidsvinst för patienten och eventuellt även för anhöriga. TLV bedömer dock att dessa aspekter är av mindre betydelse för kostnadseffektiviteten, eftersom läkemedelskostnaderna för

koncentraten är mycket höga. I genomsnitt är läkemedelskostnaden cirka 1,4 miljoner kronor per patient och är för befintliga faktor VIII-koncentrat.

TLV gör den samlade bedömningen att det är sannolikt att behandling med Elocta kommer att bli kostnadsneutralt eller kostnadsbesparande jämfört med behandling med övriga rekombinanta faktor VIII-koncentrat.

Den bedömningen är dock förenad med stor osäkerhet. Osäkerheten består i hur den genomsnittliga doseringen kommer att bli i klinisk praxis. Eftersom läkemedelskostnaderna för faktor VIII-koncentrat är mycket höga skulle en dosering av Elocta som inte är minst 7,5 procent lägre än för befintliga faktor VIII-koncentrat ha stor påverkan på totala behandlingarkostnader och på kostnadseffektiviteten. TLV avser därför att följa hur Elocta doseras i klinisk praxis i Sverige. Beslutet om subvention för Elocta kombineras därför med ett uppföljningsvillkor där företaget åläggs att senast den 31 oktober 2019 redovisa hur Elocta doseras i klinisk praxis i Sverige. Företaget ska senast den 31 oktober 2019 redovisa hur Elocta doseras i klinisk praxis i Sverige. Om läkemedelskostnaden per patient överstiger andra rekombinanta faktor VIII-koncentrat avser TLV ompröva subventionsbeslutet.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med det villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivet villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet:

Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, Professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, medicinske rådgivaren Stefan Back och professor/överläkare Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit den medicinska utredaren Loudin Daoura. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Gustav Lanne och juristen Ulrika Ternby deltagit.

Stefan Lundgren

Loudin Daoura

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.