

SÖKANDE

 Baxter Medical AB  
 Robert Ström  
 Box 63  
 164 94 Kista

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

## BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beviljar ansökan och fastställer pris för ADVATE pulver och vätska till injektionsvätska från och med 2004-05-04 enligt följande:

<i>Styrka</i>	<i>AIP</i>	<i>AUP</i>
250 IE	1 747,50	1 905,00
500 IE	3 495,00	3 692,50
1 000 IE	6 990,00	7 210,00
1 500 IE	10 485,00	10 705,00

## ANSÖKAN

Baxter Medical AB ansöker om subvention och om pris för ADVATE pulver och vätska till injektionsvätska.

## BAKGRUND

Hemofili (blödarsjuka) är orsakad av en medfödd brist på eller avsaknad av koagulationsfaktor VIII (hemofili A) eller IX (hemofili B). Båda tillstånden är könsbundet nedärvda och drabbar nästan uteslutande pojkar. Sammantaget förekommer hemofili A och B hos cirka en av 10 000 manliga individer.

Sjukdomen förekommer i svår, moderat eller mild form och ju svårare form av sjukdomen som patienten har desto större är blödningsbenägenheten. Cirka hälften av patienterna har den svåra eller moderata formen och för dessa patienter uppträder blödningar spontant i leder eller muskulatur. I Sverige behandlas dessa patienter förebyggande med faktor VIII-läkemedel och man kan på detta sätt undvika invalidiserande skador som patienterna annars drabbas av. För samtliga blödarsjuka gäller att en minimal skada kan leda till en blödning som utan behandling kan bli livshotande. Vid en skada eller ett kirurgiskt ingrepp kan det vara nödvändigt att behandla en blödarsjuk patient med stora mängder faktor VIII-läkemedel till kostnader som kan bli avsevärda.

Faktor VIII-läkemedel framställdes tidigare enbart genom att ur blodplasma separera faktor VIII. Den blodplasma som används i en framställningsomgång kommer från många blodgivare, säkerligen tusentals. Att produkter är baserade på humant material innebär risk för smitta. Dagens produkter är därför både testade med avseende på förekomst av smittämnen och framställda i processer som innefattar avdödning av smittämnen. Innan dessa test och reningsprocesser var utvecklade hann dock i stort sett alla blödarsjuka bli smittade med gulsot (hepatit C) och ett hundratal med HIV. Blödarsjukan i sig är en sjukdom som på många sätt komplicerar och tynger patientens liv. Förutom den psykiska belastning som detta medför har patientgruppen, sedan den drabbades av gulsot och HIV, fått ytterligare en belastning i oron för nya smittkatastrofer. Denna oro har tydligt kunnat noteras i situationer där leveranserna av faktor VIII-läkemedel varit utsatt för störningar.

År 1992 registrerades i Sverige den första genteknologiskt framställda produkten. Försäljningen domineras i dag av de genteknologiskt framställda produkterna vilka svarar för strax under 80 procent i volym och strax över 80 procent i värde. Försäljningsvärdet för faktor VIII-läkemedel totalt uppgick 2003 till 324 miljoner SEK AIP.

Priset per internationell enhet (IE) är generellt högre för genteknologiskt framställda än för plasmabaserade produkter. Att de genteknologiskt framställda produkterna har ett högre pris har sin grund i att de betraktats som säkrare än plasmabaserade, men även att produktionskostnaderna varit och kanske fortfarande är högre.

Skillnaden i pris mellan de genteknologiska produkterna representera en utveckling där de senare registrerade produkterna innehåller mindre mängd humant material än den först registrerade. Mindre mängd humant material har setts som mindre risk för smitta. Sannolikt har prisskillnader även en marknadsmässig grund.

Skillnader i pris mellan de plasmabaserade produkterna har dels marknadsmässig grund, dels grund i skillnader i framställningsprocesser och därmed förmodad säkerhet hos produkterna.

Att de rekombinant framställda produkterna dominerar försäljningen av faktor VIII-läkemedel får ses som resultatet av en strävan att minska riskerna för att patientgruppen ska drabbas nya smittkatastrofer.

## **UTREDNING I ÄRENDET**

De idag mest använda produkterna för behandling av hemofili A-patienter är första och andra generationens faktor VIII produkter som Kogenate, Helixate, ReFacto och Recombinate. Dessa produkter utgör standardbehandlingen i Sverige. Genomsnittspriset per IE för plasmabaserade produkter är 5,23 SEK AIP, för rekombinanta 6,24 SEK AIP. De rekombinanta produkterna har således en prispremie som i förhållande till de plasmabaserade uppgår till 19 procent. Den årliga interventionskostnaden per patient på reguljär behandling uppskattas av företaget till 1 797 120 kronor. Den motsvarande kostnaden för ADVATE är 2 013 120 kronor vid ett antagande om 288 000 enheter per år och patient och ett pris för ADVATE på 6,99 kronor. Den extra årliga kostnaden skulle vid ett sådant antagande således bli 216 000 kronor.

Företaget har framhållit som betydelsefullt att frånvaron av humant eller animaliskt protein eliminerar risken för smitta.

Företaget har också inkommit med studier som visar att faktor VIII-läkemedlet ReFacto skiljer sig från övriga faktor VIII-läkemedel. Hos ReFacto har B-delen av faktor VIII-molekyl eliminerats, medan molekylen hos övriga genteknologiskt framställda och plasmabaserade läkemedel är oförändrad i förhållande till det naturligt förekommande faktor VIII. Studierna pekar på att det finns en skillnad i den blödningshämmande effekten mellan den förkortade (modifierade) varianten och fullängdsvarianterna (icke modifierade).

I en nyligen publicerade studie har skillnaderna mellan det modifierade faktor VIII-läkemedlet ReFacto och icke modifierade läkemedel studerats. Studien är en meta-analys baserad på 17 observationsstudier publicerade mellan 1992 och 2002. Studien var primärt inriktad på att analysera antalet spontanblödningar under ett år hos patienterna som stod på profylaktisk behandling. Förutom att patienter som behandlades med icke modifierat faktor VIII hade färre spontanblödningar fann man att modifierat faktor VIII hade en signifikant kortare halveringstid och en 36 procent högre kumulativ veckodos.

De begärda priserna för ADVATE baseras på ett pris per IE om 6,99 SEK AIP. Detta pris ligger 10 procent högre än priset för ReFacto och 9 procent högre än priset för den i dag dyraste produkten Kogenate Bayer.

Läkemedelsförmånsnämnden har inhämtat ett utlåtande från professor Sten Iwarson, Göteborg. Han anför att tredjegenationens preparat tagits fram sannolikt i första hand för att eliminera risken för överföring av de prioner som kan orsaka en variant av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD). Eftersom tredje generationens preparat saknar såväl humant som bovint råmaterial bör risken för vCJD ha minimerats. Advate kan ur säkerhetssynpunkt betraktas som ett klart framsteg jämfört med andra generationens produkter och ett 9 procent högre pris kan därför ses som rimligt.

Med det pris som företaget angivit för ADVATE är visserligen kostnaden per IE 10 procent högre än för ReFacto, men denna skillnad är sannolikt till stor del kompenserad av att ADVATE i praktiken kräver en lägre dosering.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från att överlägga med Läkemedelsförmånsnämnden.

## **SKÄL FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

ADVATE är ett rekombinant faktor VIII-läkemedel som har en blödningshämmande effekt

likvärdig den hos övriga läkemedel med en icke modifierad faktor VIII-molekyl. Effekten hos ADVATE är således bättre än hos det läkemedel som har en modifierad faktor VIII-molekyl, dvs. ReFacto. Företaget ansöker om ett pris som ger en högre kostnad per IE än övriga läkemedel men av allt att döma en behandlingkostnad som i realiteten ligger lägre än den för ReFacto. Nämnden noterar därvid att ReFacto omfattas av läkemedelsförmånerna.

Till skillnad från övriga faktor VIII-läkemedel är ADVATE framställt utan tillsats av animalt eller humant material. Detta innebär att man får antas ha gjort vad som möjligt för att minimera risken för smittspridning genom läkemedlet. I detta ligger enligt Läkemedelsförmånsnämndens bedömning ytterligare en fördel i förhållande till ReFacto.

Vid en samlad bedömning finner Läkemedelsförmånsnämnden att förutsättningarna enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att ADVATE pulver och vätska till injektionsvätska skall få ingå i läkemedelsförmånen till de angivna priserna. Ansökan skall därför beviljas.

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Magnus Johannesson, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist och f.d. statsrådet Gertrud Sigurdsen. Föredragande har varit Anders Wessling vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling

Anders Wessling