

Underlag för beslut om subvention - Omprövning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Subkutana TNF- hämmare

Utvärderade indikationer

Reumatoid artrit
Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
Entesitrelaterad artrit
Axial spondylartrit
Psoriasisartrit
Psoriasis
Hidradenitis suppurativa
Crohns sjukdom
Ulcerös kolit
Uveit

Diarienummer: 1251/2021 (paraplyärende); 1252-1262/2021 (underärenden)
Datum för nämndmöte: 2022-01-27
Punkt enligt föredragningslista: 7

Översikt av de läkemedel som omfattas av omprövningen

Produktnamn	Aktiv substans, ATC-kod	Nuvarande subvention	Företag	Antal patienter**	Total omsättning (AUP) 2021
Enbrel	Etanercept, L04AB01	Generell	Pfizer Innovations AB	4159	Cirka 1,7 miljarder kr
Benepali			Biogen Sweden AB	10 715	
Erelzi			Sandoz A/S	204	
Humira	AbbVie AB		9543		
Amgevita	Amgen AB		4762		
Hulio	Adalimumab, L04AB04		Mylan AB	4	
Hyrimoz			Sandoz A/S	9335	
Imraldi			Biogen Sweden AB	5514	
Idacio			Fresenius Kabi AB	1277	
Cimzia			Certolizumab-pegol, L04AB05	Begränsad*	
Simponi	Golimumab, L04AB06		Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB	1994	

*Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras [produktnamn] endast för patienter där etanercept inte är lämpligt. Denna begränsning gäller vid indikationerna reumatoid artrit, axial spondylartrit och psoriasisartrit.

**Antal patienter som hämtat ut minst ett recept för respektive produkt i Sverige under december 2020 till november 2021 (källa: Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel; <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/lakemedelsregistret/>)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Karin Rafstedt (medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom), Louise Lindström (hälsoekonom), Cecilia Tollin (analytiker), Oskar Johansson (analytiker), Elin Borg (senior jurist), Daniel Högberg (samordnare) och Johanna Lind (samordnare)

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: Carl Turesson, överläkare och professor i reumatologi; Åke Svensson, docent och läkare i dermatologi; Pontus Karling, överläkare i medicinsk gastroenterologi. 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.

Diarienummer: 1251/2021 (paraplyärende); 1252-1262/2021 (underärenden)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Innehållsförteckning

Översikt av de läkemedel som omfattas av omprövningen	iii
1 Motivering till omprövning	1
2 Medicinskt underlag.....	2
2.1 Utvärderade läkemedel.....	2
2.2 Verksamma substanser.....	3
2.3 Jämförelsealternativ	3
2.4 Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3 Kostnader.....	5
3.1 Priser	5
3.2 Användning.....	6
4 Möjlighet till uppföljning.....	10
5 Regler.....	11
5.1 Den etiska plattformen	11
5.2 Författningstext m.m.	11
6 Sammanvägd bedömning	12
7 Referenser.....	13
Bilagor	14
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	14
Bilaga 2 - Godkända indikationer samt behandlingsrekommendationer	15
Bilaga 3 - Kostnadsberäkningar	23
Bilaga 4 - Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning.....	25

1 Motivering till omprövning

Idag ingår elva subkutana¹ TNF-hämmare i läkemedelsförmånerna. Fyra av dessa är original-läkemedel och övriga sju är biosimilarer. Biosimilarerna har i nuläget ett betydligt lägre fastställt pris (AUP) än övriga.

För åtta av de elva produkterna ingick sidoöverenskommelser som en del av underlaget när Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutade om pris och subvention. Sidoöverenskommelserna har inneburit att företagen har återbetalat en del av kostnaden för användningen av respektive produkt till regionerna. Den 30 september 2021 löpte avtalstiden för samtliga sidoöverenskommelser ut utan att några nya upprättades. Sedan den 1 oktober 2021 är det därför det fastställda priset (AUP) som utgör faktisk kostnad för samtliga subkutana TNF-hämmare.

Under år 2020 behandlades cirka 38 000 patienter med subkutana TNF-hämmare till en total kostnad (AUP) av 2 miljarder kronor. Återbäringen som genererades till följd av sidoöverenskommelserna för dessa produkter uppgick under samma period till totalt cirka 990 miljoner kronor.

Med anledning av den förändrade prisbilden till följd av allt fler biosimilarer på området, samt vetskap om att tidigare sidoöverenskommelser skulle upphöra, initierade TLV våren 2021 en omprövning av de subkutana TNF-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna. Syftet är att säkerställa att kostnaden är rimlig utifrån 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen).

¹ Subkutan betyder "under huden". Subkutan injicering innebär att läkemedlet sprutas in i underhuds fett. Andra sätt att injicera läkemedel är intravenöst (i blodet) eller intramuskulärt (i muskel).

2 Medicinskt underlag

2.1 Utvärderade läkemedel

Av de elva subkutana TNF-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna är sju biosimilarer. En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som innehåller en version av den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). För att en biosimilar ska godkännas krävs, enligt Läkemedelsverket [1], att den är jämförbar med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper (till exempel molekylstruktur och föroreningar), biologisk aktivitet och den ska även ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik samt likvärdig säkerhet och effekt.

I tabell 1 nedan summeras information om de läkemedel som omfattas av aktuell omprövning.

Tabell 1 Läkemedel som omfattas av aktuell omprövning

Produktnamn	Aktiv substans, ATC-kod	Marknadsgodkännande (central procedur)	Nuvarande subvention
Enbrel*	Etanercept, L04AB01	2009-07-16	Generell
Benepali		2016-01-14	
Erelzi		2017-06-23	
Humira*	Adalimumab, L04AB04	2015-11-05	
Amgevita		2017-03-22	
Imraldi		2017-08-24	
Hyrimoz		2018-07-26	
Hulio		2018-09-17	
Idacio		2019-04-02	
Cimzia	Certolizumabpegol, L04AB05	2017-04-21	
Simponi	Golimumab, L04AB06	2019-02-18	

*Referensläkemedel

**Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras [produktnamn] endast för patienter där etanercept inte är lämpligt. Begränsningen gäller vid indikationerna reumatoid artrit, axial spondylartrit och psoriasisartrit.

I tabell 2 listas godkända indikationer för respektive substans. För närmare beskrivning av respektive indikation, se bilaga 2. Notera att indikationstexterna för de olika produkterna kan skilja sig något åt, inklusive godkänt åldersspann (se respektive produkts produktresumé). Eftersom dessa mindre skillnader saknar betydelse i den aktuella omprövningen återges de inte här.

Tabell 2 Godkända indikationer för respektive substans

Indikation	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab-pegol
Reumatoid artrit	X	X	X	X
Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit	X	X	X	
Entesitrelaterad artrit	X	X		
Axial spondylartrit	X	X	X	X
Psoriasisartrit	X	X	X	X
Psoriasis	X	X		X
Hidradenitis suppurativa	X			
Crohns sjukdom	X			
Ulcerös kolit	X			
Uveit	X			

2.2 Verksamma substanser

TNF- α (tumörnekrosfaktor- α) och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som via bindning till receptorerna TNF p55 och TNF p75 på cellytan bidrar till en inflammatorisk process. Båda dessa TNF-receptorer förekommer naturligt, både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF. TNF-hämmare binder till TNF- α vilket förhindrar TNF- α att verka på de membranbundna receptorerna. Därmed dämpas det inflammatoriska tillståndet.

Det finns olika typer av TNF-hämmare. De produkter som omfattas av aktuell omprövning har en av följande TNF-hämmare som verksamma substans: adalimumab, etanercept, certolizumabpegol eller golimumab. Adalimumab och golimumab är humana monoklonala antikroppar, medan etanercept och certolizumabpegol är uppbyggda på annat sätt.

2.3 Jämförelsealternativ

Av behandlingsriktlinjerna (se bilaga 2) framgår att TNF-hämmare utgör ett eget steg i behandlingstrappan (som monoterapi eller i kombination med metotrexat) för de indicerade sjukdomarna. I de fall exempelvis JAK-hämmare eller IL-hämmare rekommenderas utgör dessa ett senare alternativ. De kliniska experter som TLV anlitat framhåller också att JAK-hämmare har en mindre specifik verkningsmekanism, vilket kan ge oväntade bieffekter, och att de inte är lika beprövade som TNF-hämmare.

I tillägg till de subkutana TNF-hämmarna finns infliximab som är en infusionsberedning som enbart administreras på sjukhus. Det är alltså en annan typ av behandling, jämfört med subkutana TNF-hämmare som skrivs ut på recept och administreras av patienten själv (med spruta eller injektionspenna). I TLV:s tidigare omprövning av TNF-hämmare jämfördes produkter med subkutan injektion respektive infusion var för sig (dnr 1052/2015, 1078/2015-1084/2015).

TLV:s bedömning: Med stöd av behandlingsrekommendationer och TLV:s kliniska experter, samt i likhet med tidigare bedömning, bedömer TLV att relevanta jämförelsealternativ utgörs av övriga subkutana TNF-hämmare vid gemensam indikation.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det saknas randomiserade, direkt jämförande studier mellan de olika TNF-hämmarna; de jämförelser som finns är endast indirekta, där enskilda läkemedel i första hand har jämförts mot placebo. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) publicerade 2015 en systematisk litteraturöversikt gällande effekt och säkerhet vid behandling med TNF-hämmare innehållande substanserna etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumabpegol respektive golimumab [2]. Sammantaget bedömde SBU att det inte gick att dra några slutsatser om att det föreligger signifikanta skillnader i effekt och biverkningar mellan TNF-hämmare på gruppnivå vid gemensamma indikationer.

TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning än SBU, men noterar att det sedan 2015 har publicerats ett flertal register- och observationsstudier som jämför olika TNF-hämmare. TLV har inte gjort någon egen analys av den aktuella litteraturen. I stället utgår TLV:s bedömningar huvudsakligen från aktuella behandlingsrekommendationer inom respektive indikation (se bilaga 2), med stöd av kliniska experter som TLV anlitat inom ramen för omprövningen. Av behandlingsrekommendationerna framgår, i linje med SBU:s bedömning, att effekten av olika TNF-hämmare överlag bedöms som relativt jämförbar vid gemensam indikation. Samtidigt noteras vissa skillnader; bland annat skriver Socialstyrelsen att klinisk erfarenhet har visat att adalimumab ofta har större effekt än etanercept vid psoriasis [3], samt att vid behandling av reumatoid artrit ses lägre risk för sen behandlingssvikt med

etanercept jämfört med övriga TNF-hämmare [4]. Dessa faktorer tar även TLV:s kliniska experter upp, liksom att certolizumabpegol kan vara att föredra om patienten behandlas under hela graviditeten, eftersom substansen inte passerar placenta eller går över i bröstmjölk [5] [6]. I tillägg påpekar de kliniska experterna att det kan finnas skäl att ta hänsyn till patientens hela sjukdomsbild; exempelvis har patienter med spondylartrit inte sällan också andra diagnoser, som psoriasis, uveit eller inflammatorisk tarmsjukdom. I dessa fall kan det vara mer lämpligt att behandla med adalimumab, som har en bättre behandlingseffekt än etanercept vid behandling av psoriasis och som (till skillnad från etanercept) är indicerat för behandling av uveit.

Vidare framgår det av flertalet riktlinjer att om behandling med en TNF-hämmare visar sig ge otillräcklig effekt finns det, förutom att prova en TNF-hämmare med en annan verksamma substans, i många fall även möjlighet att gå vidare till annan läkemedelsgrupp, som JAK-hämmare eller IL-hämmare (se bilaga 2). Det är med andra ord relativt ovanligt att en patient behandlas med fler än två olika TNF-hämmare, vilket också bekräftas av TLV:s kliniska experter. Experterna framhåller också att om patienten stått länge på fungerande behandling så byter man gärna till en annan substans om det saknas medicinska skäl.

Produkter med samma verksamma substans (biosimilarer och dess referensprodukt) har per definition likvärdig effekt och säkerhet, och det finns enligt Läkemedelsverket inga hinder för att under pågående behandling byta till en annan produkt med samma verksamma substans (så kallad switch) när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad. Däremot rekommenderar Läkemedelsverket tills vidare inte upprepade byten (så kallad multipel switch) – en bedömning som främst grundar sig på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. [1]

TLV är medvetna om att det mellan vissa produkter finns andra skillnader än den aktiva substansen som kan påverka patientens upplevelse av behandlingen. Exempelvis spetsen som injektionen ges med, pennan eller sprutans utformning samt beredningens volym och skillnader i hjälpämnen. Eftersom den typen av skillnader inte är av avgörande betydelse i den aktuella omprövningen utreder TLV inte värdet av dessa närmare.

TLV:s bedömning: Enligt SBU föreligger inte signifikanta skillnader i effekt och biverkningar mellan TNF-hämmare på gruppnivå vid gemensamma indikationer. TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning. Samtidigt framgår det av aktuella behandlingsriktlinjer att de olika substanserna inte är helt likvärdiga, och vid behandlingssvikt kan byte till en annan TNF-hämmare ge bättre effekt. Därmed bedömer TLV, med stöd av kliniska experter, att det finns ett medicinskt behov av sortimentsbredd.

Biosimilarer och dess referensprodukt har per definition likvärdig effekt och säkerhet och TLV ser därför inget medicinskt behov av sortimentsbredd när det gäller produkter med samma verksamma substans.

3 Kostnader

3.1 Priser

Biosimilarerna har alltsedan inträdet i förmånerna haft ett lägre fastställt pris (AUP) än respektive referensläkemedel, och har därefter prissänkts ytterligare på initiativ av respektive företag. De största prissänkningarna har skett genom att nya (större) förpackningar har lanserats i Sverige. I praktiken har även de sidoöverenskommelser som funnits på området (till och med september 2021) påverkat kostnaderna.

TLV har gjort en prisjämförelse av de olika produkterna. Beräkningarna utgår från rekommenderad dos enligt produktresumén för respektive indikation samt aktuella listpriser (AUP) för den mest kostnadseffektiva förpackningen, det vill säga den med lägst enhetskostnad (för en sammanställning över samtliga förpackningar, se bilaga 4). För varje indikation beräknas en genomsnittlig årskostnad, baserat på de tre första behandlingsåren. Redovisade kostnader är ej diskonterade.

TLV:s jämförelse visar att det i nuläget är en stor spridning mellan de elva produkterna, och att originalprodukterna kostar avsevärt mer än biosimilarerna. För att jämförelsen ska bli mer översiktlig redovisas här en genomsnittlig kostnad per produkt, baserad på de tre största indikationerna, samt procentuell skillnad jämfört med lägsta kostnaden (se tabell 3). För kostnadsberäkningar per indikation, se bilaga 3.

Tabell 3 Årlig genomsnittlig behandlingskostnad per produkt (SEK)

Produkt	Substans	Förpackningsstorlek	Genomsnittlig årskostnad*	Procentuell skillnad
Amgevita	Adalimumab	6-pack	25 054	+44
Hulio	Adalimumab	6-pack	56 367	+225
Humira	Adalimumab	6-pack	80 854	+366
Hyrimoz	Adalimumab	6-pack	17 355	0
Idacio	Adalimumab	6-pack	17 355	0
Imraldi	Adalimumab	6-pack	22 205	+28
Benepali	Etanercept	12-pack	30 005	+73
Enbrel	Etanercept	4-pack	99 089	+471
Erelzi	Etanercept	12-pack	25 657	+48
Cimzia	Certolizumabpegol	2-pack	125 145	+621
Simponi	Golimumab	1-pack	132 615	+664

*Genomsnitt baserat på de tre största indikationerna (artrit, psoriasis, ulcerös kolit)

När patenten går ut för Cimzia och Simponi (2024) är det rimligt att anta att det kommer att leda till introduktion av biosimilarer och prissänkningar också för certolizumabpegol och golimumab, på samma sätt som skett för etanercept och adalimumab.

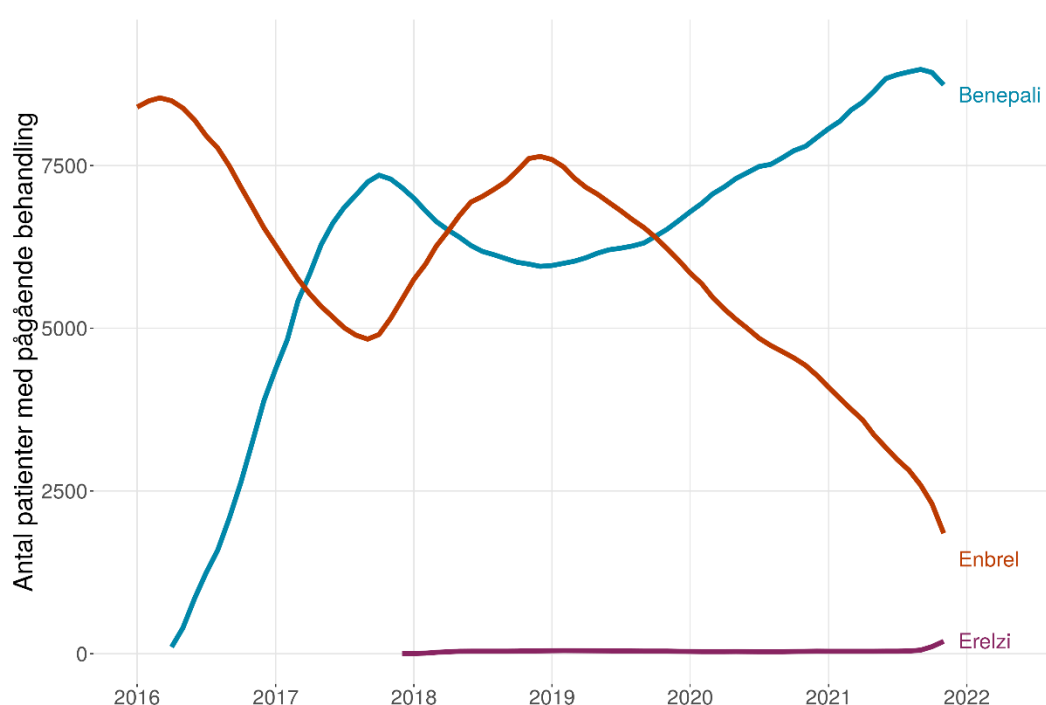
TLV:s bedömning: TLV konstaterar att introduktionen av biosimilarer har skapat en konkurrenssituation som resulterat i att flera företag vid ett antal tillfällen har sänkt priserna på sina produkter. Ur ett konkurrensperspektiv, i syfte att uppnå fortsatt prispress, bedömer TLV att det finns ett värde av att ha flera produkter i förmånerna – både produkter med samma substans och produkter med samma indikation.

3.2 Användning

3.2.1 Förändring i takt med introduktion av nya produkter

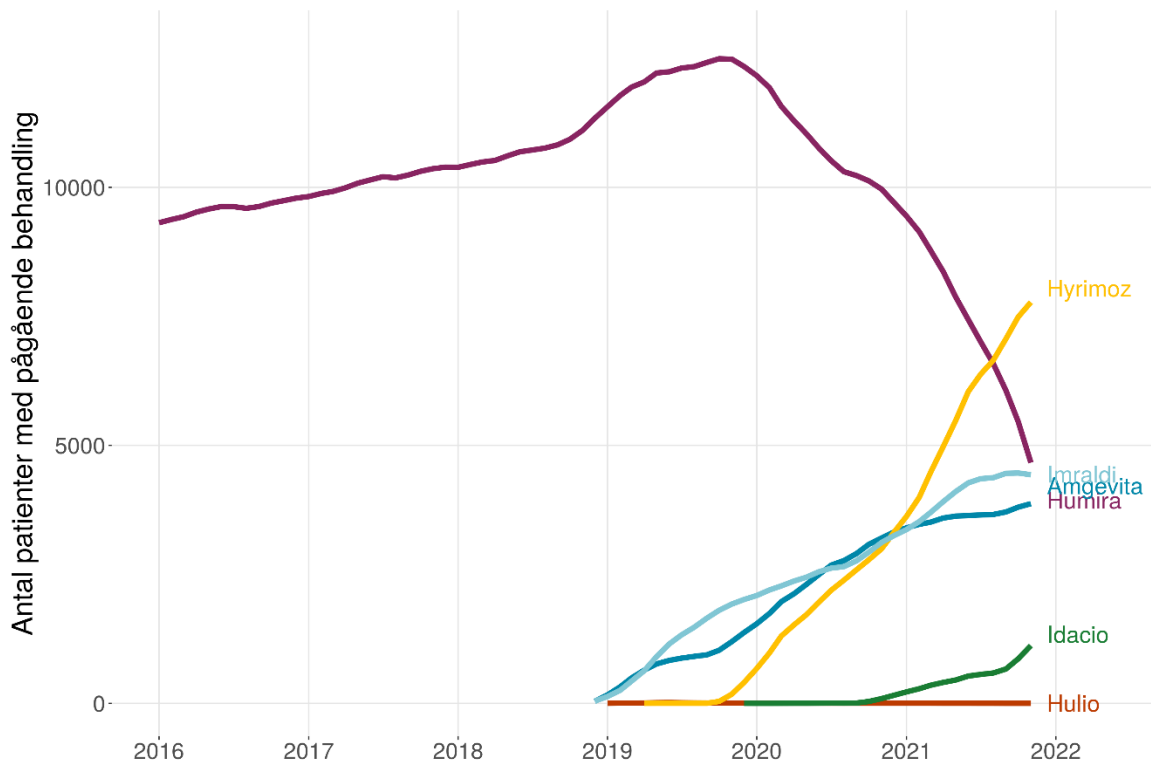
De första biosimilarerna till Enbrel (etanercept) och Humira (adalimumab) introducerades på den svenska marknaden under åren 2016 respektive 2019. Nedan presenteras data från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel² (läkemedelsregistret) som visar hur användningen av subkutana TNF-hämmare har utvecklats sedan införandet av biosimilarer i läkemedelsförmånerna.

Av figur 3 och 4 framgår att antalet patienter som behandlas med referensläkemedlet har sjunkit kraftigt, i takt med att allt fler behandlas med dess biosimilarer. Den fluktuation som ses avseende etanercept speglar vilken produkt som för tiden hade lägst kostnad efter återbäring till följd av sidoöverenskommelse med regionerna.



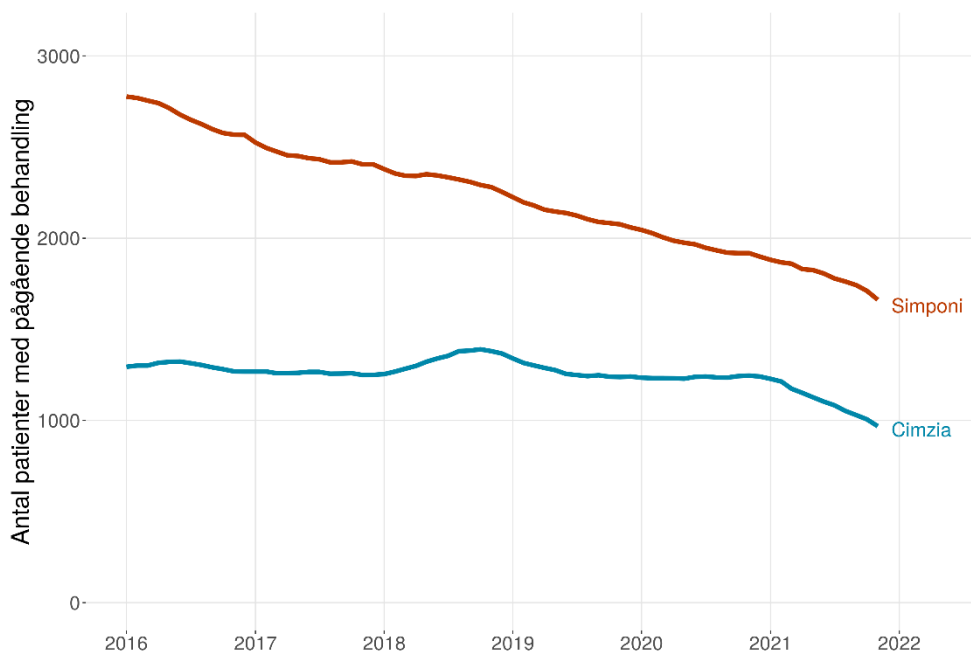
Figur 1 Antal patienter som behandlas med etanercept fördelat per produkt

² <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/lakemedelsregistret/>



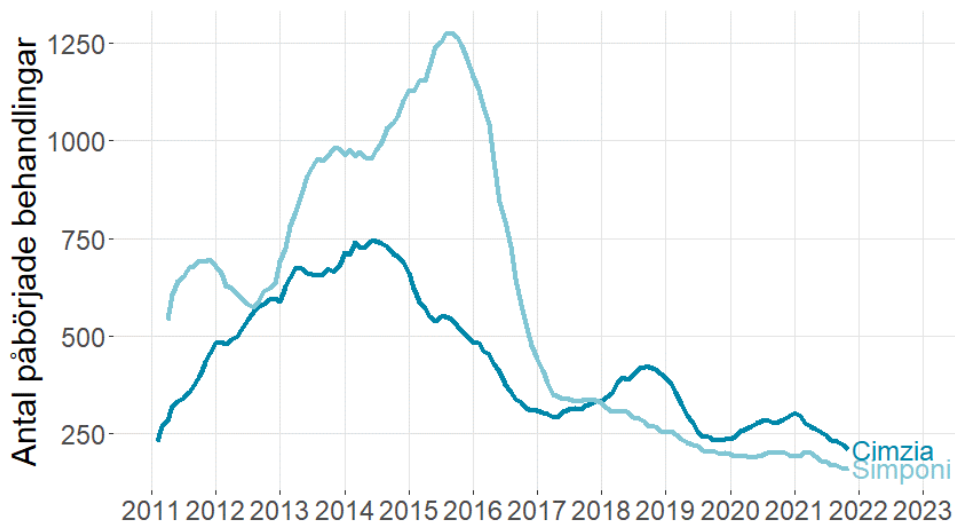
Figur 2 Antal patienter som behandlas med adalimumab fördelat per produkt

Cimzia (certolizumabpegol) och Simponi (golimumab) saknar konkurrens av egna biosimilarer, men användningen har ändå påverkats. Antalet patienter som behandlas med Simponi har minskat sedan år 2016; i december 2021 var antalet 1660. Antalet som behandlas med Cimzia har varit relativt stabilt med cirka 1200 patienter varje månad fram till början av år 2021 då antalet började minska; i december 2021 var antalet 980. (Se Figur 35)



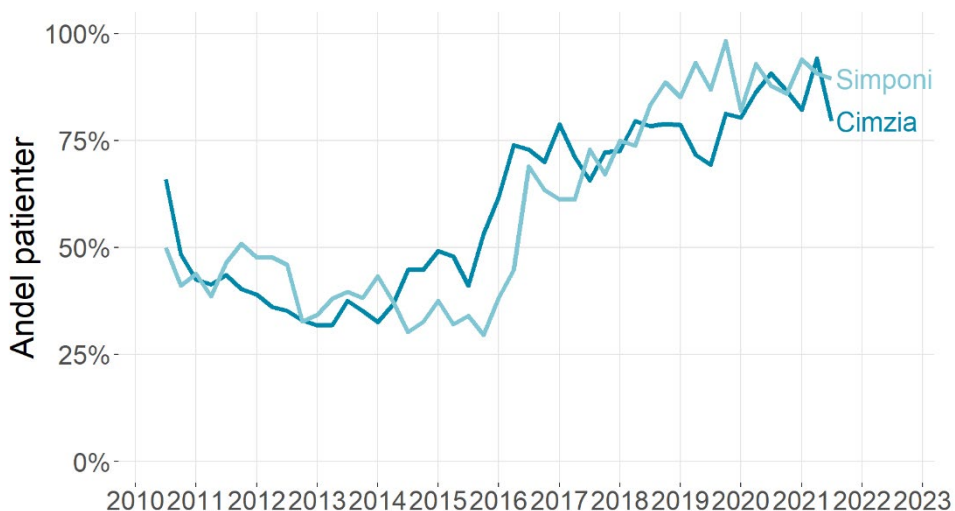
Figur 3 Antal patienter som behandlas med Simponi respektive Cimzia

I oktober 2017 beslutade TLV att subventionen för Cimzia (dnr 1585/2017) och Simponi (dnr 1581/2017) skulle begränsas till behandling av patienter där etanercept inte är lämpligt, eftersom dessa produkter kostade avsevärt mer än etanercept vid beslutstillfället. Data från läkemedelsregistret visar att antalet patienter som påbörjat behandling har minskat kraftigt sedan begränsningen tillkom (se Figur 46).



Figur 4 Antal patienter som påbörjat behandling med Cimzia respektive Simponi

Av de patienter som påbörjade behandling med Cimzia mellan december 2017 och september 2021 hade 78 procent av patienterna redan behandlats med minst en annan TNF-hämmare: 59 procent med etanercept och 55 procent med adalimumab. Av de patienter som påbörjade behandling med Simponi under samma period hade 86 procent av patienterna redan behandlats med minst en annan TNF-hämmare: 47 procent med etanercept och 77 procent med adalimumab. Data visar också att andelen patienter som behandlats med etanercept eller adalimumab innan de sätts in på behandling med Cimzia eller Simponi har ökat över tid sedan 2016 (se Figur 57).



Figur 5 Andel patienter som behandlats med etanercept eller adalimumab innan de påbörjar behandling med Cimzia respektive Simponi (kvartalsdata till kvartal 3 2021)

På grund av bättre dokumenterad säkerhet rekommenderas Cimzia som ett behandlingsalternativ vid graviditet eller amning (se avsnitt 2.4). Av läkemedelsregistret framgår att under åren 2017–2020 var cirka två tredjedelar av patienterna som behandlades med Cimzia kvinnor, och i åldersgrupperna 30–34 och 35–39 ökade andelen ytterligare under perioden 2018–2020, jämfört med år 2017.

3.2.2 Regionernas arbete för en kostnadseffektiv användning av läkemedlen

Sveriges regioner ska enligt en överenskommelse mellan staten och Sveriges kommuner och regioner (SKR) verka för en kostnadseffektiv användning av läkemedel [7]. Vidare anges i 3 § lag (1996:1157) om läkemedelskommittéer att regionernas läkemedelskommittéer ska verka för en tillförlitlig och rationell läkemedelsanvändning inom respektive region.

Vid ett dialogmöte med TLV har regionerna informerat om hur de på olika sätt arbetar för att främja en omställning till billigare produkter och därmed mer kostnadseffektiv användning av subkutana TNF-hämmare. Arbetssätten varierar bland annat beroende på regionernas storlek, men ofta sker det med stöd av expertgrupper/terapigrupper/läkemedelskommittéer. Insatserna har riktats mot såväl patienter som olika delar eller nivåer av hälso- och sjukvården. Exempel på insatser mot professionen är seminarier, föreläsningar och olika typer av utbildningsinsatser. Det har också gått ut nyhetsbrev till sjukhusförvaltningarna för vidare implementering i verksamheten. De kliniska experter som TLV tillfrågat anser att de flesta förskrivare numera är kostnadsmedvetna. Regionerna uppger också att patienterna i de flesta fall accepterar ett byte till en biosimilar. Vissa regioner har tagit fram en brett anpassad patientinformation och andra har skickat ut informationsbrev riktade till berörda patienter.

Samtidigt framhåller regionerna att det inte är rimligt att kräva alltför täta byten mellan produkter enbart av kostnadsskäl, vilket även TLV:s kliniska experter är eniga om. Så kallad multipel switch rekommenderas heller inte av Läkemedelsverket [1]. I praktiken begränsar detta de kostnadsbesparingar som kan uppnås genom switch, eftersom patienter som redan bytt till en biosimilar sannolikt inte kommer att byta igen. TLV:s uppföljning³ visar att cirka hälften av patienterna som idag behandlas med adalimumab eller etanercept redan har bytt produkt minst en gång. Å andra sidan har den andra hälften inte det, och det tillkommer ständigt nya patienter. Enligt Socialstyrelsens prognos av läkemedelsförsäljningen 2021–2024 [8] förväntas kostnaderna för TNF-hämmare minska, trots att antalet behandlade patienter ökar, på grund av att allt fler behandlas med biosimilarer samtidigt som prissänkningar trätt i kraft under det senaste året.

Regionerna arbetar också aktivt för att minska användningen av Cimzia och Simponi, som ännu saknar konkurrens av biosimilarer. Samtidigt byter man ogärna substans om patienten stått länge på fungerande behandling. Därmed sker omställningsarbetet för dessa produkter i första hand i samband med nyinsättning.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att introduktionen av biosimilarer på området har resulterat i att användningen av de dyrare originalprodukterna har minskat och att omställningen till biosimilarer har ökat över tid. Data visar också att antalet patienter som påbörjat behandling med Cimzia eller Simponi har minskat kraftigt sedan TLV beslutade om begränsad subvention.

TLV ser utvecklingen som ett resultat av regionernas volymstyrning och bedömer, med stöd av kliniska experter, att förskrivande läkare numera i hög utsträckning är kostnadsmedvetna. I likhet med Socialstyrelsen räknar TLV med att allt fler patienter kommer att behandlas med biosimilarer och att kostnaderna för TNF-hämmare därmed kommer att minska.

³ <https://www.tlv.se/uppfoljning-tnf>

4 Möjlighet till uppföljning

Den aktuella omprövningen baseras bland annat på hur priser och användningsmönster har utvecklats ut över tid, och vad som kan förväntas framöver. För att säkerställa att TLV:s beslut är relevanta är det därför viktigt med fortsatt uppföljning av dessa faktorer.

Eftersom merparten av de subkutana TNF-hämmarna expedieras på recept finns goda möjligheter för uppföljning genom läkemedelsregistret, som inkluderar samtliga expedieringar sedan 2005. Därmed går det också att följa hur förskrivningen av olika produkter förändras över tid.

TLV har tagit fram en webbapplikation⁴ som använder data från läkemedelsregistret i kombination med prissättningen av de olika produkterna. Applikationen visar på teoretisk sparpotential om den billigaste produkten skulle ha förskrivits vid behandling med respektive substans. Underlaget uppdateras regelbundet och TLV kommer att använda sig av detta i den fortsatta uppföljningen. TLV:s förhoppning är också att applikationen ska underlätta regionernas volymstyrning och bidra till kostnadseffektiv användning av subkutana TNF-hämmare.

⁴ <https://www.tlv.se/uppfoljning-tnf>

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

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

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

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.

6 Sammanvägd bedömning

Enligt SBU föreligger inte signifikanta skillnader i effekt och biverkningar mellan TNF-hämmare på gruppnivå vid gemensamma indikationer. TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning. Samtidigt framgår det av aktuella behandlingsriktlinjer att de olika substanserna inte är helt likvärdiga, och vid behandlingssvikt kan byte till en annan TNF-hämmare ge bättre effekt. Därmed bedömer TLV, med stöd av kliniska experter, att det finns ett medicinskt behov av sortimentsbredd på området.

En biosimilar och dess referensprodukt har per definition likvärdig effekt och säkerhet och TLV ser därför inget medicinskt behov av sortimentsbredd när det gäller produkter med samma verksamma substans. Ur ett konkurrensperspektiv däremot, i syfte att uppnå prispress, finns ett värde av att ha flera produkter i förmånerna. Introduktionen av biosimilarer har skapat en konkurrenssituation som medfört att flera företag vid ett antal tillfällen har sänkt priserna på sina produkter. Det har i sin tur medfört att användningen av dyrare produkter har minskat. TLV bedömer att det finns utrymme för fortsatt prispress och att successiv omställning till billigare produkter kan generera betydande kostnadsbesparingar över tid. En viktig komponent i detta är regionernas volymstyrning.

Mot ovanstående bakgrund är TLV:s samlade bedömning att de produkter som har fungerande konkurrens av biosimilarer (adalimumab och etanercept) i nuläget kan kvarstå i förmånerna till oförändrat pris och med generell subvention.

Cimzia och Simponi saknar konkurrens av egna biosimilarer och kostar numera avsevärt mer än både etanercept och adalimumab. Nuvarande begränsning behöver därför uppdateras i relation till aktuell prisbild, så att Cimzia och Simponi subventioneras endast när behandling med etanercept eller adalimumab inte är lämpligt – exempelvis om patienten redan står på fungerande behandling med Cimzia/Simponi eller om etanercept/adalimumab gett otillräcklig effekt.

TLV avser att fortsatt följa utvecklingen på området, bland annat genom den webbapplikation som TLV tagit fram. Om utvecklingen inte går åt förväntat håll, det vill säga fortsatt prispress och omställning till billigare alternativ, kan TLV finna skäl att ompröva dessa produkter på nytt.

7 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Godkännande och uppföljning av biosimilarer - information om biosimilarer från Läkemedelsverket," 2017.
- [2] SBU - Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, "Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet," 2015.
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis," 2019.
- [4] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar," 2021.
- [5] M. Xavier, F. Förger, A. Bincy et al., "Lack of placental transfer of Certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 7, pp. 228-233, 2018.
- [6] M. Eb Clowse, F. Förger, C. Hwang et al., "Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study," *Annals of rheumatic diseases*, vol. 76, pp. 1890-1896, 2017.
- [7] Statens bidrag till regionerna för kostnader för läkemedelsförmånerna m.m. 2022. Överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Regioner. Bilaga till regeringsbeslut 2021-12-22 nr I:45., 2022.
- [8] Socialstyrelsen, "Uppdaterad prognos av läkemedelsförsäljningen i Sverige 2021-2024," 2021.

Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

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

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

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 - Godkända indikationer samt behandlingsrekommendationer

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (RA) börjar ofta med värk och svullna leder i händerna eller fötterna. Därefter kan allt fler leder påverkas och riskera att skadas permanent. Sjukdomen är oftast livslång och påverkar hela livssituationen. Många får nedsatt arbetsförmåga efter en kortare tid. Personer med RA löper också ökad risk att dö i förtid, ofta på grund av hjärt-kärlsjukdomar. Mellan 0,5–1,0 procent av Sveriges befolkning har RA, och det är vanligast att insjukna mellan 45 och 65 års ålder. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män, och kvinnor har mer smärta och ömmare leder. Orsaken är oklar. [1]

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras på behandlingsrekommendationer från Svensk Reumatologisk Förening (SRF) [2].

Alla patienter rekommenderas behandling med konventionella DMARDs (sjukdomsmodifierande/långverkande anti-reumatiska läkemedel), även de med lågaktiv sjukdom. Metotrexat är en väl dokumenterad och beprövad behandling av RA, framför allt hos patienter med faktorer som indikerar dålig prognos. Andra alternativ för patienter med lågaktiv sjukdom är klorokinpreparat eller sulfasalazin. Lokal steroidbehandling i ledkapseln är en viktig kompletterande behandling.

Vid medelhög sjukdomsaktivitet utgör metotrexat i stigande dos primär behandling. Om inte särskilda skäl talar emot bör behandlingen kombineras med lågdos kortikosteroider. Vid otillräcklig effekt av metotrexat blir nästa steg biologiska DMARDs (bDMARDs) och målinriktade syntetiska DMARDs (tsDMARDs): TNF-hämmare, alternativt JAK-hämmare, alternativt abatacept och tocilizumab eller sarilumab. Dokumentationen är mer omfattande och visar på större effekt för TNF-hämmare än för kombinationer av konventionella DMARDs i den här situationen. Abatacept, tocilizumab och sarilumab rekommenderas för patienter med kontraindikationer för TNF-hämmare.

Vid hög sjukdomsaktivitet kan man redan i den primära behandlingen överväga kombinationsbehandling med metotrexat och TNF-hämmare (eller andra bDMARDs) eller med sulfasalazin och hydroxyklorokin.

Tillgängliga data från kliniska prövningar ger inte stöd för att någon TNF-hämmare är mer effektiv än någon annan. I de flesta observationsstudier är det fler patienter som avbryter behandling med infliximab jämfört med etanercept. Två stora nordiska studier har visat en intermediär behandlingsduration för adalimumab i förhållande till etanercept och infliximab. När det gäller jämförelser mellan TNF-hämmarna i observationsstudier av kliniska effektparametrar är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser. Även när det gäller certolizumab och golimumab finns det begränsade data från studier och underlaget är otillräckligt för att kunna dra slutsatser om skillnader i effekt.

Juvenil idiopatisk artrit

Inom samlingsbegreppet juvenil idiopatisk artrit (JIA) finns en rad olika barnreumatiska ledsjukdomar samlade, däribland polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (mångledssjukdom) och entesitrelaterad artrit (artrit i de större lederna i benen och entesiter, dvs inflammation i sen- och muskelfästen. Orsaken är oftast okänd. [3]

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras på behandlingsrekommendationer från Svensk Barnreumatologisk Förening [3].

För alla med *polyartikulär JIA* bör behandling med metotrexat övervägas tidigt, i kombination med kortisoninjektion i aktiva leder. COX-hämmare kan lindra stelhet och smärta samt dämpa en del av inflammationen. Om peroral behandling med metotrexat inte ger god effekt rekommenderas subkutana injektioner på grund av bättre biotillgänglighet. Om remission med metotrexat inte har uppnåtts efter tre månader, varav minst sex veckor subkutant, övervägs tillägg av ett biologiskt läkemedel, i första hand TNF-hämmare. Etanercept och adalimumab är båda godkända för behandling av barn med JIA. Om patienten har/har haft uveit, rekommenderas adalimumab eftersom etanercept inte har effekt på uveiten. Etanercept och adalimumab har båda effekt på sakroiliit men hos vuxna är adalimumab förstahandsval. Om möjligt behålls metotrexat då det effektmässigt är en fördel att kombinera. Ibland är det nödvändigt att komplettera med en låg dos prednisolon under flera veckor för att nå kontroll av sjukdomen.

Inom diagnosen *entesitrelaterad JIA* (ERA) återfinns patienter med en mycket heterogen klinisk bild. Många barn med entesit och artrit har erfarenhetsmässigt hjälp av behandling enligt ovan nämnda riktlinjer för JIA. Sakroiliit/spondylit är ovanligt hos barn. Hos vuxna har metotrexat visat dålig effekt vid det tillståndet, och det är oklart om det gäller även hos barn/tonåringar men rekommendationen är att överväga adalimumab eller etanercept vid röntgenologiskt påvisad sakroiliit. Vid en lindrig ERA/sakroiliit hos HLA-B27-positivt barn/tonåring kan man prova sulfasalazin. COX-hämmare har ofta god effekt vid entesitrelaterad JIA på samma sätt som vid ankyloserande spondylit hos vuxna.

Axial spondylartrit / Ankyloserande spondylit

Axial spondylartrit (axSpA) ger ofta smärta i ryggslutet, som blir värre på natten, och morgonstelhet. Sjukdomen kan ge skador på benvävnaden, vilket försämrar ryggens funktion. Cirka 0,2 procent av befolkningen har den svårare formen av sjukdomen, som ofta benämns ankyloserande spondylit (AS). Den börjar i ungdomen eller yngre medelåldern, och är två till tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Typiska symtom är morgonstelhet, nedsatt rörlighet och smärta. Även andra organ kan angripas, oftast ögonen, de perifera lederna och huden, och mer sällan lungorna, hjärtat och njurarna. Orsaken till axial spondylartrit är inte helt klarlagd, men genetiska faktorer har betydelse [1].

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras på behandlingsrekommendationer från SRF [4].

Den basala farmakologiska behandlingen av axSpA utgörs av NSAID. Vidare finns det god klinisk erfarenhet av behandling med glukokortikoidinjektioner lokalt vid engagemang av perifera leder och sakroiliacaleder. Vid utebliven behandlingseffekt av ovanstående preparat kan man vid förekomst av perifer ledsjukdom överväga sulfasalazin. Inom kategorin tsDMARDs finns upadacitinib som är godkänt för behandling av patienter med aktiv AS med otillräckligt behandlingsvar på konventionell behandling.

TNF-hämmare kan övervägas för axial spondylartrit vid väldefinierad sjukdom och hög inflammatorisk aktivitet efter behandlingsförsök med två NSAID-preparat, samt vid perifer ledsjukdom efter behandlingsförsök med lokala steroider och i normalfallet sulfasalazin. Vid behandlingssvikt på en första TNF-hämmare kan vid axSpA antingen en annan TNF-hämmare eller en IL-17A-hämmare prövas och, hos patienter med AS, i andra hand upadacitinib. Vid icke radiografisk axSpA är behandling med TNF-hämmare indicerat vid säker diagnos, hög sjukdomsaktivitet samt svikt på behandling med NSAID.

Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av axSpA: adalimumab, certolizumabpegol, etanercept, golimumab och infliximab, varav infliximab endast har AS-indikation. Samtliga preparat har visats ha god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling. Det finns inga större jämförande studier mellan de fem TNF-

hämmarna vid axSpA. I en indirekt jämförelse mellan preparaten fann man ingen skillnad i effekt. Vid byte på grund av svikt på TNF-hämmare kan man överväga antingen en TNF-hämmare med annan struktur eller en IL17A-hämmare och, hos patienter med AS, i andra hand upadacitinib. Vid val av läkemedelsbehandling bör hänsyn också tas till sjukdomsuttryck såsom entesit och daktylit och till associerade sjukdomar såsom, IBD, psoriasis och irit. Vid SpA är främre uveit (irit) den vanligaste formen av uveit. Observationsstudier ger stöd för att behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp och även certolizumabpegol har en skyddande effekt mot irit vid AS. Vid svårbehandlad eller frekvent recidiverande irit bör därför behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp eller certolizumabpegol i första hand ges när bDMARD terapi är motiverat.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit (PsA) drabbar cirka 20–30 procent av alla med den systemiska hudsjukdomen psoriasis. Sjukdomen startar ofta med inflammation i ligament och ledfästen, och därefter inflammeras en eller flera leder. Cirka hälften av patienterna har inflammation i ett enstaka finger eller en enstaka led, medan den andra hälften har inflammation i flera leder. Inflammationen ger stelhet och smärta vid både aktivitet och vila. Den allvarligaste och mindre vanliga sjukdomsformen kan också ge funktionsnedsättningar, såsom nedsatt rörlighet i leder. Ungefär 0,25 procent av Sveriges befolkning har psoriasisartrit, och sjukdomen är lika vanlig hos kvinnor och män. [1]

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras på behandlingsrekommendationer från SRF [4].

En grundläggande symtomlindrande farmakologisk behandling vid PsA är NSAID-preparat. Beprövad erfarenhet av lokala kortisoninjektioner är god vid engagemang av perifera leder och sacroiliacaleder (otillräckligt vetenskapligt underlag). Nästa steg är konventionell systemisk behandling där metotrexat bedöms som förstahandsvalet vid behandling av PsA med perifert ledengagemang, med leflunomid eller sulfasalazin som alternativ i andra hand. För patienter med mycket hög sjukdomsaktivitet kan behandling med TNF-hämmare övervägas som första DMARD behandling. Det kan vara aktuellt hos patienter med utbredd polyartikulär sjukdom (+/- daktylit), hög laboratoriemässig inflammation, samt hotande funktionsbortfall. För behandlingsstart med bDMARD vid PsA med perifer sjukdom, krävs persisterande måttlig-hög sjukdomsaktivitet, såsom förekomst av artriter/daktyliter med eller utan förhöjd SR/CRP samt utebliven eller otillräcklig effekt efter mer än 3 månaders behandling med csDMARD (metotrexat, leflunomid eller sulfasalazin).

Som initial biologisk behandling vid PsA rekommenderas i normalfallet TNF-hämmare. Om behandling med TNF-hämmare inte fungerar vid PsA kan i första hand behandling med en annan TNF-hämmare eller IL-17A-hämmare alternativt JAK-hämmare övervägas, och i andra hand guselkumab, ustekinumab, abatacept eller apremilast. Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av PsA – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab och infliximab. För patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling har samtliga preparat visats ha god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Indirekta jämförelser mellan adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab har visat likartad effekt av preparaten. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats för samtliga fem TNF-hämmare, liksom även en god behandlingseffekt på hudengagemanget.

Psoriasis

Psoriasis är en sjukdom som ger utslag på huden. I dag betraktas psoriasis dock inte som enbart en hudsjukdom, utan som en systemsjukdom, där immunsystemet spelar en central roll. Världshälsoorganisationen (WHO) uppgraderade psoriasis till en allvarlig kronisk sjukdom 2014. Psoriasis kan ge allt från lindriga till funktionsnedsättande besvär. Psoriasis vulgaris eller kronisk plackpsoriasis är den vanligaste formen (75–80 procent) och yttrar sig i

form av rodnade, fjällande och välvgränsade plack som i typiska fall drabbar kroppens sträcksidor och hårbotten. Många påverkas psykosocialt, och sjukdomen kan vara mycket stigmatiserande. Det innebär en försämring av livskvaliteten. Det står klart att psoriasis har mycket hög ärftlighet, men den yttersta orsaken till sjukdomen är ännu okänd. Sjukdomen kan utlösas och förvärras av faktorer i omgivningen, som infektioner, psykisk påfrestning och ohälsosam livsstil. Många som får psoriasis löper även högre risk att få andra sjukdomar med potentiellt allvarliga konsekvenser. Personer med svår psoriasis har till exempel oftare högt blodtryck, diabetes, övervikt och höga blodfetter, vilket ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar. Två till fyra procent av den västerländska befolkningen har psoriasis. Psoriasis är lika vanligt hos kvinnor som hos män. Svår psoriasis är dock vanligare hos män, vilket kan förklara att vårdkonsumtionen är ojämn [5, 6].

Behandlingsriktlinjer

Nedanstående baseras på behandlingsrekommendationer från Socialstyrelsen [5], Läkemedelsverket [6] samt Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV) [7].

Vid mild psoriasis rekommenderas i första hand topikal behandling och vid måttlig psoriasis kan tillägg av smalbands-UVB provas. Vid måttlig psoriasis *kan* systemisk behandling övervägas hos vuxna och barn. Vid svår psoriasis *ska* systemisk behandling övervägas hos vuxna och barn. Systemisk behandling kan delas in i konventionell behandling, baserat på syntetiska preparat som de äldre läkemedlen metotrexat, acitretin, ciklosporin och de nyare, apremilast och dimetylfumarat samt biologisk behandling. Biologiska läkemedel rekommenderas för behandling vid måttlig till svår plackpsoriasis som inte svarat på konventionell systembehandling eller där sådan behandling är olämplig. [6]

TNF-hämmare är förstahandsalternativ vid biologisk behandling av psoriasis. IL-hämmare utgör effektiva alternativ när behandling med TNF-hämmare ej fungerar eller är olämplig. Idag finns det fyra TNF-hämmare godkända för behandling av psoriasis: adalimumab, etanercept, infliximab och certolizumabpegol. Vid stabil kronisk plackpsoriasis används ofta adalimumab eller etanercept med ett enklare administrationssätt där patienten själv sköter behandlingen. Adalimumab eller infliximab väljs ofta i klinisk praxis vid utbredd psoriasis. I de enstaka fall då patienten önskar intermittent behandling kan i första hand etanercept övervägas. Adalimumab (från 4 års ålder), etanercept (från 6 års ålder) och ustekinumab (från 12 års ålder) är godkända för behandling av plackpsoriasis hos barn som inte svarar på konventionell systemisk behandling. [6]

I linje med Läkemedelsverket anger Socialstyrelsen att etanercept och adalimumab båda är alternativ som bör erbjudas av sjukvården. Adalimumab har enligt klinisk erfarenhet större effekt på sjukdomsaktiviteten än etanercept. Sjukvården bör också erbjuda certolizumabpegol, vilket kan vara ett alternativ för personer som vill bli gravida, är gravida eller ammar eftersom läkemedlet med största sannolikhet inte passerar moderkakan eller går över i bröstmjölk, till skillnad från övriga TNF-hämmare. [5]

Även SSDV:s riktlinje beskriver adalimumab alternativt etanercept som förstahandsval när man planerar att starta behandling med ett biologiskt läkemedel. Riktlinjen rekommenderar inte det ena läkemedlet före det andra men anger att etanercept har effekt på både hud och leder, adalimumab har god effekt, och certolizumab har mycket god effekt. [7]

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS) är en kronisk inflammatorisk sjukdom som drabbar hud innehållande apokrina körtlar. Inflammationen yttrar sig som ömmande knölar, sår eller bölder i områden där det finns svettkörtlar, till exempel i armhålor, ljumskar och andra områden där hud ligger mot hud. Knölarerna kan ta mycket lång tid att läka och uppträder ofta på samma ställen om igen, och med tiden kan det uppstå ärr och fistelgångar. Vissa har endast milda symtom, medan andra har svåra, besvärande och smärtsamma symtom som

kan vara socialt handikappande och ge påtagligt sänkt livskvalitet. HS drabbar mellan 1-4 procent av befolkningen och är vanligare hos kvinnor än män (3:1). Män har oftare en svårare form och besvär högt upp i åldern. Debutålder är vanligen runt 20 år. Cirka 30 procent av patienterna med HS har någon i familjen med samma åkomma. Rökning och övervikt är riskfaktorer för utvecklande av sjukdomen och korrelerar även till sjukdomens svårighetsgrad [8, 9].

Behandlingsrekommendationer

Nationella behandlingsrekommendationer saknas för Hidradenitis suppurativa. Sammanställningen nedan baseras på regionala behandlingsråd samt europeiska riktlinjer [9-11]

Behandlingen styrs av sjukdomens svårighetsgrad. Ofta behövs både livsstilsförändringar och läkemedelsbehandling, såväl utvärtes som systemisk, och även kirurgi tillämpas. Lindrig HS kan behandlas topiskt med azelainsyra i monoterapi eller i kombination med klindamycin. Lokal injektion av triamcinolon kan ges i akuta bölder och inflammerade knölar (noduli).

Systemisk behandling tillkommer vid svårare sjukdom då tetracyklin kan ges som en kur i 2-3 månader, alternativt en kombination av klindamycin och rifampicin. Biologiska läkemedel blir aktuellt vid svår sjukdom och otillräckligt svar på annan behandling. Adalimumab är den enda TNF-hämmare som har indikationen HS men även infliximab används.

Inflammatoriska tarmsjukdomar

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett samlingsnamn för flera inflammatoriska immunologiska sjukdomar i tarmen. De vanligaste är Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). IBD har stor påverkan på det dagliga livet och många patienter har nedsatt livskvalitet.

Incidensen har gradvis ökat under de senaste decennierna. Cirka 0,8 procent av befolkningen i Sverige har IBD. Årligen drabbas nu cirka 10 personer av CD och 20 personer av UC per 100 000 invånare i Sverige. De flesta som får UC insjuknar mellan 20 och 40 års ålder. CD har en något tidigare debutålder och insjuknandet sker oftast mellan 15 och 40 års ålder.

Sjukdomarna förlöper oftast skovvis, men har ibland ett kontinuerligt aktivt förlopp. Vid CD kan inflammationen förekomma i hela mag-tarmkanalen. Symtomen kan vara mer diffusa än vid UC. Diarré är vanligen ett framträdande symptom, ibland med blod och slem. Även malnutrition, viktnedgång och buksmärta är vanligt. UC drabbar endast kolon och rektum. Typiska symptom är diarré med blod och slem, ibland med buksmärta vid tarmtömning. Vid ett svårt skov får patienten förutom frekventa, blodiga diarréer även tecken på systempåverkan med till exempel feber, takykardi och lågt blodtryck [12].

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras på Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer [12].

Det övergripande behandlingsmålet är att patienten är fri från symptom och inflammation. Oftast behövs en inledande intensiv behandling (induktionsbehandling) för att patienten ska bli symptomfri. Den fortsatta underhållsbehandlingen siktar mot läkning av inflammation i tarmslemhinnan för att minimera risken för kroniska tarmskador och bibehålla patienten symptomfri. Val av läkemedelsbehandling individanpassas utifrån diagnos, sjukdomslokalisering, svårighetsgrad, samsjuklighet, tidigare behandlingssvar, annan samtidig behandling samt patientens ålder och förutsättningar. För att uppnå behandlingsmålet kan olika läkemedelsgrupper behöva kombineras.

Crohns sjukdom

Vid induktionsbehandling av CD rekommenderas främst kortikosteroider och/eller TNF-hämmare. Vid underhållsbehandling av CD rekommenderas främst tiopuriner och/eller TNF-hämmare. Vedolizumab och ustekinumab ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt av, intolerans mot eller kontraindikationer för TNF-hämmare, tiopurin eller metotrexat.

TNF-hämmarna adalimumab och infliximab rekommenderas för behandling av måttlig till svår CD. Tidig debut av sjukdom, kortikosteroidbehov vid insjuknandet, extensiv sjukdom (> 100 cm tarmengagemang), perianala manifestationer, utbredda och djupa ulcerationer i slemhinnan, rektumengagemang, rökning samt hög recidivbenägenhet är riskfaktorer för aggressiv CD och då rekommenderas insättande av TNF-hämmare (infliximab eller adalimumab) tidigt i sjukdomsförloppet [12].

Ulcerös kolit

Vid induktionsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, kortikosteroider och/eller TNF-hämmare men även vedolizumab kan övervägas i vissa fall. Vid underhållsbehandling av UC rekommenderas främst 5-ASA, tiopuriner eller TNF-hämmare (ofta i kombination), men även vedolizumab kan övervägas. Ustekinumab och tofacitinib ska primärt övervägas vid otillräcklig behandlingseffekt, intolerans eller kontraindikationer för TNF-hämmare eller tiopuriner.

TNF-hämmaren infliximab rekommenderas vid måttlig och svår UC, men kan även övervägas som första induktionsbehandling vid mild sjukdom om 5-ASA och/ eller tiopurinbehandling har otillräcklig effekt. Infliximab rekommenderas också vid slutenvårdskrävande steroidrefraktärt svårt skov för att undvika kolektomi (så kallad rescuebehandling).

Adalimumab är godkänt för behandling av måttlig till svår aktiv UC och som underhållsbehandling vid otillräcklig effekt, intolerans eller kontraindikation för behandling med kortikosteroid eller tiopuriner.

Kombinationsbehandling med TNF-hämmare (framför allt infliximab) och tiopurin ger på sikt en bättre behandlingseffekt samt mindre risk för antikroppsbildning mot TNF-hämmare än monoterapi med TNF-hämmare. Behandlingsvalet bör vägas mot risken för biverkningar hos den enskilda individen.

Golimumab rekommenderas om patienten tidigare har haft god effekt av TNF-hämmare men utvecklade antikroppar mot infliximab och adalimumab [12].

Barn och ungdomar

Avseende inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar har Svenska föreningen för Pediatrik Gastroenterologi, Hepatologi och Nutrition tagit fram ett vårdprogram (REF). Två TNF-hämmare används för behandling av IBD hos barn i Sverige: infliximab och adalimumab. Båda dessa är godkända för barn från 6 års ålder. I vårdprogrammet görs bedömningen att trots avsaknad av jämförande studier torde båda läkemedlen vara att betrakta som likvärdiga i behandlingseffekt.

Uveit

Uveit innebär inflammation i ögats druvhinna, som består av regnbågshinna (iris), strålkropp och åderhinna. Uveiter indelas beroende på anatomisk lokalisering och utgör olika typer av inflammation i ögat där allvarlighetsgraden varierar. Främre uveit, iridocyklit, är ofta lindrig och brukar svara bra på lokal behandling, medan bakre uveit är en allvarligare diagnos med större risk för permanent synnedsättning. Exempel på etiologi är infektioner samt reumatologiska, neurologiska och lungmedicinska sjukdomar. Uveit förekommer oftast i åldern 20–50 år men kan drabba alla åldersgrupper och engagera det ena eller båda ögonen. Incidensen i världen varierar mellan 17 och 52/100 000 invånare/år. Demografi är av intresse vid utredningen, eftersom ålder, livsstilsfaktorer, ärftlighet, ursprung och omgivande miljö påverkar vilken typ av uveit patienten kan drabbas av. Hos barn med kronisk främre uveit är juvenil idiopatisk artrit en vanlig diagnos. [13]

Behandlingsrekommendationer

Nedanstående baseras huvudsakligen på behandlingsrekommendationer från SRF [14] och Svensk barnreumatologisk förening [15].

Vid uveit som orsakas av systemsjukdom krävs specialistövergränsande samarbete för att ge patienten den bästa behandlingen. Inledningsvis ges glukokortikoider. Val av administrationsätt styrs av typ av uveit och allvarlighetsgrad [13]. Kortison kan administreras lokalt i form av ögondroppar, perioculär injektion, intraoculär injektion eller i tablettform. Om indikation finns för fortsatt behandling med immunomodulerande läkemedel ser rekommendationerna olika ut även här beroende på typ av uveit:

Vid främre uveit (irit) startar man med azatioprin, vid bristande effekt eller biverkningar, byte till metotrexat, alternativt mykofenolsyra. Om otillräcklig effekt eller samtidig aktiv AS eller IBD kan TNF-hämmare vara av värde. Flera observationella studier talar för sämre effekt av etanercept, jämfört med monoklonala TNF-hämmare. [14]

Vid spondylartrit är irit den vanligaste formen av uveit. Observationsstudier ger stöd för att behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp och även certolizumab pegol har en skyddande effekt mot irit vid AS. Vid svårbehandlad eller frekvent recidiverande iritproblematik bör därför behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp eller certolizumab pegol i första hand ges när bDMARD-terapi är motiverad. [14]

Vid bakre uveit och panuveit ges i första hand azatioprin eller ciklosporin, och vid otillräcklig effekt en kombination av dessa. Om otillräcklig effekt eller biverkningar av azatioprin kan mykofenolsyra användas, alternativt TNF-hämmare. Därefter blir nästa steg att skifta till TNF-hämmare kombinerat med metotrexat. I sista hand kan andra läkemedel övervägas som cyklofosamid, takrolimus, INF-alfa och tocilizumab. Adalimumab är lämplig som första hands TNF-hämmare eftersom indikation finns för uveit, men av erfarenhet fungerar andra monoklonala TNF-hämmare också bra. Etanercept är troligen utan effekt på bakre uveit. Rapporter finns om ökad förekomst av sklerit och främre uveit i samband med användning av etanercept d.v.s. paradoxal effekt på mottagliga individer. Etanercept användes därför ej. TNF-hämmare kombineras ofta med azatioprin eller metotrexat både för att få bättre effekt men också för att minska antikropps bildning mot TNF-hämmaren. [14]

För barn med JIA-associerad uveit tillämpas följande rekommendationer från Svensk barnreumatologisk förening [15]: Kortisonögondroppar (dexametason) utgör första steget i behandlingen. Om den behandlingen inte räcker eller är oacceptabelt frekvent för att uppnå kontroll av inflammationen kan systemisk behandling behövas. Då är metotrexat den första DMARD som rekommenderas som tilläggsbehandling. Erfarenhetsmässigt är subkutant metotrexat mer effektivt jämfört med peroralt, precis som vid behandling av ledinflammation.

Vid otillräcklig effekt eller biverkningsproblematik pga metotrexat är det indicerat att lägga till behandling med TNF-hämmare. Adalimumab är det enda biologiska läkemedel som har indikation för behandling av icke-infektiös kronisk främre uveit från 2 års ålder men det finns stor erfarenhet av behandling med infliximab. Både infliximab och adalimumab har i fallserier visats vara effektiva för att kunna genomföra minskning eller utsättning av annan behandling och för att undvika återfall under behandlingen. Byte av TNF-hämmare kan vara effektivt när den första TNF-hämmaren har varit ineffektiv. Etanercept är inte indicerat för behandling av uveit och vid debut av uveit under behandling med etanercept bör man byta till annan TNF-hämmare. Golimumab har i fallrapporter visat sig vara effektiv även vid terapivikt med annan TNF-hämmare. I tredje hand, om inte adalimumab eller infliximab fungerar, förespråkas tocilizumab eller abatacept för att nyttja en annan verkningsmekanism. [15]

Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar", 2021. <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/rorelseorganens-sjukdomar/>."
- [2] "Svensk Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit", 2021. Available: <https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/>."
- [3] "Svensk Barnreumatologisk Förening, "Farmakologisk behandling av juvenil idiopatisk artrit", 2021. <https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2021/06/Farm-beh-JIA-2021-06-09.pdf>."
- [4] "Svensk Reumatologisk Förening, "Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit", 2021. Available: <https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/>."
- [5] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis", 2019. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2019-3-11.pdf>."
- [6] "Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av psoriasis och psoriasisartrit – behandlingsrekommendation", 2019. <https://www.lakemedelsverket.se/48da72/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-lakemedel-psoriasis-och-psoriasisartrit.pdf>."
- [7] "Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, "Behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis", 2021. <https://www.ssdv.se/images/SSDVs%20behandlingsrekommendationer%20of%CC%88r%20systembehandling%20av%20psoriasis-april%202021.pdf>."
- [8] "HISREG, Nordiskt kvalitetregister för hidradenitis suppurativa. (2021, 2021-11-10) . <https://unn.no/fag-og-forskning/medisinske-kvalitetsregistre/hisreg-register-for-hidradenitis-suppurativa>." (accessed).
- [9] ""Region skånes riktlinjer för primärvården: Hidradenitis suppurativa", 2019. <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/hud-och-kon/ako/hidradenitis-suppurativa/>."
- [10] W. Gulliver, C. C. Zouboulis, E. Prens, G. B. Jemec, and T. Tzellos, "Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa," *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 17, no. 3, pp. 343-351, Sep 2016, doi: 10.1007/s11154-016-9328-5.
- [11] "Region stockholm, "Vårdprogram Hidradenitis suppurativa", 2017. <https://viss.nu/kunskapsstod/varprogram/hidradenitis-suppurativa>." (accessed).
- [12] "Läkemedelsverket, "Läkemedel vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) - behandlingsrekommendation", 2021. <https://www.lakemedelsverket.se/4a7f59/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-lakemedelsbehandling-vid-inflammatorisk-tarmsjukdom.pdf>."
- [13] "Bourghardt Peebo B, Mirabelli P, "Uveit kan vara tecken på allvarlig systemsjukdom". *Läkartidningen*, 2016,113:D4DY."
- [14] "Svensk Reumatologisk Förening, "Råd och riktlinjer vid inflammatorisk ögonsjukdomar", 2020. <https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/rad-och-information/>."
- [15] "Svensk Barnreumatologisk Förening, "Behandlingsrekommendation vid uveit", 2018. "https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2018/11/Behandlingsrekommendationer-uveit-18-10-30.pdf"

Bilaga 3 - Kostnadsberäkningar

TLV:s kostnadsberäkningar utgår från rekommenderad dos enligt produktresumén för respektive indikation samt aktuella listpriser (AUP) för den mest kostnadseffektiva förpackningen, det vill säga den med lägst enhetskostnad. Kostnaderna visas här både odiskonterade och diskonterade med tre procent årligen.

Dosering per indikation

I tabell 1 nedan listas samtliga indikationer och de rekommenderade start- och underhållsdoser som TLV utgått ifrån i beräkningarna. Barnindikationerna polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inte inkluderade i beräkningarna. För varje indikation redovisas enbart de substanser som är godkända för indikationen.

Tabell 1 Rekommenderad dosering enligt produktresumén för respektive indikation och substans

Indikation/er	Substans	Startdos	Underhållsdos
Reumatoid artrit (RA), axial spondylartrit (AS) och psoriasisartrit (PA)	Adalimumab	-	40 mg varannan vecka
	Etanercept	-	25 mg två ggr/vecka eller 50 mg en ggr/vecka
	Golimumab	-	50 mg en gång per månad
	Certolizumabpegol	400 mg vecka 0, 2 och 4	200 mg varannan vecka
Psoriasis	Adalimumab	80 mg en gång en vecka	40 mg varannan vecka
	Etanercept	-	25 mg två ggr/vecka eller 50 mg en ggr/vecka
	Certolizumabpegol	400 mg vecka 0, 2 och 4	200 mg varannan vecka
Ulcerös kolit	Adalimumab	6 injektioner av 40 mg (240 mg). 160 mg vecka 0, 80 mg vecka 2	40 mg varannan vecka
	Golimumab	200 mg vecka 0, 100 mg vecka 1	50 mg eller 100 mg en gång var fjärde vecka beroende på kroppsvikt
Crohns sjukdom	Adalimumab	80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2	40 mg varannan vecka
Uveit	Adalimumab	80 mg en gång en vecka	40 mg varannan vecka
Hidradenitis suppurativa (HS)	Adalimumab	160 mg dag 1, följt av 80 mg två veckor senare på dag 15	Två veckor senare (dag 29) 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka

Resultat

Resultatet av TLV:s kostnadsberäkningar visas i tabell 2 nedan som den genomsnittliga behandlingkostnaden för de tre första behandlingsåren, inklusive start- och underhållsdos, för respektive indikation uppdelat per produkt.

Tabell 2 Behandlingskostnad per indikation och produkt

Indikation/er	Läkemedel (förpackningsstorlek)	Genomsnittlig årskostnad, ej diskonterad	Genomsnittlig årskostnad, diskonterad (3%)
Reumatoid artrit (RA), axial spondylartrit (AS) och psoriasisartrit (PA)	Hyrimoz (6 st)	16 958 kr	16 469 kr
	Idacio (6 st)	16 958 kr	16 469 kr
	Imraldi (6 st)	21 697 kr	21 071 kr
	Amgevita (6 st)	24 480 kr	23 774 kr
	Erelzi (12 st)	25 657 kr	24 917 kr
	Benepali (12 st)	30 005 kr	29 139 kr
	Hulio (6 st)	55 077 kr	53 489 kr
	Humira (6 st)	79 004 kr	76 725 kr
	Enbrel (4 st)	99 089 kr	96 230 kr

	Simponi (1 st)	124 597 kr	121 003 kr
	Cimzia (2 st)	125 145 kr	121 669 kr
Psoriasis	Hyrimoz (6 st)	17 283 kr	16 794 kr
	Idacio (6 st)	17 283 kr	16 794 kr
	Imraldi (6 st)	22 113 kr	21 487 kr
	Amgevita (6 st)	24 950 kr	24 244 kr
	Erelzi (12 st)	25 657 kr	24 917 kr
	Benepali (12 st)	30 005 kr	29 139 kr
	Hulio (6 st)	56 133 kr	54 544 kr
	Humira (6 st)	80 518 kr	78 239 kr
	Enbrel (4 st)	99 089 kr	96 230 kr
	Cimzia (2 st)	125 145 kr	121 669 kr
	Ulcerös kolit	Hyrimoz (6 st)	17 824 kr
Idacio (6 st)		17 824 kr	17 335 kr
Imraldi (6 st)		22 806 kr	22 108 kr
Amgevita (6 st)		25 732 kr	25 026 kr
Hulio (6 st)		57 892 kr	56 304 kr
Humira (6 st)		83 041 kr	80 763 kr
Simponi (1 st)		140 632 kr	136 726 kr
Crohns sjukdom	Hyrimoz (6 st)	17 174 kr	16 685 kr
	Idacio (6 st)	17 174 kr	16 685 kr
	Imraldi (6 st)	21 974 kr	21 349 kr
	Amgevita (6 st)	24 793 kr	24 087 kr
	Hulio (6 st)	55 781 kr	54 192 kr
	Humira (6 st)	80 013 kr	77 734 kr
Uveit	Hyrimoz (6 st)	17 283 kr	16 794 kr
	Idacio (6 st)	17 283 kr	16 794 kr
	Imraldi (6 st)	22 113 kr	21 487 kr
	Amgevita (6 st)	24 950 kr	24 244 kr
	Hulio (6 st)	56 133 kr	54 544 kr
	Humira (6 st)	80 518 kr	78 239 kr
Hidradenitis suppurativa (HS)	Hyrimoz (6 st)	34 349 kr	33 370 kr
	Idacio (6 st)	34 349 kr	33 370 kr
	Imraldi (6 st)	43 949 kr	42 697 kr
	Amgevita (6 st)	49 587 kr	48 174 kr
	Hulio (6 st)	111 562 kr	108 385 kr
	Humira (6 st)	160 026 kr	155 469 kr

Bilaga 4 - Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning

Fetmarkerade varunummer indikerar vilka förpackningar som inkluderats i beräkningarna av behandlingskostnader. För de produkter som har olika förpackningsform till samma pris per dos är samtliga fetmarkerade, däremot används kostnaden per förpackning bara en gång i beräkningarna.

Tabell 1 Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Amgevita	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	169691	4 134,42	4 263,36
Amgevita	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	6 st	487063	5 474,39	5 630,13
Amgevita	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	038980	5 474,39	5 630,13
Amgevita	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	472938	4 134,42	4 263,36
Amgevita	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	20 mg	1 st	493438	1 033,61	1 100,53
Benepali	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	12 st	189459	6 720,00	6 900,65
Benepali	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	4 st	599557	4 165,00	4 294,55
Benepali	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	12 st	394443	6 720,00	6 900,65
Benepali	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	4 st	371830	4 165,00	4 294,55
Benepali	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	25 mg	4 st	452483	2 062,50	2 150,00
Cimzia	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	200 mg	2 st	060812	9 013,14	9 239,65
Cimzia	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	200 mg	2 st	066304	9 013,14	9 239,65
Cimzia	Injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser	200 mg	2 st	552479	9 013,14	9 239,65
Enbrel	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	25 mg	4 st	566661	3 701,14	3 821,41
Enbrel	Pulver till injektionsvätska, lösning	25 mg	4 st	566521	3 701,14	3 821,41
Enbrel	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	25 mg	4 st	047042	3 701,14	3 821,41
Enbrel	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	4 st	047560	7 401,98	7 596,27
Enbrel	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	4 st	065778	7 401,98	7 596,27
Enbrel	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	10 mg	4 st	487692	1 480,46	1 556,32
Erelzi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	25 mg	4 st	442333	2 083,00	2 170,91
Erelzi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	4 st	598281	4 165,00	4 294,55
Erelzi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	4 st	149166	4 165,00	4 294,55
Erelzi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	12 st	096150	5 739,61	5 900,65

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Erelzi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	12 st	585085	5 739,61	5 900,65
Hulio	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	502467	12 373,20	12 666,91
Hulio	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	399119	4 124,40	4 253,14
Hulio	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	1 st	145866	2 061,20	2 148,67
Hulio	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	479515	4 124,40	4 253,14
Hulio	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	6 st	590126	12 373,20	12 666,91
Hulio	Injektionsvätska, lösning i injektionsflaska	40 mg /0,8 ml	2 st	096122	4 124,40	4 253,14
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	80 mg	1 st	146899	5 918,00	6 082,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	20 mg	2 st	434559	2 943,00	3 048,11
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	80 mg	1 st	516783	5 918,00	6 082,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	6 st	393766	17 818,00	18 220,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	1 st	013583	2 943,00	3 048,11
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	013544	5 918,00	6 082,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i injektionsflaska	40 mg /0,8 ml	2 st	034685	5 918,00	6 082,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	551133	17 818,00	18 220,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	072770	5 918,00	6 082,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg /0,4 ml	2 st	517641	5 902,00	6 066,29
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg /0,4 ml	6 st	196693	17 768,00	18 169,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg /0,4 ml	6 st	055337	17 768,00	18 169,61
Humira	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg /0,4 ml	2 st	477362	5 902,00	6 066,29
Hyrimoz	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	542236	3 778,19	3 900,00
Hyrimoz	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	371157	3 539,00	3 656,03
Hyrimoz	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	6 st	453511	3 778,19	3 900,00
Hyrimoz	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	592241	3 539,00	3 656,03
Idacio	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	110046	3 778,19	3 900,00
Idacio	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	571259	1 229,17	1 300,00

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Idacio	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	436624	3 778,19	3 900,00
Idacio	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	579764	1 229,17	1 300,00
Imraldi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	2 st	506218	3 589,95	3 708,00
Imraldi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	40 mg	6 st	406054	4 846,81	4 990,00
Imraldi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	6 st	108382	4 846,81	4 990,00
Imraldi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	40 mg	2 st	390451	3 589,95	3 708,00
Simponi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	50 mg	1 st	059364	10 134,17	10 383,10
Simponi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	50 mg	1 st	059353	10 134,17	10 383,10
Simponi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	100 mg	1 st	587522	10 134,17	10 383,10
Simponi	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	100 mg	1 st	518270	10 134,17	10 383,10
Simponi	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	45 mg /0,45 ml	1 st	416533	10 134,17	10 383,10