

Underlag för beslut om subvention - Omprövning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Faktor VIII-koncentrat

*som ingår i läkemedelsförmånerna och som har
sidoöverenskommelser med regionerna som löper ut 31 maj 2020*

Utvärderad indikation

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

Diarienummer: 123/2020

Datum för nämndmöte: 2020-05-14

Punkt enligt föredragningslista: 11

OMPRÖVNING AV FAKTOR VIII-KONCENTRAT

<i>Produkter som omfattas av omprövningen</i>		
	Varumärke (substans)	Företag
Rekombinanta	Advate (oktokog alfa)	Shire Sweden AB
	Adynovi (rurioktokog alfa pegol)	Shire Sweden AB
	Afstyla (lonoktokog alfa)	CSL Behring AB
	Elocta (emoroktokog alfa)	Swedish Orphan Biovitrum AB
	Jivi (damoktokog alfa pegol)	Bayer AB
	Kovaltry (oktokog alfa)	Bayer AB
	NovoEight (turoktokog alfa)	Novo Nordisk Scandinavia AB
	Nuwiq (simoktokog alfa)	Octapharma Nordic AB
	ReFacto AF (moroktokog alfa)	Pfizer Innovations AB
Plasmaderiverade	Octanate (antihemofilifaktor)	Octapharma AB
	Octanate LV (antihemofilifaktor)	Octapharma AB
ATC-kod	B02BD02	
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	
Typ av ärende	Omprövning (initiativärende)	
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>		
Sjukdom och användningsområde	Hemofili A	
Sjukdomens svårighetsgrad	Hemofili A är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. Obehandlad sjukdom ger kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet. För behandlad och kontrollerad sjukdom är svårighetsgraden medelhög.	
Relevant jämförelsealternativ	Övriga faktor VIII-koncentrat	
Antal patienter	441 patienter behandlades med faktor VIII-koncentrat under år 2019 i Sverige	
Nuvarande subventionsstatus	Generell subvention	
<i>Beskrivning av marknaden</i>		
Läkemedlens omsättning per år	576 miljoner kronor (AUP) 2019	

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2020-05-07

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Nathalie Eckard och Linnea Oldsberg (hälsoekonomer), Anders Viberg och Oskar Johansson (analytiker) och Elin Borg (jurist).

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

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

Diarienummer: 123/2020 (paraplyärende) och 157/2020, 159/2020, 160/2020, 162/2020, 163/2020, 164/2020, 165/2020, 166/2020, 167/2020, 168/2020 och 169/2020 (underärenden)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Hemofili (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar, vilka kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada.
- Obehandlad sjukdom leder till bestående ledskador, risk för allvarliga tillstånd som hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. Obehandlad sjukdom bedöms därför ha en mycket hög svårighetsgrad. För patienter med väl fungerande behandling och kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög.
- Det finns idag tolv faktor VIII-koncentrat som ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention, varav nio är rekombinant framställda och tre är plasmaderiverade.
- De elva faktor VIII-koncentrat som ingår i denna omprövning har sidoöverenskommelser med regionerna vilka löper ut 31 maj 2020.
- TLV bedömer att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt samt att doseringen är individuell oavsett vilket koncentrat som används. Med anledning av detta gör TLV bedömningen att relevanta jämförelsealternativ, till varje enskilt faktor VIII-koncentrat, är övriga faktor VIII-koncentrat.
- I omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) som avslutades år 2018 framgår av TLV:s beslut att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor. Dessa koncentrat kunde därför kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Ett faktor VIII-koncentrat, Immunate, bedömdes uppfylla kriterierna 15 § förmånslagen till fastställt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterar nu TLV att sidoöverenskommelserna som träffades mellan landstingen (nu regionerna) och företagen avseende dessa innebär att kostnaden för användning av koncentraterna inom läkemedelsförmånerna var lägre eller i nivå med fastställt pris (AUP) för Immunate.
- För att beräkna den maximala kostnaden för användning (som bedöms vara rimlig) för samtliga faktor VIII-koncentrat i nuvarande omprövning används fastställt pris (AUP) för Immunate som utgångspunkt för den hälsoekonomiska bedömningen. Denna kostnad motsvarar ett pris per internationell enhet, IE, på 3,82 kronor baserat på ett genomsnitt av samtliga förpackningsstorlekar som ingår i läkemedelsförmånerna.
- TLV bedömer att kostnaden för användning är rimlig för de faktor VIII-koncentrat som har en läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år, som understiger cirka 1 301 000 kronor, vid profylaktisk behandling, med eller utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse. Dessa produkter föreslås kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.
- Regionerna och företagen har under våren förhandlat fram nya sidoöverenskommelser för alla produkter vilket resulterar i att kostnaden för användning, jämfört med kostnaden till fastställt AUP, minskar. Underlag för sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i omprövningen.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag	2
2.1	Hemofili A.....	2
2.2	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad	1
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi	6
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	7
3.2	Samlad bedömning.....	8
	Regler och praxis	10
3.3	Den etiska plattformen.....	10
3.4	Författningstext m.m.....	10
3.5	Praxis.....	10
4	Referenser	12
	Bilagor	13
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	13
	Bilagor faktor VIII-koncentraterna	

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet¹. Det framgår av 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV på eget initiativ får besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna. TLV har således rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

TLV slutförde år 2018 en omprövning av de faktor VIII-koncentrat som vid tidpunkten ingick i läkemedelsförmånerna (dnr 918/2017). Trepartsöverläggningar ägde rum mellan TLV, regionerna och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Inom ramen för dessa överläggningar tecknade regionerna och företagen sidoöverenskommelser för elva av dessa produkter, vilket resulterade i att kostnaden för användning av dessa läkemedel minskade.

Under våren 2019 ansökte ett företag till TLV om att ytterligare ett faktorkoncentrat, Jivi, skulle ingå i förmånerna. TLV, företaget och regionerna inledde trepartsöverläggningar. Trepartsöverläggningarna resulterade i en sidoöverenskommelse avseende Jivi. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömdes kostnaden för användning av Jivi vara rimlig.

De sidoöverenskommelser som företagen och regionerna tecknat (för Advate, Adynovi, Afstyla, Elocta, Kogenate², Kovaltry, NovoEight, Nuwiq, Octanate, Octanate LV och ReFacto AF i omprövningen år 2018 och för Jivi under våren 2019) löper ut den 31 maj 2020.

Syftet med omprövningen är därför att säkerställa att kostnaden för användningen av faktor VIII-koncentrat är rimlig även efter den 31 maj 2020 och att de fortsätter att uppfylla 15 § i förmånslagen. Vidare har TLV sett över användningen av faktor VIII-koncentrat i klinisk praxis i syfte att utvärdera de antaganden som låg till grund för bedömningen i tidigare utredningar.

¹ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

² Kogenate Bayer utträdde ur förmånerna den 1 december 2019, sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget upphörde i samband med detta.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hemofili A

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)[1].

Blödarsjuka av typen hemofili A, är en sjukdom där blodlevringsförmågan (förmågan att bilda koagulationsfaktor VIII) saknas eller är nedsatt. Faktor VIII har till uppgift att möjliggöra koagelbildning, det vill säga att blodet leveras, och därigenom stoppa en blödning. Sjukdomen drabbar nästan bara män. Kvinnliga anlagsbärare kan ha symtom men oftast lindriga. Drygt hälften av patienterna ärver sjukdomen. Hos övriga, cirka 40 procent, har nymutation (ny förändring i arvsmassan) inträffat. Idag kan blödarsjuka behandlas genom att man tillför de saknade koagulationsfaktorerna. Överlevnaden har ökat från 15–20 år (under 1950-talet) till i det närmaste normal livslängd.

Symtomen varierar med sjukdomsgrad, men personer med hemofili blöder generellt sett längre på grund av svårigheten att bilda koagel. Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler, men spontana livshotande blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga blödning i hjärnan. Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer och tandbehandlingar.

Hemofili A delas in i mild, medelsvår och svår form av sjukdomen. De olika formerna definieras utifrån hur hög halt av faktor VIII patienten naturligt har i blodet. Vid svår hemofili ligger halten av faktor VIII under en procent. Utöver indelningen i mild, medelsvår och svår sjukdom skiljer sig patienterna även utifrån blödningsbenägenhet. Hos patienter som har en medelsvår eller svår form av sjukdomen uppstår den första blödningen i regel tidigt, från fem månader upp till två års ålder, när barnet börjar bli rörligt. De som har en mild form av hemofili kan leva länge utan att sjukdomen upptäcks. Diagnos sker då ofta i samband med en större olycka eller operation, då patientens blödning är mycket svår att stilla. Hos obehandlade patienter med medelsvår och svår sjukdom uppstår blödningar ofta i stora leder, för vissa patienter kan detta inträffa flera gånger i månaden. Uppstår blödningar två till tre gånger i samma led kan det ge förstörda ledytor, nedsatt funktion och livslångt handikapp.

År 2019 behandlades 441 patienter med faktor VIII-koncentrat i Sverige enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel.

2.1.1 Indikation

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

2.1.2 Verkningsmekanism

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

2.1.3 Dosering/administrering

Dos och dosintervall av substitutionsbehandlingen beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, samt på patientens kliniska tillstånd. Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili typ A. I Tabell 1 nedan redovisas dosering vid profylaktisk behandling samt övrig information från respektive produktresumé.

Tabell 1 Läkemedel inom ATC-gruppen B02BD02 koagulationsfaktor VIII, företag, indikation enligt produktresumé, terapeutisk klass samt förebyggande dosering (IE=internationell enhet)

Produkt (aktiv substans)	Företag	Indikation enligt produktresumé (år för marknads godkännande)	Terapeutisk klass	Dosering vid förebyggande behandling
Advate (oktokog alfa)	Shire Sweden AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Advate är indicerat till samtliga åldersgrupper. (2004)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Adynovi (rurioktokog alfa pegol)	Shire Sweden AB	Behandling av och profylax mot blödning hos patienter som är 12 år eller äldre med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). (2018)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	40-50 IE per kg kroppsvikt två gånger i veckan med 3-4 dagars intervall.
Afstyla (lonoktokog alfa)	CSL Behring AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Afstyla kan användas av alla åldersgrupper. (2017)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-50 IE per kg kroppsvikt 2-3 gånger i veckan.
Elocta (efmoroktokog alfa)	Swedish Orphan Biovitrum AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Elocta kan användas till alla åldersgrupper. (2016)	Rekombinant fusionsprotein	50 IE per kg kroppsvikt var 3:e till var 5:e dag. Dosen kan justeras i intervallet 25-65 IE per kg kroppsvikt baserat på patientens svar.
Immunate (antihemofilifaktor)	Shire Sweden AB	Profylax och behandling av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Denna produkt kan användas vid behandling av förvärvad faktor VIII-brist. (1993)	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar
Jivi (damoktokog alfa pegol)	Bayer AB	Behandling och profylax av blödning hos tidigare behandlade patienter \geq 12 år med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	45-60 IE per kg kroppsvikt var 5:e dag. Baserat på patientens kliniska egenskaper kan dosen även vara 60 IE per kg kroppsvikt var 7:e dag eller 30-40 IE per kg kroppsvikt två gånger i veckan
Kovaltry (oktokog alfa)	Bayer AB	Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Kovaltry kan användas till alla åldersgrupper. (2016)	Fullängdsrekombinant human koagulationsfaktor VIII.	Normal dos för ungdomar (\geq 12 år) och vuxna patienter 20-40 IE per kg kroppsvikt 2-3 gånger per vecka.
NovoEight (turoktokog alfa)	Novo Nordisk Scandinavia AB	Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist). NovoEight kan användas till alla åldersgrupper. (2014)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt varannan dag eller 20-50 IE per kg kroppsvikt 3 gånger i veckan. Hos vuxna och ungdomar ($>$ 12 år) kan (40-60 IE/kg var 3:e dag eller två gånger i veckan) vara tillämplig.
Nuwiq (simoktokog alfa)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist). Nuwiq kan användas för alla åldersgrupper. (2015)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
Octanate (antihemofili-faktor)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Preparatet innehåller inte von Willebrandfaktor i	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.

		farmakologiskt effektiva mängder och är därför inte indicerat vid von Willebrands sjukdom. (2005)		
Octanate LV (antihemofili-faktor)	Octapharma Nordic AB	Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Preparatet innehåller inte von Willebrand-faktor i farmakologiskt effektiva mängder och är därför inte indicerat vid von Willebrands sjukdom. (2014)	Plasmaderiverad produkt	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.
ReFacto AF (morktokog alfa)	Pfizer AB	Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist). ReFacto AF kan användas av vuxna och barn i alla åldrar, inklusive nyfödda. ReFacto AF innehåller inte von Willebrand-faktorn och bör därför inte användas av patienter med von Willebrands sjukdom. (1999)	Rekombinant koagulationsfaktor VIII	20-40 IE per kg kroppsvikt i dosintervall på 2-3 dagar.

2.2 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen

Nedanstående är till största delen hämtat från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)[1]

Målet för behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen. Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn. Faktorkoncentrat har tidigare utvunnits ur blodplasma men framställs numera också med genteknologi (rekombinant). Rekombinant framställda faktor VIII-koncentrat för hemofili A dominerar numera användningen, men plasmabaserade faktor VIII-preparat används dock fortfarande, till exempel vid behandling av von Willebrands sjukdom. Effekten och säkerheten hos rekombinanta respektive moderna plasmabaserade preparat anses likvärdig. Alla barn rekommenderas dock behandling med rekombinanta preparat.

Profylaktisk behandling med faktorkoncentrat innebär att barn med sjukdomen i dag i stort sett kan leva som de flesta andra barn och delta i vanliga aktiviteter i förskolan och skolan. Individuellt anpassad behandling, till exempel daglig behandling i lägre dos för den som tränar aktivt, provas ut i samråd med behandlande hemofilicenter. Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen i vuxen ålder men anpassas efter livsstilen och riskerna för blödning.

En allvarlig biverkan till behandling med faktorkoncentrat är att antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII kan utvecklas. Antikropparna kan hämma (inhibera) effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer. Rekombinant framställd faktor VIII leder till utveckling av antikroppar i samma utsträckning som plasmaderiverade produkter. Vid benägenhet att utveckla antikroppar sker detta i regel inom de första 50 behandlingarna och drabbar därför framför allt de yngsta barnen och personer med svår hemofili (cirka 30 procent utvecklar inhibitorer).

En del patienter utvecklar endast antikroppar i låg halt och kan då behandlas med högre doser faktorkoncentrat. Höga nivåer av antikroppar gör att man inte längre får någon blodstillande effekt av det givna koncentratet. Behandlingen går då i stället ut på att stoppa blödningssymtom med hjälp av andra koagulationsfaktorer (så kallade bypassprodukter³).

Behandlingen av patienter som har höga nivåer av antikroppar har som mål att så snart som möjligt framkalla immuntolerans, så att behandlingen med den saknade faktorn åter blir effektiv. Tidig toleransbehandling tycks ge större möjlighet att uppnå lyckade resultat. Det råder enighet i Sverige om att behandling bör ges trots att den är krävande. Vid låga eller måttliga nivåer är resultaten goda. Principen för behandlingen innebär att tillföra höga doser faktor VIII under lång tid, ibland i kombination med immunhämmande (immunosuppressiva) medel, till exempel cytostatika. Hos 70–80 procent av barnen lyckas denna behandling att ta bort eller kraftigt minska mängden antikroppar.

Nordiska behandlingsrekommendationer

Nedanstående är hämtat (och översatt) från Nordic Hemophilia Guidelines (nordiska behandlingsrekommendationer) från år 2015 [2].

³ NovoSeven och Feiba

- Profylaktisk behandling bör initieras vid ettårsåldern innan ledsador uppstår och bör administreras med en dos på 25 internationella enheter, IE, per kilo kroppsvikt en gång per vecka
- Så snart det är möjligt ökas frekvensen till varannan dag
- Rekombinanta produkter ska användas i första hand
- Patienter med medelsvår hemofili som har en faktornivå på en till två procent, bör också sättas in på profylaktisk behandling. Den rekommenderade doseringen är 20–40 IE per kilo kroppsvikt varannan dag.
- Om blödning uppstår under profylaktisk behandling ges samma dos för att behandla en akut blödning.

Behandling vid inhibitorutveckling

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) med en låg titer (halt) kan behandlas med en ökad dos av faktor VIII för att ”mätta” antikropparna, så kallad ITI-behandling (Immune tolerance induction) kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående antikroppar. Målet med behandlingen är att inducera tolerans [2].

Blödningar hos patienter med en hög titer behandlas med så kallade bypass-produkter. Det finns idag två tillgängliga bypass-produkter; Feiba (plasmaderiverat med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, aPCC) och NovoSeven (rekombinant koagulationsfaktor VII, rFVIIa). Tilläggsbehandling med tranexamsyra bör alltid övervägas vid behandling med rFVIIa men även i samband med aPCC för att förbättra den hemostatiska effekten.

2.2.2 Jämförelsealternativ

Det finns tolv faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, nio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade, se Tabell 2 nedan.

Tabell 2 Läkemedel inom förmånerna inom ATC-gruppen B02BD02 koagulationsfaktor VIII

	Varumärke (substans)
Rekombinanta	Afstyla (lonoktokog alfa)
	Adynovi (rurioktokog alfa pegol)
	Advate (oktokog alfa)
	Elocta (emoroktokog alfa)
	Kovaltry (oktokog alfa)
	NovoEight (turktokog alfa)
	Nuwiq (simoktokog alfa)
	ReFacto AF (moroktokog alfa)
	Jivi (damoktokog alfa pegol)
Plasmaderiverade	Immunate (antihemofilifaktor)
	Octanate (antihemofilifaktor)
	Octanate LV (antihemofilifaktor)

TLV har tidigare bedömt att alla faktor VIII-koncentrat har jämförbar effekt att förebygga och behandla blödningar på gruppnivå, utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé.

TLV:s diskussion

I samband med omprövningen av faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017) bedömde TLV att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet. Även om doseringsanvisningarna varierar något, så finns det idag ingen evidens för att

doseringen i svensk klinisk vardag skiljer sig åt mellan olika faktor VIII-koncentrat. Doseringen är individuell, oavsett vilket koncentrat som används. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning än i omprövningen och gör därför bedömningen att relevanta jämförelsealternativ till varje enskilt faktor VIII-koncentrat är övriga faktor VIII-koncentrat.

Kostnaderna efter återbäring för övriga faktor VIII-koncentrat (utom Immunate) är konfidentiella varför TLV använder det faktor VIII-koncentrat, Immunate, med lägst pris (AUP) per genomsnittligt IE som grund för beräkning av en maximal läkemedelskostnad för behandling med faktor VIII-koncentrat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé. Vidare bedömer TLV att doseringen är individuell oavsett vilket koncentrat som används. Med anledning av detta gör TLV bedömningen att relevanta jämförelsealternativ, till varje enskilt faktor VIII-koncentrat, är övriga faktor VIII-koncentrat.

2.2.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Hemofili A kategoriseras i tre olika sjukdomsgrader beroende på faktor VIII-aktiviteten i plasma. Personer med en procent eller mindre av normal nivå av koagulationsfaktor i plasma definieras ha svår hemofili, personer med en till fem procent faktoraktivitet har medelsvår hemofili, och personer med 5–30 procent faktoraktivitet har mild hemofili.

Hos patienter som har en svår form av sjukdomen inträffar den första blödningen i regel tidigt, redan vid 5–6 månaders ålder. Hos de med medelsvår form kommer den första blödningen något senare, ofta runt ett till två års ålder. Blödningarna uppstår spontant eller vid mycket liten inverkan. De som har en mild form av sjukdomen kan leva länge utan att sjukdomen upptäcks. I regel sker upptäckt först i samband med en större olycka eller en operation där den blödning patienten har är mycket svår att stilla.

Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som förekommer främst i leder och muskler, men blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga en blödning i hjärnan. Obehandlade blödningar i leder orsakar svår smärta på grund av ökat tryck i leden och kan på sikt utvecklas till en kronisk ledsjukdom med icke-reversibla skador. Hemofilipatienter i Sverige i dag har tillgång till behandling med faktor VIII-koncentrat och majoriteten av patienterna har en välkontrollerad sjukdom.

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

Patienter med välfungerande behandling och kontrollerad sjukdom har dock en kvarvarande risk för genombrottsblödningar varför patienterna kommer att behöva livslång substitutionsbehandling. För patienter med en kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög. Hemofilipatienter i Sverige i dag har tillgång till behandling med faktor VIII-koncentrat och majoriteten av patienterna har en välkontrollerad sjukdom.

2.3 Klinisk effekt och säkerhet

Det finns tolv faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna; nio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade (se Tabell 2).

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) konstaterar i sammanfattningen ”Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer” från år 2011 [3] att det vetenskapliga

underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger skillnad i effekt mellan rekombinanta och plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat vid substitutionsbehandling av hemofili typ A.

I tidigare beslut om subvention för nya faktor VIII-koncentrat (senast Jivi år 2019, Adynovi år 2018, Afstyla år 2017 samt Kovaltry och Elocta år 2016) har TLV bedömt att effekten mellan olika faktor VIII-koncentrat är jämförbar. TLV finner i nuvarande omprövning inte skäl att göra en annan bedömning.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s säkerhetskommitté PRAC har granskat studier avseende antikroppsutveckling vid användning av plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat och koncentrat framställda med rekombinant DNA-teknik. PRAC konstaterar 2017 att det inte finns några tydliga eller konsistenta belägg för skillnader i utvecklingen av inhiberande antikroppar mellan rekombinanta faktor VIII-koncentrat jämfört med dem som tillverkas ur blodplasma. EMA bekräftar PRAC:s slutsatser [4].

EMA tillägger att produkterna har olika egenskaper inom de två klasserna och anser därför att risken för inhibitorutveckling bör utvärderas individuellt för varje läkemedel, oavsett klass. Produktinformationen (inklusive bipacksedlar) har uppdaterats för att avspegla det aktuella evidensläget. Uppdateringen ska inkludera att utveckling av inhibitorer är listad som mycket vanlig biverkning hos tidigare obehandlade patienter och som mindre vanlig biverkning hos tidigare behandlade patienter. Den varning som redan finns om inhibitorutveckling kommer att ändras för att ange att låga halter av inhibitorer medför en lägre risk för allvarlig blödning jämfört med höga nivåer [4].

Biverkningar enligt produktresuméer

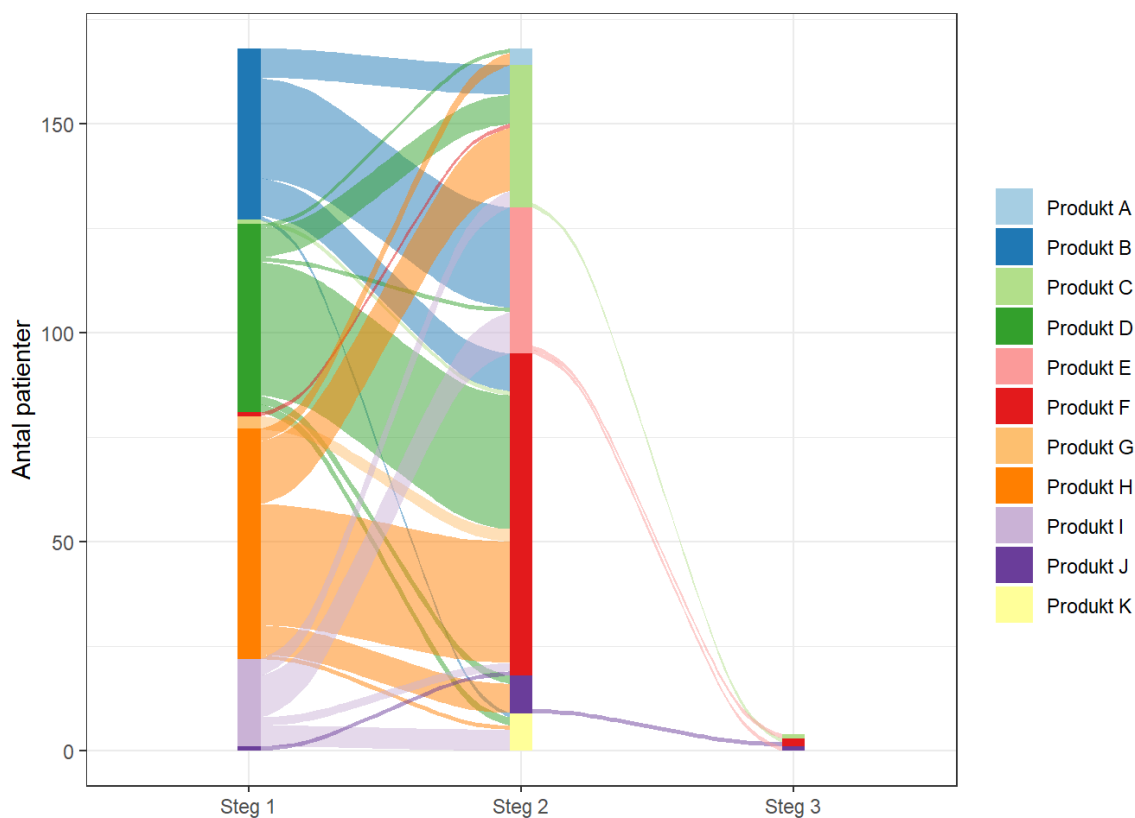
De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med faktor VIII-koncentrat är snarlika och omfattar trombotiska händelser, allvarliga allergiska reaktioner eller utveckling av inhibitorer.

2.3.1 Byte (switch) mellan koncentrat

TLV har analyserat data över uthämtning från Socialstyrelsens läkemedelsregister, för att undersöka förekomsten av byte av faktor VIII-koncentrat (switch) i svensk klinisk vardag. Under perioden 2017–2019 hämtade totalt 521 patienter ut något av de faktor VIII-koncentrat som ingår i nuvarande omprövning.

Figur 1 visas de 168 patienter inom denna grupp, som under samma period switchat⁴ mellan koncentrat. 'Steg 1' betecknar de koncentrat som patienten stod på inledningsvis. 'Steg 2' och 'Steg 3' betecknar sedan vilket koncentrat patienten switchade till vid det första respektive andra switchtillfället. Av figuren tydliggörs det faktum att switch mellan faktor VIII-koncentrat förekommer. Därtill framgår också att det finns ett fåtal exempel på patienter som switchat koncentrat mer än en gång.

⁴ En switch definieras som att minst tre kontinuerliga uttag ska ha skett, i följd, för vart och ett av de relevanta koncentrat. Begränsningen om tre uttag gäller såväl före som efter switch. Analysen inkluderar alltså endast de patienter som gjort minst tre uttag av relevant koncentrat, i följd, före respektive efter switch.



Källa: Socialstyrelsen

Figur 1 Switch mellan faktor VIII-koncentrat för patienter som switchat till ett eller flera koncentrat under perioden 2017–2019

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

Vidare bedömer TLV att det är rimligt att anta att de patienter som kommer att behandlas med Jivi kommer att ha en något lägre dosering i klinisk praxis än övriga koncentrat, i enlighet med den dosering som återfinns i produktresumén.

TLV kvarstår i tidigare bedömning (dnr 918/2017) att riskerna av ett byte mellan faktor VIII-koncentrat är låga.

3 Hälsoekonomi

Bakgrund tidigare omprövningar

TLV gjorde år 2012 en omprövning för de faktor VIII-koncentrat som då ingick i förmånerna (dnr 1188/2012). I samband med denna omprövning gav samtliga företag som marknadsförde faktor VIII-koncentrat i Sverige, via Läkemedelsindustriföreningen (LIF), i uppdrag åt Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi⁵ (IHE) att göra en hälsoekonomisk analys för att bedöma kostnadseffektiviteten. Analysen bestod av två delar: en deskriptiv observationsstudie som beskriver behandlingen av vuxna med blödersjuka (hemofili A och B, von Willebrands sjukdom) i Malmö respektive Finland, samt en hälsoekonomisk analys som bygger på observationsstudien.

Den patientgrupp som analyserades i omprövningen 2012 var patienter med svår hemofili. I Sverige behandlas patienter med svår hemofili profylaktiskt. I den ursprungliga hälsoekonomiska analysen jämfördes flera olika behandlingsstrategier samt alternativet ingen behandling (för patienter som inte får behandling med faktor VIII-koncentrat). Förutom observationsdata från behandling i Malmö (profylaktisk behandling) respektive Finland (behandling vid behov) ingick även ett antal andra behandlingsstrategier från kliniska studier.⁶

TLV valde att använda IHE:s hälsoekonomiska analys som utgångspunkt för den hälsoekonomiska bedömningen i den omprövning som avslutades 2018 (dnr 918/2017). Den hälsoekonomiska modellstrukturen och de antaganden som gjordes finns beskrivna i två IHE-rapporter⁷ vilka företagen har haft tillgång till sedan tidigare samt i TLV:s underlag för beslut (dnr 918/2017).

TLV bedömde att kostnaden för användning var rimlig för de produkter vars kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor. Dessa produkter föreslogs kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. För produkter vars kostnad för användning översteg 1 miljon kronor per vunnet QALY, jämfört med ingen behandling, bedömde TLV att kostnaden inte var rimlig och att de därför inte längre skulle ingå i förmånerna.

Nuvarande omprövning

Mot bakgrund av att samtliga faktor VIII-koncentrat bedömts ha jämförbar effekt, har TLV efter omprövningen som avslutades år 2018, baserat sina bedömningar på en jämförelse av kostnaden för profylaktisk behandling mellan de olika faktor VIII-koncentraterna (se beslut för Jivi dnr 2710/2018 och för Hemlibra dnr 189/2019 samt i nuvarande omprövning av faktor VIII dnr 123/2020).

TLV beräknar läkemedelskostnader baserat på dosering vid profylaktisk behandling då denna behandlingsregim är den som leder till högst kostnader.

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

⁵ Tidigare Institutet för Hälso- och Sjukvårdsanalys

⁶ Behandlingsstrategier från kliniska studier: "Dutch intermediate replacement treatment", "Daily replacement treatment" i Malmö 2005-2009 och "Swedish replacement treatment" (Malmö and Stockholm)

⁷ Report 1. Descriptive analyses of observational data from the Malmö patient cohort and from Finland, Report 2. A model-based cost-effectiveness analysis of replacement treatment strategies for severe hemophilia, 2010

TLV:s bedömning: Samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna bedöms ha jämförbar effekt och säkerhet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att samtliga faktor VIII-koncentrat utgör relevanta jämförelsealternativ till varandra och att kostnaden för förebyggande (profylaktisk) behandling med en visst faktor VIII-koncentrat ska jämföras med kostnaden för profylaktisk behandling för övriga koncentrat.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

Inom läkemedelsförmånerna finns tolv faktor VIII-koncentrat, nio rekombinant framställda och tre plasmaderiverade koncentrat för behandling av hemofili A.

3.1.1 Dosering/ administrering

För majoriteten av faktor VIII-koncentrat gäller doseringen 20 till 40 IE med två till tre dagars intervall, se Tabell 1 under 2.1.3 dosering/administrering för mer information. Detta resulterar i en genomsnittlig dos per kg kroppsvikt och år 4 867 IE. För produkterna med förlängd halveringstid, Adynovi och Elocta, gäller doseringen 40 till 50 IE med tre till fyra dagars intervall respektive 50 IE med tre till fem dagars intervall. Detta resulterar i en genomsnittlig dos per kg kroppsvikt och år på 4 867 IE.

För Jivi gäller doseringen 45 till 60 IE per kg kroppsvikt var femte dag. Baserat på patientens kliniska egenskaper kan dosen även vara 60 IE per kg kroppsvikt var sjunde dag eller 30 till 40 IE per kg kroppsvikt två gånger i veckan. Detta resulterar i en genomsnittlig dos per kg kroppsvikt och år på 3 750 IE. Genomsnitt av respektive doseringsintervall enligt produktresumén återfinns i Tabell 3.

Tabell 3 Genomsnitt av doseringsintervall, IE per kg kroppsvikt och år enligt produktresumén

Produkt	Doseringsintervall	Högsta dos*	Lägsta dos*	Genomsnitt
Majoriteten av koncentrat ⁸	20 – 40 IE per kg med 2 – 3 dagars intervall	7 300 IE	2 433 IE	4 867 IE
Adynovi	40 – 50 IE per kg med 3-4 dagars intervall	6 084 IE	3 650 IE	4 867 IE
Elocta	50 IE per kg var 3:e till 5:e dag	6 084 IE	3 650 IE	4 867 IE
Jivi	45 – 60 IE per kg var 5:e dag, 60 IE var 7:e dag eller 30 – 40 IE per kg 2 gånger i veckan	4 380 IE	3 120 IE	3 750 IE

*365/antal dagar i doseringsintervall x dos (IE per kg) enligt produktresumén

För att skatta en total läkemedelskostnad per patient och år för samtliga faktor VIII-koncentrat som ingår i omprövningen (förutom Jivi) har TLV därför utgått från en dos baserat på ett genomsnitt av godkänd dosering i majoriteten av faktor VIII-koncentratens produktresumé. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att anta att de patienter som kommer att behandlas med Jivi kommer att ha en något lägre dosering, i enlighet med den dosering som återfinns i produktresumén.

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Kostnader för faktor VIII-koncentrat (AUP)

I Tabell 4 redovisas pris per IE till AUP för de elva faktor VIII-koncentrat som ingår i omprövningen.

Tabell 4 Pris per IE för faktor VIII-koncentrat AUP, SEK

Produkt	Genomsnittligt AUP per IE
Afstyla	5,86 kr
Advate	5,87 kr
Adynovi	6,36 kr
Elocta	6,33 kr

⁸ Faktor VIII-koncentratens doseringsintervall skiljer sig något åt för vissa, se Tabell 1 för mer information.

Jivi	7,53 kr
Kovaltry	5,87 kr
NovoEight	5,02 kr
Nuwiq	5,86 kr
Octanate	5,30 kr
Octanate LV	5,26 kr
Refacto	4,89 kr

Regionerna och företagen har under våren förhandlat fram nya sidoöverenskommelser för alla elva produkter, vilket resulterar i att kostnaden för användning av dessa produkter minskar. Underlag för sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i omprövningen.

Kostnad för jämförelsealternativet

I omprövningen av faktor VIII-koncentrat från år 2018 (dnr 918/2017) framgår att förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedömdes vara uppfyllda för de koncentrat vars kostnad per vunnit QALY, jämfört med ingen behandling, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg 1 miljon kronor, varför dessa koncentrat kunde kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Ett faktor VIII-koncentrat, Immunate, bedömdes uppfylla kriterierna i 15 § förmånslagen till fastställt pris (AUP) utan sidoöverenskommelse. För resterande faktor VIII-koncentrat konstaterade TLV att sidoöverenskommelserna, som träffats mellan regionerna och företagen avseende dessa, innebar att kostnaden för användning av koncentraterna inom läkemedelsförmånerna var lägre eller i nivå med fastställt pris (AUP) för Immunate.

I nuvarande omprövning använder TLV därför kostnaden för Immunate som utgångspunkt för beräkning av kostnaden för användning av jämförelsealternativet (övriga faktor VIII-koncentrat), se Tabell 4 nedan. Denna kostnad motsvarar ett pris per IE på 3,82 kronor (AUP) baserat på ett genomsnitt av samtliga förpackningsstorlekar som ingår i läkemedelsförmånerna.

Tabell 4 Pris per enhet, faktor VIII (baserat på Immunates AUP)

Produktnamn	Styrka	Förpackning	AUP per förpackning	Genomsnittligt AUP per IE
Immunate	250 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 ml	974,20 kr	3,82 kr
	500 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 ml	1 904,40 kr	
	1000 IE	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 ml	3 764,90 kr	

AUP: apotekens utförsäljningspris, IE: internationell enhet.

3.2 Samlad bedömning

TLV bedömer, baserat på det underlag som tillförts nuvarande omprövning, att det inte finns stöd att anta att dosering för Advate, Adynovi, Afstyla, Elocta, Kovaltry, NovoEight, Nuwiq, Octanate, Octanate LV samt Refacto AF skiljer sig åt i klinisk praxis. För att skatta en total läkemedelskostnad per patient och år har TLV därför utgått från en dos baserat på ett genomsnitt av godkänd dosering i respektive produkts produktresumé för majoriteten av faktor VIII-koncentraterna. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att anta att de patienter som kommer att behandlas med Jivi kommer att ha en något lägre dosering, i enlighet med den dosering som återfinns i produktresumén.

TLV bedömer att de faktor VIII-koncentrat som har en läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år som understiger cirka 1 301 000 kronor (baserat på genomsnittlig dosering för

majoriteten av faktor VIII-koncentrat vid profylaktisk behandling från respektive produkts produktresumé) uppfyller 15 § förmånslagen. För dessa faktor VIII-koncentrat bedömer TLV att kostnaden för användning är rimlig och att de därför kan kvarstå i förmånerna med generell subvention. TLV redovisar kostnad efter återbäring och förslag till beslut i respektive koncentrats bilaga.

Regler och praxis

3.3 Den etiska plattformen

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

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

3.4 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.

3.5 Praxis

Faktor VIII-koncentrat

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

TLV genomförde en omprövning av faktor VIII-koncentrat vilken avslutades år 2012 och resulterade i att de företag som marknadsförde rekombinant framställda produkter med högst pris sänkte priserna så att alla rekombinanta därefter låg på samma pris per enhet. De plasmaderiverade produkterna hade ett lägre pris och där skedde inga prissänkningar. I omprövningen bedömdes alla faktor VIII-produkter vara effektmässigt likvärdiga. Kostnadseffektiviteten utreddes aldrig där behandling med faktor VIII-koncentrat jämfördes med behandling utan faktor VIII-koncentrat. Omprövningen och efterföljande prissänkningar för äldre produkter enligt 15-årsregeln resulterade i att priserna per enhet sjönk jämfört med innan omprövningen år 2012. Dock ökade de totala kostnaderna för behandling med faktor VIII-koncentrat med cirka tio procent mellan år 2012 och 2017.

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

vunnet QALY, jämfört med ingen behandling bedömde TLV att kostnaden inte var rimlig. TLV, beslutade därför att läkemedlet inrlängre skulle ingå i läkemedelsförmånerna..

Immunate

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

Jivi

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

4 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. (2015, 2020-04-30). *Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd - Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka/>
- [2] N. H. C. g. w. group, "Nordic hemophilia guidelines," ed, 2015.
- [3] SBU, "Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease," SBU2011.
- [4] E. M. A. (EMA). (2017, 20200406). *News and Events-Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes*. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/factor-viii-medicines-no-clear-consistent-evidence-difference-risk-inhibitor-development-between>

Bilagor

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

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

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

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

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

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

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