

**SÖKANDE**

Oresund Pharma ApS  
Dronningens Tvaergade 9, 3  
1302 Köpenhamn  
Danmark

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 19 november 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Siklos	tablett	100 mg	60 st	371181	615,00	673,55
Siklos	tablett	1 000 mg	30 st	162865	3 070,00	3 177,65

**Begränsningar**

Subventioneras endast som förebyggande behandling av återkommande smärtsamma vasookklusiva kriser inklusive bröstsyndrom hos patienter äldre än 2 år med symtomatiskt sicklecellsyndrom vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg.

**Villkor**

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## ANSÖKAN

Oresund Pharma (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

Sicklecellsjukdom (SCD) är en ärftlig sjukdom som orsakas av en förändring i hemoglobinstrukturen. Den förändrade strukturen leder till en formförändring av de röda blodkropparna till sickleceller. SCD innebär en rad allvarliga och sjukhusvårdkrävande akuta och kroniska komplikationer. Två vanliga komplikationer som står för merparten av de akuta sjukhusinläggningarna vid SCD är smärtsamma vasoocklusiva kriser (VOC) och akut bröstsyndrom (ACS).

Hydroxyurea (HU) utgör den vanligaste sjukdomsmodifierande behandlingen vid SCD och svenska rekommendationer anger att tillgängliga HU-preparat i kapselform kan användas. Användningen av dessa läkemedel sker dock i dagsläget utanför godkänd indikation.

Siklos är avsett för att förebygga återkommande smärtsamma VOC, inklusive ACS, hos vuxna och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom. Företaget har ansökt om generell subvention.

Siklos tillhandahålls i tablettform med delningsskåra/-or och innehåller det verksamma ämnet hydroxikarbamid som även kallas för hydroxyurea (HU). En av mekanismerna är en ökad koncentration av fosterhemoglobin vilket stör polymerisering av muterat hemoglobin och förhindrar formförändring av röda blodkroppar till sickleceller.

Företaget har ursprungligen i sin ansökan jämfört Siklos tabletter mot Hydroxyurea medac. Hydroxyurea medac tillhandahålls i kapselform och innehåller samma verksamma ämne som Siklos tabletter. Valet av jämförelsealternativ är i enlighet med standardrekommendation och behandling i klinisk praxis. Under TLV:s handläggning av ärendet har företaget framfört att jämförelse med läkemedel som används utanför godkänd indikation inte bör göras och att Siklos tabletter, i stället för att jämföras mot Hydroxyurea medac, ska jämföras mot ingen behandling.

Säkerheten och effekten av Siklos tabletter som förebyggande behandling av VOC och ACS vid SCD, har utvärderats i fas IV-kohortstudien ESCORT-HU som pågick under åren 2009–2017. Studieresultatet visar att ett behandlingsbyte till Siklos tabletter hos patienter som tidigare erhållit behandling med HU i kapselform (HU-erfarna patienter), leder till en minskning av antalet VOC respektive ACS per patient och år samt en signifikant reduktion av antalet SCD-relaterade sjukhusinläggningsdagar.

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys som jämför behandling med Siklos tabletter mot HU i kapselform. Företaget anser att behandling med Siklos resulterar i en kostnadsbesparing för patienter med symtomatisk SCD genom att både antalet dagar av sjukhusinläggningar och behovet av blodtransfusioner reduceras.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för symtomatiskt SCD som mycket hög då tillståndet är fortskridande, innebär förhöjd risk för allvarliga sjukhusvårdkrävande akuta och kroniska komplikationer och leder till en kraftigt förkortad livslängd jämfört med normalbefolkningen.

Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. Det framgår av de allmänna råden att relevant jämförelsealternativ kan utgöras av ett läkemedel som inte har samma indikation, så kallad off-label.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Siklos tabletter vid SCD är generiskt HU i kapselform. HU utgör den vanligaste sjukdomsmodifierande behandlingen vid SCD och svenska rekommendationer anger att tillgängliga HU-preparat används i kapselform. Som framgått används HU i kapselform utanför godkänd indikation. Användningen av HU i

1316/2022

kapselform stöds dock av klinisk praxis och enligt det nationella vårdprogrammet anses detta vara förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet. Enligt TLV:s bedömning finns därför inte skäl för att efterkomma företagets begäran om att Siklos tabletter bör jämföras mot ingen behandling.

Den årliga läkemedelskostnaden för Siklos motsvarar 23 107 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 30 kg) för patienter 18 år eller yngre, respektive 49 685 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 80 kg) för patienter över 18 år vid ansökt AUP. Genomsnittlig daglig dos för HU-kapslar avrundas till närmaste 500 mg då delning av HU-kapslar inte rekommenderas. Detta resulterar i en årlig läkemedelskostnad på 930 kronor för patienter 18 år eller yngre, respektive 2 790 kronor för patienter äldre än 18 år vid AUP. Läkemedelskostnaden för Siklos tabletter är därmed högre än den för generiskt HU i kapselform.

TLV fastslår, i likhet med EMA, att behandling med HU resulterar i en kliniskt relevant effekt på VOC, ACS samt risk för sjukhusinläggningar. TLV bedömer dock att resultatet av ESCORT-HU-studien bör tolkas med stor försiktighet då studien är observationell och därmed är känslig för inverkan av så kallade störfaktorer. En eventuell effektfördel av Siklos tabletter jämfört med HU i kapselform kan inte uteslutas men det råder stor osäkerhet kring den exakta storleken av denna behandlingsfördel. TLV bedömer samtidigt att det råder ett behov av större sortimentsbredd i form av alternativa beredningsformer/styrkor av HU i syfte att undvika långvarig överdosering framför allt hos barn med låg kroppsvikt vars dagliga dosbehov av HU understiger 500 mg. TLV bedömer däremot att samma behov av Siklos inte föreligger för patienter vars dagliga dosbehov av HU motsvarar 500 mg eller mer. Detta eftersom HU i kapselform i regel kan användas för dessa patienter utan samma risk för feldosering.

Med hänsyn tagen till reducering av antalet sjukhusinläggningsdagar, visar företagets kostnadsminimeringsanalys att behandling med Siklos tabletter är kostnadsbesparande med cirka 8 400 kronor per år för patienter som är 18 år eller yngre respektive genererar en högre kostnad per år med cirka 23 750 konor för patienter över 18 år, jämfört med generiskt HU i kapselform. Vid beaktande av reducering av antalet blodtransfusioner menar företaget att behandlingskosten för Siklos även är lägre än den för jämförelsealternativet för patienter över 18 år.

TLV har gett företaget tillfälle att komma in med uppgifter avseende det totala antalet blodtransfusioner som genomförts i ESCORT-HU-studien. Företaget har meddelat att de inte har möjlighet att komma in med dessa uppgifter eftersom data för detta utfall inte har samlats in i studien. TLV kan därför inte ta hänsyn till de eventuella kostnadsbesparingar som detta skulle kunna medföra vid initiering av Siklos tabletter.

Eftersom det råder osäkerheter kring storleken av effektfördel för Siklos i förhållande till generiskt HU i kapselform, har TLV genomfört ett antal känslighetsanalyser med utgångspunkt från företagets kostnadsminimeringsanalys. I TLV:s analys justeras effekten av Siklos, i form av reducering av antalet dagar av sjukhusinläggningar, ner i etapper. Utifrån denna bedömer TLV att behandlingskosten för Siklos är lägre eller i nivå med den för jämförelsealternativet för patienter vars dagliga dosbehov av HU understiger 500 mg.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor.

1316/2022

Subventioneras endast som förebyggande behandling av återkommande smärtsamma vaso-ocklusiva kriser inklusive bröstsyndrom hos patienter äldre än 2 år med symtomatisk sicklecellsyndrom vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärfars och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Emma Norrefalk. I den slutliga handläggningen har även seniora medicinska utredaren Nima Salari och juristen Mattias Ahlstedt deltagit.

Staffan Bengtsson

Emma Norrefalk

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.