

SÖKANDE

Proveca Pharma Ltd

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 27 maj 2025 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris). Beslutet gäller med förmånsbegränsning och villkor enligt nedan.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP ¹ (SEK)
Aqumeldi	Munsönderfallande tablett	0,25 mg	50 tabletter	495055	542,00	603,80
Aqumeldi	Munsönderfallande tablett	0,25 mg	100 tabletter	533443	1 084,00	1 159,35

Förmånsbegränsning

Subventioneras endast för patienter med hjärtsvikt där det inte är möjligt att använda enalapril i beredningsformen tablett.

Villkor

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

¹ Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Proveca Pharma Ltd (företaget) har den 2 december 2024 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Till stöd för sin ansökan har företaget bland annat kommit in med dokumentation från kliniska studier som utvärderar biotillgänglighet och säkerhet för Aqumeldi hos barn med hjärtsvikt och biotillgänglighet mellan Aqumeldi och Renitec (enalapril tablett) hos vuxna. Företaget har också kommit in med en beskrivning över studier som stödjer jämförbar effekt och säkerhet mellan de aktiva substanserna enalapril och kaptopril hos vuxna. I företagets ansökan ingår även en hälsoekonomisk analys som består av en kostnadsjämförelse. I analysen jämförs läkemedelskostnaderna för Aqumeldi med läkemedelskostnaderna för extemporeläkemedlet Kaptopril APL oral lösning.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas med förmånsbegränsning av följande skäl:

- Företaget har visat att effekten är jämförbar mellan Aqumeldi och de relevanta jämförelsealternativen enalapril tablett respektive Kaptopril APL oral lösning.
- Läkemedelskostnaderna för Aqumeldi är högre än för enalapril tablett men lägre än för Kaptopril APL oral lösning. TLV bedömer därför att kostnaderna för användning av Aqumeldi bara är rimliga för behandling av patienter som inte kan använda enalapril tablett. TLV bedömer att det finns särskilda skäl att besluta om förmånsbegränsning.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset om läkemedlets användningsområde begränsas (förmånsbegränsning) och om TLV:s beslut förenas med villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Aqumeldi

Aqumeldi är godkänt för behandling av hjärtsvikt hos barn och ungdomar från födsel upp till 18 år.

Hjärtsvikt innebär att hjärtat inte förmår pumpa så mycket blod som kroppen behöver. Tillståndet hos barn är förknippat med försämrad livskvalitet, sjukhusinläggningar och förtida död. Hos barn är vanligen den bakomliggande orsaken medfödda hjärtfel eller hjärtmuskelsjukdomar (kardiomyopati). Det finns begränsad information om förekomsten av hjärtsvikt hos barn i Sverige. Enligt Socialstyrelsens patientregister hade omkring 380 barn i åldrarna 0–19 år en ICD-kod för hjärtinsufficiens (ICD150) eller kardiomyopati (ICD142) under 2024. I åldrarna 0–4 år var det omkring 80 barn.

Aqumeldi innehåller den aktiva substansen enalapril, i en beredningsform som är särskilt framtagen för barn, munsönderfallande minitablett. Sedan tidigare finns enalapril i beredningsformen tablett.

Den aktiva substansen enalapril hör till en grupp läkemedel som kallas ACE-hämmare som verkar blockerande på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Bland annat leder påverkan på RAAS till att blodkärlen vidgas vilket i sin tur minskar belastningen på hjärtat.

Det finns behov av godkända läkemedel för barn med hjärtsvikt

I den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) bedömningsrapport för Aqumeldi framgår att det finns ett medicinskt behov av godkända läkemedel för barn med hjärtsvikt, där beredningsformen är anpassad för barn. TLV instämmer med EMA eftersom det idag bara finns ett sådant godkänt läkemedel inom läkemedelsförmånerna, Entresto granulat i kapsel. Entresto är godkänt för behandling av kronisk symptomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar i åldern ett år eller äldre med systolisk vänsterkammardysfunktion.

Enalapril, tablett och Kaptopril APL, oral lösning är relevanta jämförelsealternativ till Aqumeldi

TLV bedömer att det kliniskt relevanta och mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet till Aqumeldi är enalapril tablett. För patienter som inte kan använda enalapril tablett är Kaptopril APL oral lösning relevant jämförelsealternativ.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om 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. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Aqumeldi är enligt företaget framtaget för små barn som behöver lägre doser än det som finns att tillgå med godkända läkemedel eller som inte förmår svälja tabletter eller kapslar. Företaget har också uppgett att antalet munsönderfallande minitablerter per dag för äldre barn som behandlas med Aqumeldi blir så många att det inte är lämpligt att administrera. Därför förväntas barn som kan svälja tabletter gå över till godkända läkemedel (enalapril tablett).

I EMA:s bedömningsrapport för Aqumeldi framgår att enalapril ses som första handsval vid behandling av hjärtsvikt hos barn. TLV konstaterar, precis som företaget, med stöd av läkemedelsinstruktioner i erfarenhet- och evidensbaserad databas för barnläkemedel (ePed) att de patienter som är aktuella för behandling med Aqumeldi idag behandlas med läkemedelsgruppen, ACE-hämmare, främst det godkända läkemedlet enalapril tablett eller extemporeläkemedlen Enalapril APL kapslar eller Kaptopril APL oral lösning.

Det godkända läkemedlet Entresto granulat i kapsel hör till en annan läkemedelsgrupp, Angiotensin-nepriylsindhämmare (ARNI), och verkar genom en annan verkningsmekanism. Entresto är inte heller godkänd för barn under 1 år vilket Aqumeldi är. Därför bedömer TLV att Entresto inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Aqumeldi.

Enalapril tablett har generisk konkurrens och ingår i läkemedelsförmånerna inom periodensvara-systemet. Det bedöms därför utgöra ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för de patienter som kan ta tabletter.

TLV utgår från att Aqumeldi kommer att ersätta extemporeläkemedlet Enalapril APL kapslar eftersom extemporeläkemedel endast ska förskrivas (användas) när det saknas godkända läkemedel med samma substans i lämplig styrka eller beredningsform. Enalapril APL kapslar bedöms därför inte längre vara tillgängligt när Aqumeldi finns som godkänt läkemedel och kan därmed inte heller utgöra relevant jämförelsealternativ.

Extemporeläkemedlet Kaptopril APL oral lösning innehåller en annan substans och har en annan beredningsform än Aqumeldi. Det kommer därför enligt TLV:s bedömning kunna vara fortsatt tillgängligt även när Aqumeldi finns som godkänt läkemedel. Extemporeläkemedel har inget värdebaserat pris men ingår i läkemedelsförmånerna förutsatt att de prissätts i enlighet med bestämmelserna i 14 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2017:29) om licensläkemedel, extemporeläkemedel, lagerberedningar och tillfällig subvention, samt utifrån de tillverknings- och tilläggskostnader som anges i bilagan till föreskrifterna. Tillverkningskostnader utgår från hur extemporeläkemedlet tillverkas och typ av beredningsform som extemporeläkemedlet har. Tilläggskostnader är kostnader för bland annat råvara och förpackningsmaterial. Enligt uppgifter från tillverkaren Apotek Produktion & Laboratorier (APL) uppgår priserna för en förpackning med en månads hållbarhet av Kaptopril APL oral lösning mellan 940 - 1470 kronor (AUP). Eftersom priset på extemporeläkemedlet är reglerat av TLV bedömer TLV i det här specifika fallet att det återspeglar en rimlig nivå utifrån kriterierna i 15 § förmånslagen. Därutöver konstaterar TLV att det finns ett stort behov av läkemedel för barn med hjärtsvikt och att det rör sig om en liten grupp patienter.

TLV bedömer att effekten är jämförbar mellan Aqumeldi och de relevanta jämförelsealternativen enalapril tablett och Kaptopril APL oral lösning

Användning av enalapril tablett är inte studerat hos barn med hjärtsvikt men när det används hos dessa barn (off-label) antas effekten vara liknande den för vuxna.

Det huvudsakliga syftet med de kliniska studierna utförda på barn med hjärtsvikt och biotillgänglighetsstudien mellan Aqumeldi och Renitec (enalapril tablett) var att få fram data för att kunna föra över (extrapolera) befintliga data från vuxna med hjärtsvikt till barn med hjärtsvikt.

TLV bedömer utifrån EMA:s bedömningsrapport att Aqumeldi är bioekvivalent med Renitec. TLV anser också med stöd av EMA:s bedömningsrapport att det inte finns skäl att anta effekt och säkerhet för enalapril skiljer åt mellan barn med hjärtsvikt och vuxna med hjärtsvikt.

TLV har tidigare bedömt att samtliga ACE-hämmare har jämförbar effekt hos vuxna (se beslut med diarienummer 3297/2015).

Sammantaget bedömer TLV att effekten är jämförbar mellan Aqumeldi och de relevanta jämförelsealternativen enalapril tablett och Kaptopril APL oral lösning.

Läkemedelskostnaderna för Aqumeldi är högre än motsvarande kostnader för enalapril tablett men lägre än motsvarande kostnader för Kaptopril APL oral lösning

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaderna för Aqumeldi är högre än läkemedelskostnaderna för enalapril tablett men lägre än läkemedelskostnaderna för Kaptopril APL oral lösning.

I TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig. Mot bakgrund av att effekten och säkerheten mellan Aqumeldi och de relevanta jämförelsealternativen bedöms vara jämförbara, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. I en kostnadsjämförelse jämförs kostnaderna för en viss period mellan två eller flera alternativ där dosering eller andra antaganden kan skilja sig åt.

I företagets kostnadsjämförelse uppgår läkemedelskostnaderna per dag och per kilo vid måldos för Aqumeldi till 7 kronor (AUP). För Kaptopril APL 1 mg/ml i förpackningsstorleken 100 ml uppgår motsvarande kostnad till 24 kronor (AUP). Företaget har utgått från lägsta rekommenderade måldos för Aqumeldi och från priset för den mindre förpackningen. För Kaptopril APL oral lösning har företaget utgått från mittpunkten för rekommenderat dosintervall enligt ePed. Enligt företaget är Kaptopril APL oral lösning i styrkan 1 mg/ml i förpackningsstorleken 100 ml, liksom Aqumeldi i styrkan 0,25 mg, anpassad för de barn som behöver låga doser. Företaget har uppgett att Aqumeldi i styrkan 0,25 mg är framtagen för små barn under 4 år (med en medelvikt på 10 kg) som får mycket låga doser. Uppgift om priset för Kaptopril APL oral lösning har företaget hämtat från öppenvårdsapotek 2024.

TLV:s kostnadsjämförelse inkluderar läkemedelskostnader för olika vikter för Aqumeldi, enalapril tablett och Kaptopril APL oral lösning. Kostnadsjämförelsen baseras på lägsta respektive högsta rekommenderade måldoser enligt produktresumén för Aqumeldi samt från ePed för enalapril tablett och för Kaptopril APL oral lösning.

För Aqumeldi har TLV utgått från den större förpackningen eftersom TLV bedömer att majoriteten av patienterna kommer att använda den vid kontinuerlig behandling.

Kostnadsjämförelse mot enalapril tablett

För enalapril tablett har TLV utgått från det genomsnittliga priset för periodens vara för februari, mars och april 2025 för respektive styrka (2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg) i förpackningsstorleken 100 tabletter. TLV utgår från att man i de fall det inte är möjligt att få exakt dos med hela tabletter, väljer närmaste styrka eller närmaste kombination av styrkor. I de fall dosen hamnar under lägsta befintliga styrka utgår TLV från att enalapril tablett inte är möjlig att använda. TLV konstaterar det framför allt är vid vikter under 10 kg som dosen är under lägsta befintliga styrka av enalapril tablett.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaderna per dag och per patient för Aqumeldi uppgår till mellan 34,78 – 973,85 kronor (AUP) i viktintervallet 5 – 70 kg. Motsvarande kostnader för enalapril tablett, där dos är möjlig, uppgår till mellan 0,68 – 2,22 kronor AUP. Eftersom kostnaden för användning av Aqumeldi är högre än kostnaden för användning av enalapril tablett, och företaget inte har visat att Aqumeldi har en bättre nytta än enalapril, är förutsättningarna i 15 § förmånslagen inte uppfyllda för att Aqumeldi ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter som kan ta enalapril tablett.

Kostnadsjämförelse mot Kaptopril APL oral lösning

TLV har hämtat prisuppgifter för Kaptopril APL oral lösning från tillverkaren Apotek Produktion & Laboratorier (APL) för perioden oktober - december 2024. Enligt uppgifter från APL tillverkas Kaptopril APL oral lösning i styrkan 1 mg/ml i förpackningsstorlekarna 100 ml och 500 ml, samt i styrkan 5 mg/ml i förpackningsstorleken 100 ml och 300 ml. Hållbarheten för samtliga förpackningar är 28 dagar. TLV anser att Kaptopril APL oral

lösning i styrkan 1 mg/ml i förpackningsstorleken 100 ml är mest lämplig för de patienter (små barn) som inte kan använda enalapril tablett. Enligt ePed rekommenderas styrkan 1 mg/mg till småbarn och den större förpackningen går att använda utan kassation vid volymer som är över 18 ml per dag. För en patient som väger 10 kg uppgår mängden lösning (1 mg/ml) per dag till mellan 15 - 30 ml vid rekommenderad måldos.

För Kaptopril APL oral lösning, 1 mg/ml, 100 ml uppgår läkemedelskostnaderna per dag och patient till mellan 35,25 – 282,00 kronor (AUP) i viktintervallet 2,5 – 10 kg. Motsvarande kostnader för Aqumeldi uppgår mellan 23,19 – 139,12 kronor AUP.

Det finns osäkerhet kring vilken förpackningsstorlek och styrka av Kaptopril APL oral lösning som används i klinisk praxis när enalapril tablett inte kan användas. I de fall en annan förpackning eller styrka används än den identifierade kan läkemedelskostnaderna för Kaptopril APL oral lösning bli lägre än den för Aqumeldi. TLV bedömer dock att det är den lägre styrkan och den mindre förpackningen som används i de allra flesta fall för de patienter som inte kan använda enalapril tablett. TLV konstaterar därför att läkemedelskostnaderna för Aqumeldi är lägre än läkemedelskostnaderna för Kaptopril APL oral lösning.

Det finns särskilda skäl att besluta om förmånsbegränsning

Enligt 11 § förmånslagen har TLV möjlighet att besluta om begränsad subvention till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp om det finns särskilda skäl.

En förutsättning för en förmånsbegränsning är att den får genomslag i den kliniska vardagen och utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv med hänsyn tagen till svårighetsgraden.

Utredningen har visat att det finns avgränsade patientgrupper inom företagens ansökan där kostnadseffektiviteten för användning av läkemedlet skiljer sig åt. TLV ser ingen risk att Aqumeldi förskrivs utanför den patientgrupp där användningen har bedömts kostnadseffektiv. Bedömningen baseras på företagens uppgifter om att antalet munsönderfallande minitablerter per dag för patienter som skulle behandlas med Aqumeldi blir så många att det inte är lämpligt att administrera. Patienter som kan svälja tabletter kan därför förväntas gå över till godkända läkemedel (enalapril tablett).

Sammantaget bedömer TLV att det finns särskilda skäl att begränsa subventionen av Aqumeldi till patienter med hjärtsvikt där det inte är möjligt att använda enalapril i beredningsformen tablett.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professor Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av seniora medicinska utredaren Fredrika Rydén. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Johanna Sjögren medverkat.

Staffan Bengtsson

Fredrika Rydén

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.

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får 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. (8 § första stycket förmånslagen).

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. (15 § förmånslagen).

Ett läkemedel som får säljas enligt 4 kap. 10 § eller 5 kap. 1 § andra stycket läkemedelslagen (2015:315) får ingå i läkemedelsförmånerna utan att villkoren i 15 § är uppfyllda eller att ett pris har fastställts för läkemedlet.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om

1. villkoren för att ett läkemedel som avses i första stycket får ingå i förmånerna, och
2. inköpspris, försäljningspris och ändring av ett tidigare fastställt inköpspris och försäljningspris för läkemedlet. (16 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30))

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315))

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

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna ges tillfälle till överläggningar med myndigheten. (9 § förmånslagen)

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)