

SÖKANDE

Swedish Orphan Biovitrum AB

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-09-28 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ALPROLIX	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	500 IE	Injektionsflaska och förfylld spruta, 1x (500 IE + 5 ml)	482037	4885,00	5028,95
ALPROLIX	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	1000 IE	Injektionsflaska och förfylld spruta, 1x (1000 IE + 5 ml)	519054	9770,00	10011,65
ALPROLIX	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	250 IE	Injektionsflaska och förfylld spruta, 1x (250 IE + 5 ml)	445900	2442,50	2537,60
ALPROLIX	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	3000 IE	Injektionsflaska och förfylld spruta, 1x (3000 IE + 5 ml)	397482	29310,00	29942,45
ALPROLIX	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	2000 IE	Injektionsflaska och förfylld spruta, 1x (2000 IE + 5 ml)	030253	19540,00	19977,05

Villkor

Företaget ska senast den 31 december 2020 till TLV redovisa hur Alprolix doseras i klinisk praxis i Sverige.

ANSÖKAN

Swedish Orphan Biovitrum AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Alprolix, pulver och vätska till injektionsvätska, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Alprolix är avsett för profylaktisk (förebyggande) behandling och för behandling av blödning hos patienter med hemofili B. Alprolix kan användas av alla åldersgrupper.

Alprolix (eftrenonakog alfa) är ett rekombinant fusionsprotein, ett protein som skapats genom sammanfogning av gener som ersätter den saknade faktor IX i kroppen och därmed hjälper blodet att koagulera, vilket ger kontroll över blödningen.

De studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet är två pivotala fas III-studier (B-LONG och Kids B-LONG) och förlängningsstudien (B-YOND) där effekt, säkerhet och farmakokinetiska egenskaper hos Alprolix studeras. B-LONG (vuxna) och Kids B-LONG (barn) visar att Alprolix är effektivt både när det gäller att förebygga och att behandla blödningsepisoder hos barn och vuxna som tidigare behandlats med annat faktor IX-koncentrat. Interimsdata från förlängningsstudien (B-YOND) bekräftar säkerhets- och effektresultaten över en längre uppföljningstid; 48,4 veckor (median) för vuxna (från B-LONG studien), och 51,1 veckor (median) för barn (från Kids B-LONG). Farmakokinetiska data från B-LONG visar att halveringstiden för Alprolix var ungefär 2,4 gånger längre jämfört med Benefix. Halveringstiden är, som för andra rekombinanta faktor IX-koncentrat, kortare hos barn än vuxna.

Inga fall av blodproppsbildningar, allvarliga allergiska reaktioner eller utveckling av inhibitorer har rapporterats i de kliniska studierna av Alprolix.

Alprolix pulver och vätska ska först beredas till injektionsvätska och därefter injiceras intravenöst under flera minuter. För långtidsprofylax mot blödning för vuxna patienter är den rekommenderade startregimen antingen:

- 50 Internationella enheter (IE) per kg en gång i veckan, justera dosen baserat på det individuella svaret, eller
- 100 IE per kg en gång var 10:e dag, justera intervallet baserat på det individuella svaret.

Vissa av patienterna som är välkontrollerade på dosregimen en gång var 10:e dag kan behandlas med ett intervall på 14 dagar eller längre. Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IE/kg.

Företaget har lämnat in en indirekt jämförelse mellan Alprolix och Benefix. Med hjälp av simuleringar och farmakokinetiska data visar den att om faktorkonsumtionen per vecka är hälften så hög för Alprolix jämfört med för Benefix så innebär det minst lika höga faktor IX-nivåer i plasma som vid behandling med Benefix. Detta medför att Alprolix kan ges mindre frekvent (en injektion per vecka) och med en lägre dos och ändå ge ett likvärdigt skydd mot blödningar.

Idag finns två andra rekombinant framställda faktor IX-koncentrat inom förmånerna, nämligen Benefix och Rixubis, de kostar båda 6,27 kronor (AUP) per IE. Ansökt pris för Alprolix är 9,77 kronor (AIP), vilket motsvarar ett genomsnittligt pris på 10,04 kronor (AUP) per IE.

1404/2018

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) utvärderas för patienter med svår hemofili B och profylaktisk behandling med Alprolix, i jämförelse mot Benefix. Företagets analys bygger på en indirekt jämförelse mellan Alprolix och Benefix. Företaget hävdar att färre genombrottsblödningar och glesare doseringsintervall bidrar till en livskvalitetsförbättring för patienten. Enligt företagets grundscenario vinner patienten fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (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.

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.).

I förmånslagen stadgas även följande

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.

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

TLV gör följande bedömning

Hemofili (blödarsjuka) är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Hemofili B orsakas av brist på koagulationsfaktor IX. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar, vilka kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. Obehandlad sjukdom leder till bestående leddskador, risk för allvarliga tillstånd vid hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd.

1404/2018

TLV bedömer att svårighetsgraden för obehandlad hemofili B är mycket hög. Obehandlad sjukdom leder till bestående leddskador, risk för allvarliga tillstånd som hjärnblödning och blödning i mag-tarmkanalen, försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd. De patienter som är aktuella för behandling med Alprolix har idag, genom en väl fungerande behandling, en kontrollerad sjukdom. För patienter med en kontrollerad sjukdom bedöms svårighetsgraden vara medelhög.

TLV har tidigare genomfört en omprövning rörande samtliga faktor VIII-koncentrat inom läkemedelsförmånerna som avslutades 2012. Precis som vid behandling med faktor IX-koncentrat finns både rekombinant framställda och plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat. Vid nyansökningar har rekombinanta faktor VIII-koncentrat ansetts vara jämförelsealternativ för de rekombinanta faktor VIII-koncentraterna NovoEight (TLV:s dnr 169/2014) och Nuwiq (TLV:s dnr 3783/2014) som beviljades subvention 2014 respektive 2015. Samma bedömning gjordes även i den andra omprövningen av faktor VIII-koncentrat som avslutades i maj 2018 (TLV:s dnr 918/2017). TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning avseende faktor IX-koncentrat varför rekombinant framställda faktor IX-koncentrat i första hand bör jämföras med andra rekombinant framställda koncentrat. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Alprolix är Benefix då det är det rekombinanta faktor IX-koncentratet inom läkemedelsförmånerna med lägst kostnad.

Effekten av att förebygga och behandla blödningar med Alprolix bedöms vara jämförbar med andra rekombinanta faktor IX-koncentrat. TLV har därför baserat den hälsoekonomiska analysen på en kostnadsjämförelse mellan Alprolix och Benefix. TLV bedömer att en skattning av den totala läkemedelskostnaden för Alprolix i jämförelse med Benefix bör baseras på ett genomsnitt av rekommenderat doseringsintervall i enlighet med respektive produkts produktresumé vid profylaktisk behandling.

TLV bedömer, med stöd av uttalande från anlita expert i ärendet, att en dosering motsvarande 50 IE per kg per vecka med Alprolix kommer att förskrivas till en klar majoritet av den vuxna patientpopulationen som behandlas profylaktiskt vid svår hemofili B. TLV bedömer att kostnaden för sådan dosering av Alprolix är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger.

Den totala behandlingarkostnaden per patient och år är 1 827 000 kronor vid den lägsta doseringen, motsvarande 50 IE per kg en gång i veckan eller 100 IE var 14:e dag. Den maximala kostnaden per patient på 2 196 000 kronor per år vid 100 IE/kg var 10:e dag med Alprolix. Årskostnaden per patient för Benefix baserat på ett genomsnitt av doseringsintervallet är 1 890 000 kronor.

Enligt TLV:s anlita kliniska expert innebär ett längre doseringsintervall fler påföljande dagar med låga faktor IX-värden, vilket kan medföra ökad risk för genombrottsblödningar. Ett glesare doseringsintervall (100 IE per kg kroppsvikt var 14:e dag) kan vara ett alternativ för personer som har svårt att ge sig själva intravenösa injektioner. Om en sådan person får genombrottsblödningar under de sista dagarna i behandlingsintervallet finns möjligheten att justera doseringsintervallet samtidigt som dosen är oförändrad. Det innebär till exempel en dosering om 100 IE per kg kroppsvikt i så fall skulle vara aktuell var 12:e till 13:e dag. Vid ett doseringsintervall på mellan var 11:e till 13:e dag blir behandlingarkostnaderna högre än för doseregimen 50 IE/kg var 7:e dag eller 100 IE var 14:e dag. Doseringsregimen på 100 IE/kg var 10:e dag utgör den högsta behandlingarkostnaden. Kostnaden 2 196 000 kronor är därför inte helt representativ för kostnaderna i klinisk praxis.

1404/2018

Det råder osäkerhet avseende hur stor andel patienter som kommer att stå på ett glesare doseringsintervall och därmed högre dos på 100 IE per kg var 10:e dag, vilket kan komma att innebära högre läkemedelskostnader för Alprolix jämfört med Benefix. TLV har med stöd av klinisk expert, svensk registerdata från Socialstyrelsens läkemedelsregister och från koagulationsmottagningen i Malmö skattat den andel av patientpopulationen som kan vara aktuell för ett glesare doseringsintervall. Utifrån dessa omständigheter gör TLV en samlad bedömning att andelen patienter som kommer att använda Alprolix med ett glesare doseringsintervall, vilka därmed innebär en högre kostnad, kan komma att uppgå till maximalt 10 procent av den totala andelen patienter.

Mot bakgrund av att det råder en osäkerhet kring hur Alprolix kommer att doseras i svensk klinisk praxis ska beslutet om subvention för Alprolix förenas med ett uppföljningsvillkor. Företaget ska senast den 31 december 2020 till TLV redovisa för hur Alprolix doseras i klinisk praxis i Sverige.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Alprolix ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset, endast om subventionen med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. förenas med de villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med ovan angivna villkor.

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, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkaren Maria Strandberg och docenten Gerd Lärvars. Föredragande har varit medicinska utredaren Cecilia Brolin. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Nathalie Eckard, juristen Lisa Norberg och analytikern Joakim Karlsson deltagit.

Staffan Bengtsson

Cecilia Brolin

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.