

FÖRETAG

Takeda Pharma AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 1 februari 2026 inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Replagal	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	1 mg/ml	Injektionsflaska 1 x 3,5 ml	007601

Dnr: 3701/2023

TLV anser att det finns skäl att ompröva förmånsstatusen för Replagal

TLV har i uppdrag att följa upp och utvärdera de beslut om subvention som myndigheten fattar i syfte att säkerställa att användningen av de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är ändamålsenliga och att kostnaderna för användningen är rimliga.

I läkemedelsförmånerna ingår fyra läkemedel för behandling av Fabrys sjukdom som samtliga ingår i omprövningen; Elfabrio (dnr 3780/2023), Fabrazyme (dnr 3703/2023), Galafold (dnr 3702/2023) och Replagal (dnr 3701/2023). Fabrazyme och Replagal, inkluderades i läkemedelsförmånerna med stöd av övergångsbestämmelserna till lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen). Detta innebär att samtliga receptbelagda läkemedel med ett försäljningspris som hade fastställts av Riksförsäkringsverket med stöd av äldre lagstiftning ingick direkt i läkemedelsförmånerna. De läkemedel för Fabrys sjukdom som har inkluderats i förmånerna efter detta (Galafold; dnr 1831/2016 och Elfabrio; dnr 1587/2023) har jämförts mot Fabrazyme och Replagal. TLV har därmed inte tidigare prövat om dessa läkemedel uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen jämfört med ingen behandling. För att säkerställa en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av dessa läkemedel startade TLV därför med stöd av 10 § förmånslagen omprövning den 8 november 2023.

Syftet med omprövningen av läkemedel för Fabrys sjukdom är att säkerställa att kostnaden för användningen är rimlig utifrån 15 § förmånslagen.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutar att Replagal inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna av följande skäl:

- TLV bedömer att Replagal har en bättre effekt än relevant jämförelsealternativ ("ingen behandling"). De högre kostnaderna för Replagal bedöms dock inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger.
- TLV har vid denna bedömning utgått ifrån att Fabrys sjukdom är ett tillstånd med hög svårighetsgrad.
- Företaget har villkorat sitt deltagande i läkemedelsförmånerna till nuvarande fastställt pris.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda till det fastställda priset.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Replagal

Läkemedlet Replagal innehåller den aktiva substansen agalsidas alfa. Replagal kompletterar eller ersätter saknad alfa-galaktosidas A, vilket minskar mängden substrat (Gb3, LysoGb3) som ansamlas i organen. Replagal är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid där diagnosen Fabrys sjukdom är fastställd (brist på alfa-galaktosidas A).

Fabrys sjukdom är ett tillstånd med hög svårighetsgrad

TLV bedömer att svårighetsgraden för obehandlad Fabrys sjukdom är hög. Detta med anledning av att Fabrys sjukdom är en kronisk och progredierande sjukdom som leder till frekventa måttliga smärtor hos patienter, svårigheter med att utföra sina dagliga aktiviteter

och innebär en ökad risk för komplikationer. Vidare leder sjukdomen till en förkortad återstående livslängd.

Av 15 § förmånslagen framgår att TLV ska beakta de principer som ska ligga till grund för prioriteringarna i vården, bl.a. behovs- och solidaritetsprincipen, vid bedömningen av om ett läkemedel ska beviljas subvention. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att angelägenhetsgraden är av central betydelse vid prioriteringar i vården (prop. 2001/02:63 s. 44). De patienter som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten ska tilldelas mer av hälso- och sjukvårdens resurser. TLV bedömer därför vilken svårighetsgrad det aktuella tillståndet har för att avgöra vilken kostnad som kan accepteras per vunnen hälsoeffekt för en behandling.

Bedömningen av svårighetsgraden ska göras för den fas av det medicinska tillståndet där behandlingen förväntas ske. Bedömningen görs vidare baserat på en genomsnittspatient som är drabbad av tillståndet. Hänsyn tas också till hur stor hälsoförlusten är över tid för personer som drabbas av ett visst tillstånd. Tillståndets varaktighet och risken att drabbas eller försämrats i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

Typiska kännetecken för hög svårighetsgrad kan exempelvis vara att patienten har måttliga smärtor eller besvär och inte klarar av sina vanliga aktiviteter (till exempel arbete, studier, hushållssysslor, fritidsaktiviteter). Vidare innebär tillstånd med hög svårighetsgrad en viss till en stor negativ påverkan på förväntad återstående livslängd. TLV bedömer att svårighetsgraden för Fabrys sjukdom varierar mellan individer samt över en livstid. Enligt en studie av Miners m.fl., (2002) som gjordes innan sjukdomsspecifik behandling fanns tillgängligt, är frekventa måttliga smärtor ett vanligt symtom vid Fabrys sjukdom och många patienter har svårigheter med att klara av sina vanliga aktiviteter. Den förväntade livslängden för en patient med Fabrys sjukdom kan variera från patient till patient. I en studie av Waldek m.fl. från 2009 rapporterades den förväntade livslängden vara 58,2 år för män och 75,4 år för kvinnor, vilket innebar en förkortad förväntad livslängd med 16,6 respektive 4,6 år för män respektive kvinnor, jämfört med den generella populationen i USA. TLV:s kliniska expert har angett att många patienter har stor skolfrånvaro eller hög sjukfrånvaro samt att smärtor och mag-tarmsymtom ofta är en stor begränsande faktor för att kunna delta i idrotts- och fritidsaktiviteter. Experten har vidare angett att patientens rörlighet samt förmåga att sköta sin dagliga hygien/klä sig själv i normalfallet inte är påverkad, men att det kan förekomma hos patienter som har sena följd effekter av sjukdomen. Mot bakgrund av utlåtande från TLV:s anlitade expert och de vetenskapliga studierna Miners m.fl. (2002) och Waldek m.fl. (2009) anser TLV därför att livskvalitetspåverkan och livslängdspåverkan vid Fabrys sjukdom för en typisk patient motsvarar kriterierna för hög svårighetsgrad.

"Ingen behandling" är relevant jämförelsealternativ till Replagal

TLV bedömer att "ingen behandling" är relevant jämförelsealternativ för Replagal. Detta eftersom det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva för den aktuella patientpopulationen. Enzymersättningsläkemedlen Elfabrio och Fabrazyme, samt Galafold för patienter som har en behandlingsbar mutation, är visserligen kliniskt relevanta behandlingsalternativ för patienter med Fabrys sjukdom. TLV har dock inte tidigare prövat om behandling av Fabrys sjukdom med dessa läkemedel uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen, varvid TLV heller inte kan anta att behandlingarna är kostnadseffektiva.

Dnr: 3701/2023

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.

När det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet, enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, vara "ingen behandling". Eftersom TLV inte tidigare har prövat om Elfabrio, Fabrazyme eller Galafold uppfyller kriterierna för kostnadseffektivitet enligt 15 § förmånslagen blir följden att endast "ingen behandling" återstår och därmed utgör relevant jämförelsealternativ till Replagal. TLV har även idag bedömt i separata ärenden avseende Elfabrio (dnr 3780/2023), Fabrazyme (dnr 3703/2023) samt Galafold (dnr 3702/2023) att behandlingsalternativen inte är kostnadseffektiva.

Replagal har bättre effekt än "ingen behandling"

TLV bedömer att agalsidas alfa (Repagal) har bättre effekt än jämförelsealternativet "ingen behandling". Detta mot bakgrund av att agalsidas alfa (Repagal) i registreringsstudier visats ha bättre effekt jämfört med placebo.

Kostnaderna för Replagal bedöms inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger

TLV:s hälsoekonomiska analys visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är väsentligt högre än den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett tillståndets svårighetsgrad.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder (prop. 2001/02:63 s. 44).

TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) beskriver hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utformas. Av de allmänna råden framgår att den rekommenderade analysmetoden är kostnadseffektivitetsanalys, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både livskvalitetsvinst och vunna levnadsår redovisas. Vidare framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Replagal än för "ingen behandling", baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys. I en kostnadsnyttoanalys ingår både kostnader och effekter där effekten ofta mäts i kvalitetsjusterade levnadsår, vilket i sig innefattar två dimensioner av hälsa: livskvalitet och livslängd.

TLV bedömer att inget av läkemedlen i omprövningen har bättre effekt än övriga läkemedel i omprövningen. Detta eftersom det saknas kliniska studier med lång uppföljningstid som påvisar en effektskillnad mellan läkemedlen. TLV utgår därför från en hälsoekonomisk modell med samma antaganden avseende klinisk effekt för att utreda kostnadseffektiviteten för samtliga läkemedel i omprövningen.

TLV har tagit fram en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell där behandling med Replagal jämförs mot "ingen behandling". TLV:s modell är baserad på den nederländska studien Rombach m.fl. (2013) som utvärderade kostnadseffektiviteten av enzymsättningsläkemedel jämfört med bästa understödjande vård i en nederländsk kohort av patienter med Fabrys sjukdom. TLV har gjort flertalet justeringar i antaganden och data som skiljer sig från Rombach m.fl. (2013) för att anpassa modellen till svenska förhållanden. De justeringar som har störst påverkan på resultatet är en minskning av den förväntade livslängden för obehandlade patienter och ett antagande om en behandlingsspecifik livskvalitetsvinst för patienter som behandlas med Replagal.

Takeda Pharma AB (företaget) har anfört att data i Rombach m.fl. (2013), vilka TLV använt som utgångspunkt för den hälsoekonomiska analysen, kan leda till en överskattning av effekten för behandlingsalternativet "ingen behandling". Detta eftersom patientpopulationen som inte fick behandling består av patienter från innan läkemedel mot Fabrys sjukdom fanns på marknaden. Enligt företaget för detta med sig risken att populationen består av en blandning av patienter, där vissa har så pass lite symtom att de inte skulle vara aktuella för behandling idag.

TLV har gjort tre huvudsakliga justeringar för att öka behandlingseffekten av Replagal i jämförelse med "ingen behandling". TLV har antagit en högre mortalitetsrisk för behandlade och obehandlade patienter, räknat med högre vårdkostnader för patienter i jämförelsearmen och inkluderat en livskvalitetsförbättring på 0,10 för patienter som får behandling. Sammanlagt gör dessa justeringar att effekten av Replagal ökar i relation till jämförelsealternativet "ingen behandling" och TLV har på så sätt tagit hänsyn till att data i Rombach m.fl. (2013) kan ha överskattat effekten av "ingen behandling".

Sammantaget bedömer TLV att det inte finns något skäl att göra justeringar i myndighetens grundscenario utifrån vad företaget har anfört.

Replagal ska inte längre ingå i läkemedelsförmånerna

Inom ramen för möjligheten till överläggning som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna.

Företaget har efter överläggningen på förfrågan från TLV meddelat att de villkorar sitt deltagande i läkemedelsförmånerna för Replagal till nuvarande fastställt pris.

Av förarbeten till förmånslagen (prop. 2001/02:63 s.90 f.) framgår att sökande företaget kan begära att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna på villkor att det av sökanden föreslagna försäljningspriset fastställs. Kammarrätten i Stockholm fann att företag även ska kunna villkora läkemedlets pris för läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Om så är fallet anser kammarrätten att TLV är förhindrad att sänka det tidigare fastställda priset på läkemedlet (se dom den 14 oktober 2014 i mål 4058–139). TLV kan därför inte sänka det fastställda priset för Replagal. Replagal ska därför inte längre ingå i läkemedelsförmånerna.

Beslutet börjar gälla den 1 februari 2026

Beslutet ska börja gälla den 1 februari 2026. Detta med anledning av att det finns ett behov för framför allt forskrivare, patienter och inte minst regioner att anpassa sig till nya förhållanden när Replagal liksom övriga läkemedel för behandling av Fabrys sjukdom

Dnr: 3701/2023

samtidigt utesluts ur förmånerna. Regionerna har gett uttryck för behovet av ett ikraftträdandedatum som ligger 12 månader framåt i tiden för att på ett korrekt sätt kunna planera och genomföra den omställning som krävs till följd av att aktuella läkemedel utesluts ur läkemedelsförmånerna. TLV anser därför i likhet med regionerna utifrån rådande omständigheterna att ett ikraftträdandedatum på 12 månader fram i tiden är rimligt.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Inge Eriksson, avdelningschefen Magnus Thyberg, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professor Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Örjan Åkerborg. I den slutliga handläggningen har även den medicinska utredaren Kimia Maleki, hälsoekonomen Ines Masinovic och samordnarna Cecilia Brolin och Daniel Högberg medverkat.

Staffan Bengtsson

Örjan Åkerborg

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 förmånslagen)

Enligt 10 § förmånslagen får Tandvårds- och läkemedelsförmånverket på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte länge ska ingå i förmånerna.

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att ett läkemedel eller en annan vara inte längre ska ingå i förmånerna, ska regionerna och den som marknadsför läkemedlet eller varan ges tillfälle till överläggningar med myndigheten. (10 § andra stycket förmånslagen)

En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan, en region eller den som enligt föreskrifter som har meddelats med stöd av 8 § andra stycket har ansökt om att läkemedlet ska ingå i förmånerna. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning. (13 § 1 st 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)

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 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))

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