

Datum
2025-01-23**Diarienummer**
3780/2023
Beslutet är rättat
enligt 36 § förvaltningslagen
2025-01-30**FÖRETAG**

Chiesi 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.
Elfabrio	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Injektionsflaska 5 x 10 ml	053888
Elfabrio	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Injektionsflaska 1 x 10 ml	558946
Elfabrio	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Injektionsflaska 1 x 2,5 ml	082771

BAKGRUND

TLV anser att det finns skäl att ompröva förmånsstatusen för Elfabrio

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 Elfabrio inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna av följande skäl:

- TLV bedömer att Elfabrio har en bättre effekt än relevant jämförelsealternativ ("ingen behandling"). Kostnaderna för Elfabrio 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 Elfabrio

Läkemedlet Elfabrio är ett koncentrat till infusionsvätska för intravenös administrering och innehåller den aktiva substansen pegunigalsidas alfa som verkar genom att komplettera eller ersätta saknad alfa-galaktosidas A, vilket minskar mängden substrat (Gb3, LysoGb3) som ansamlas i organen. Elfabrio är avsett för långvarig enzymersättningsbehandling hos vuxna patienter med en bekräftad diagnos av Fabrys sjukdom (brist på alfagalaktosidas).

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 försämrans i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

Chiesi Pharma AB (företaget) har anfört att de anser att svårighetsgraden för Fabrys sjukdom bör vara "mycket hög" och inte "hög". Som motivering till detta anger företaget sjukdomens påverkan på återstående livstid samt livskvalitet. Enligt företaget förkortar Fabrys sjukdom livet signifikant hos både kvinnor och män, med 9,4 respektive 23 år. Därutöver påverkar sjukdomen livskvaliteten från symtomstart, vilket hos pojkar/män är i lågstadieåldern.

Företaget anför vidare att det inte är relevant att jämföra betalningsviljan för behandlingar för Fabrys sjukdom med läkemedel som riktar sig mot mer vanliga sjukdomar. Företaget hänvisar till de tre tidigare beslut som TLV har hänvisat till för att exemplifiera vilken kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad (Lupkynis (dnr 2623/2022), Kerendia (dnr 1191/2022) och omprövningen av CGPR-hämmare (1615/2022)). Företaget menar att TLV inte tar hänsyn till att Fabrys sjukdom är en sällsynt sjukdom. Till stöd för detta hänvisar företaget till TLV:s rapport *Stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd – till långsiktigt hållbara läkemedelskostnader*, som publicerades i september 2023.

TLV kan konstatera att typiska kännetecken för en mycket hög svårighetsgrad exempelvis kan vara att patienten är sängliggande och inte klarar av sin personliga vård (till exempel sköta daglig hygien, tvätta eller klä sig själv) samt har omedelbart hot för förtida död eller kraftigt förkortad förväntad återstående livslängd. 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 symptom vid Fabrys sjukdom och många patienter har svårigheter med att klara av sina vanliga aktiviteter. Den förväntade livslängden för en patient med

Dnr: 3780/2023

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 att livskvalitetspåverkan och mortalitet vid Fabrys sjukdom för en typisk patient motsvarar kriterierna för hög svårighetsgrad. Huruvida en sjukdom är sällsynt eller inte påverkar inte TLV:s svårighetsgradsbedömning. Vad företaget framfört avseende sjukdomens svårighetsgrad föranleder därför ingen annan bedömning

"Ingen behandling" är relevant jämförelsealternativ till Elfabrio

TLV bedömer att "ingen behandling" är relevant jämförelsealternativ till Elfabrio. Detta eftersom det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva för den aktuella patientpopulationen. Enzymsättningsläkemedlen Fabrazyme och Replagal, 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

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 Galafold, Fabrazyme eller Replagal uppfyller kriterierna för kostnadseffektivitet enligt 15 § förmånslagen blir följden att endast "ingen behandling" återstår och därmed utgör relevant jämförelsealternativ till Elfabrio. TLV har även idag bedömt i separata ärenden avseende Fabrazyme (dnr 3703/2023), Galafold (dnr 3702/2023) samt Repagal (dnr 3701/2023) att behandlingsalternativen inte är kostnadseffektiva.

Elfabrio har bättre effekt än "ingen behandling"

TLV bedömer att pegunigalsidas alfa (Elfabrio) har bättre effekt än jämförelsealternativet "ingen behandling". Detta mot bakgrund av att agalsidas alfa (Repagal) och även agalsidas beta (Fabrazyme) i registreringsstudier visats ha bättre effekt jämfört med placebo. TLV har i tidigare utredning (dnr 1587/2023) bedömt att Elfabrio har jämförbar effekt med Fabrazyme vid behandling av Fabrys sjukdom. Det har inte framkommit skäl att nu göra en annan bedömning.

Företaget har anfört att TLV inte bör hantera de ingående läkemedlen i omprövningen som effektmässigt likvärdiga med anledning av att skillnader i dos mellan olika

enzymersättningsläkemedel leder till skillnader i effekt. Till stöd för detta hänvisar företaget till en studie av Skrunes m.fl. (2017) i vilken en högre dosering per kilogram kroppsvikt ger mer enzymersättning och skillnad i sjukdomsprogression. Vidare anför företaget att en studie av Linhart m.fl. (2023) visar att patienter som byter från Replagal till Elfabrio avsevärt förbättrar sina värden av substratet lyso-Gb3. Enligt företaget finns det även skäl att ifrågasätta likvärdig effekt mellan enzymersättningsläkemedel och chaperonbehandling (Galafold). Som stöd för detta hänvisar företaget till ett abstract av Pisani m.fl. (2024) som visar att patienter som bytt från Fabrazyme till Galafold med tiden får en avsevärd försämring av njurfunktionen.

I TLV:s hälsoekonomiska analys jämförs inte pegunigalsidas alfa med agalsidas beta, eller något annat läkemedel inom omprövningen, utan mot ”ingen behandling”. Företaget har anfört att det finns skillnader mellan de olika läkemedlen men har inte kommit in med något underlag avseende hur detta skulle påverka effekten av pegunigalsidas alfa jämfört med ”ingen behandling”.

Kostnaderna för Elfabrio 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 Elfabrio 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 Elfabrio jämförs mot ”ingen behandling”. TLV:s modell är baserad på en nederländsk studie av Rombach m.fl. (2013) som utvärderade kostnadseffektiviteten av enzymersättningsläkemedel och bästa understödande vård i en nederländsk kohort av

Dnr: 3780/2023

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 Elfabrio.

Företaget har anfört att TLV:s hälsoekonomiska modell är onödigt komplicerad för syftet och föreslår att TLV konstruerar en enklare modell som innehåller justeringar av övergångssannolikheter, nyttovikter och livslängd enligt referenser som företaget har refererat till i sitt yttrande.

TLV har använt modellstrukturen från Rombach m.fl., (2013) i sin hälsoekonomiska analys därför att den är etablerad inom sjukdomsområdet. Strukturen har bland annat använts av brittiska NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i deras utvärdering av Galafold och Elfabrio. Vidare anser TLV att strukturen med de justeringar TLV gjort beskriver sjukdomsförloppet väl.

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

Elfabrio 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 Elfabrio 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 av TLV tidigare fastställda priset för Elfabrio. Elfabrio 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 förskrivare, patienter och inte minst regioner att anpassa sig till nya förhållanden när Elfabrio liksom övriga läkemedel för behandling av Fabrys sjukdom samtidigt utesluts ur förmånen. 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 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

Dnr: 3780/2023

professorn Sofia Källemark 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 läkemedelsförmånsverket 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.