



FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM
Allmänna avdelningen

DOM
2010-09-15
Meddelad
Stockholm

Mål nr
20197-10
Enhet 13

KLAGANDE

E Merck AB, 556102-7797

Ombud: Advokaten Helén Waxberg och jur.kand. Sara Nordlund
Mannheimer Swartling Advokatbyrå AB
Box 1711
111 87 Stockholm

MOTPART

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 55
171 11 Solna

ÖVERKLAGAT BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslut den 18 december 2009,
dnr 1310/2009

SAKEN

Läkemedelsförmåner enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner
m.m.

DOMSLUT

Förvaltningsrätten avslår överklagandet.

Dok.Id 50306

Postadress	Besöksadress	Telefon	Telefax	Expeditionstid
115 76 Stockholm	Tegeluddsvägen 1	08-561 680 00	08-561 680 01	måndag – fredag 09:00-15:00
		E-post: forvaltningsrattenistockholm@dom.se		

BAGGRUND

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutade den 18 december 2009 att avslå E Merck AB:s (Merck) ansökan om att läkemedlet Kuvan, lösliga tabletter, ska ingå i läkemedelsförmåner se, domsbilaga 1.

YRKANDEN M.M.

Merck yrkar, i första hand, att Kuvan (lösliga tabletter, 100 mg, förpackning 30 tabletter och förpackning 120 tabletter) ska ingå i läkemedelsförmåner för alla patienter som svarar på behandling med Kuvan, till det pris som gällde då det nu överklagade beslutet meddelades. I andra hand yrkas att Kuvan (lösliga tabletter, 100 mg, förpackning 30 tabletter och förpackning 120 tabletter) ska ingå i läkemedelsförmåner för en period av fem (5) år från datum för förvaltningsrättens dom i förevarande mål eller sådan annan period som domstolen finner lämplig, för att Merck skall kunna inhämta ytterligare data relaterat till Kuvan, till det pris som gällde då det nu överklagade beslutet meddelades.

TLV bestrider samtliga Mercks yrkanden.

PARTERNAS UTVECKLING AV TALAN

Merck har utvecklat grunderna för sin talan genom att anföra i huvudsak följande.

Inledning

Hyperfenylalaninemi (HPA) definieras som en kronisk, icke-normal förhöjd nivå av fenylalanin i blodet. De höga nivåerna av fenylalanin är en följd av skador (mutationer) i en gen som ansvarar för produktionen av

enzymet fenylalaninhydroxylas. Enzymet kan vara helt verkningslöst hos personer som lider av sjukdomen, eller ha en mer eller mindre reducerad effekt. I sällsynta fall kan de höga nivåerna av fenylalanin vara en följd av störningar i omsättningen av pteridiner. Pteridiner medverkar i nedbrytningen av fenylalanin och är av stor betydelse för tillskapandet av olika signalämnen i hjärnan. Patienter med HPA kan således inte omvandla aminosyran fenylalanin (vilken finns i proteiner i den mat vi äter) till tyrosin. Detta medför en högre nivå av fenylalanin i blodet. Två genetiska tillstånd, PKU (fenylketonuri) och BH4-brist (tetrahydrobiopterinbrist), orsakar majoriteten av fallen med kliniskt signifikant HPA. Patienter med PKU har defekta versioner av enzymet och patienter med BH4-brist har låga nivåer av BH4, en "kofaktor" (dvs. ett koenzym som förstärker eller är nödvändigt för vissa enzyms verkan) som detta enzym behöver för att fungera korrekt. Höga nivåer av fenylalanin finns redan från tidig spädbarnsålder hos personer som har icke-behandlad HPA. Spädbarn som har detta tillstånd verkar symptomfria vid födseln, istället visar sig deras medicinska problem över tiden. Problemen varierar från milda till svåra. Kännetecknande och/eller symptom för personer med HPA kan inkludera begåvningsstörningar (förståndshandikapp eller lägre IQ), svårigheter med exekutiva funktionsförmågor, rubbningar i rörelseförmågan, svårigheter att svälja, slaganfall, beteendemässiga problem, oplanerade graviditeter med risk för ogynnsam utgång, sociala svårigheter och problem med att kontrollera kroppstemperatur. Jämfört med barn i allmänhet är barn födda av kvinnor med obehandlad eller otillräckligt behandlad HPA oftare förståndshandikappade, har mikrocefali och hjärtsjukdomar.

Kuvan

Sapropterindihydroklorid, en syntetisk version av 6R-BH4, den naturliga kofaktorn, är en läkemedelsbehandling för HPA-patienter vilka lider av PKU eller BH4-brist. Hos patienter som har PKU är sapropterin-

dihydroklorids roll att möjliggöra endogen fenylalaninhydroxylasaktivitet och att delvis återställa oxidativ metabolism i fenylalanin, vilket resulterar i lägre nivåer av fenylalanin i blodet. Hos patienter med BH4-brist är syftet med sapropterindihydrokloridaktivitet att återställa endogen fenylalaninhydroxylasaktivitet genom att tillföra en extern källa av den saknade kofaktorn. Något mer förenklat innebär detta att vid PKU verkar sapropterindihydroklorid genom att förstärka det defekta enzymets verksamhet och vid BH4-brist ersätter det den saknade kofaktorn. Detta bidrar till att återställa enzymets förmåga att omvandla fenylalanin till tyrosin och därigenom sänka nivåerna av fenylalanin i blodet.

Kuvan är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen sapropterindihydroklorid. Kuvan finns som lösliga tabletter, vilka upplöses i vatten innan de intas. Varje löslig tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid, vilket motsvarar 76,8 mg sapropterin. Dosen av Kuvan beror på patientens vikt och justeras för att erhålla maximal terapeutisk effekt, men är i intervallet 5-20 mg/kg/dag. Flera studier avseende Kuvan har genomförts och ytterligare studier är för närvarande pågående eller planeras för framtiden. Studierna visar att behandling med Kuvan ger en lägre nivå och bättre kontroll över fenylalaninnivåerna för de patienter som svarar på behandling med Kuvan. Detta ger i sin tur (i) mindre negativa kliniska effekter för patienterna och (ii) medför en signifikant förbättring i de berörda patienternas liv. Detta kan också leda till ökad tolerans för dietintag av fenylalanin och, i vissa fall, att den fenylalanin-restriktiva dieten helt kan bytas ut mot Kuvan. Även om dietbehandling sätts in tidigt mot HPA resulterar dieten i väsentlig negativ neurologisk och psykologisk inverkan, vilket påverkar QALY. Dieten är otillräcklig för att förhindra och hantera de psykologiska och kliniska effekter som består hos HPA-patienter. Konventionell dietbehandling har således tydliga begränsningar, inklusive problem med bristande efterlevnad av dieten och suboptimala neurokognitiva följder. Kuvan, däremot, har flera fördelar sett från olika perspektiv (t.ex. i fråga om ökad frihet

avseende matintag, återställd metabolism rörande fenylalanin, minskade nivåer av fenylalanin och därmed normaliserade transporter av andra stora neutrala aminosyror genom membranet i tarmarna, levern och i blodhjärnbarriären — genom vilka tre organ aminosyror fungerar som transportörer) och kan således väsentligt förbättra effekterna av behandling. Kuvan har en återställande inverkan och ökar således toleransen för fenylalanin, vilket förbättrar både kognitiva funktioner och QALY. Kuvan har, på grundval av HPA:s mycket allvarliga natur, sjukdomens sällsynthet, läkemedlets effektivitet och behovet av behandling med Kuvan, erhållit både marknadsföringstillstånd och godkännande som sär-läkemedel i alla EU:s medlemsstater genom den centraliserade proceduren. Kuvan har redan inkluderats i läkemedelsförmånerna i Danmark, Tyskland, Holland, Grekland, Polen, Spanien, Italien, Frankrike, Österrike och Slovakien. Den information som Merck har tillgång till tyder på att även ytterligare medlemsstater kommer att subventionera Kuvan inom en relativt snar framtid. Vidare är Kuvan inkluderat i läkemedelsförmånerna även i Norge. Sverige är det enda land som har vägrat subvention för Kuvan.

Behandling av HPA

Personer som inte lider av HPA har i genomsnitt 60 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanin i blodet. För de personer som lider av sjukdomen är allmänt rekommenderade nivåer 2-3 gånger högre. För unga barn är lägre nivåer rekommenderade än för äldre barn, och för vuxna kan ytterligare högre nivåer accepteras. I Sverige når runt hälften av de vuxna patienterna (dvs. de som erhåller dietbehandling) inte de rekommenderade nivåerna utan har fenylalaninnivåer som är högre än vad som maximalt kan accepteras. Även bland barn och ungdomar finns en stor grupp som inte når de rekommenderade nivåerna. Nya studier indikerar att de för närvarande accepterade nivåerna (dvs, upp till 600-700 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanin i blodet) är

för höga och att dessa nivåer kan resultera i lägre IQ och i kognitiva svårigheter.

Fenylalanin-nivån kan i viss utsträckning kontrolleras genom dietrestriktioner som reglerar intaget av protein (tillsammans med fenylalaninfria proteintillskott för att ge patienter nödvändigt intag av protein). Enbart dietrestriktioner är dock av flera anledningar inte en lämplig behandling av HPA, bl.a. av följande anledningar:

- Enbart dietrestriktioner inte är tillräckligt för att säkerställa att rekommenderade fenylalanin-nivåer uppnås. Över hälften av patienterna som faktiskt följde dieten hade fenylalanin-värden som översteg de maximalt rekommenderade nivåerna. Vidare har vissa åldersgrupper uppvisat ännu högre avvikelser från rekommenderade nivåer, t.ex. har åldersgruppen 15-19 år, i en studie från 2002 vilken omfattade 330 patienter, till mer än 3/4 visat sig ha nivåer som överstiger de rekommenderade.
- Patienter som behandlas med Kuvan som tillägg till diet uppskattas ha runt 28 procent lägre fenylalaninnivåer jämfört med de patienter som enbart följer den restriktiva dieten.
- De flesta patienter som försöker följa dieten klarar inte av att behålla tillräcklig kontroll över fenylalaninnivåerna i blodet. Detta förhållande, dvs. dålig följsamhet, är i sig viktigt att beakta eftersom stora problem med dålig efterlevnad av dieten är en välkänd faktor bland såväl barn som vuxna med HPA. I en studie där patienter förde anteckningar över sitt matintag i en matdagbok visade det sig att endast ca 50 procent av patienterna följde dieten. Försök med att individualisera dietrestriktionerna har inte lyckats lösa problemen. Bristande efterlevnad ökar dessutom med patienternas ålder.

- Dieten innebär en stor negativ inverkan på patientens dagliga liv. Dieten är mycket restriktiv och innebär bl.a. att vanliga restaurangbesök och dylikt inte är möjliga för patienten

Bristande efterlevnad av dieten är ett resultat av flera olika faktorer inkluderande bl.a. gruppsytryck, exponering för nya livsmedel och maträtter, påtaglig negativ inverkan på det sociala livet, t.ex. i dagliga rutiner såsom i skol- och arbetsmiljöer, svårigheter att acceptera dieten på grund av egna smakpreferenser och kognitiva brister med PKU — även om välskött och kontrollerad — vilka hindrar efterlevnad av dieten.

Vid sidan av Kuvan finns det inga andra jämförbara behandlingar. Kuvan är en korrigerande behandling för svarande patienter, medan diet är en kompensatorisk behandling. Detta framgår redan av beslutet att klassificera Kuvan som ett sär läkemedel. Kuvan återställer, helt eller delvis, enzymaktiviteten som HPA patienter saknar utan att påverka andra aminosyror såsom tryptofan och tyrosin (vilka båda är nödvändiga för produktionen av signalämnen). Till skillnad mot Kuvan kan inte dieten läka problemet och dieten orsakar dessutom negativa både fysiska och psykiska effekter för patienterna och ger inte heller tillräcklig kontroll över fenylalaninnivåerna. Följaktligen är det inte korrekt att göra en direkt kostnadsjämförelse mellan behandling med Kuvan och behandling enbart genom dietrestriktioner. Även om behandling med Kuvan, trots vad som anförts ovan, skulle jämföras med dietrestriktioner uppvisar Kuvan stora fördelar jämfört med diet, såväl använt ensamt som tillsammans med dietrestriktioner.

Tillämplig reglering

De tre grundläggande etiska principerna som skall tillämpas vid prövningen av om ett visst läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånen är människovärdeprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och

kostnadseffektivitetsprincipen. Människovärdesprincipen ger uttryck för att all vård ska ges med respekt för människors lika värde och med respekt för den enskilda människans värdighet (prop. 2001/02:63 sid. 44). Detta innebär att alla ska få den vård de behöver och förväntas ha nytta av. Principen innebär också att ingen ska bli utsatt för diskriminering på grund av kön, etnisk härkomst, ålder eller finansiell ställning. Principen avser att eliminera överväganden som inte kan ses som moraliskt acceptabla. Behovs-solidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården (a. a.). Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter samt åtgärder. Bedömningen av huruvida ett läkemedel är kostnadseffektivt ska göras utifrån ett brett helhetsperspektiv (a. a.). Principen innebär således att det bör finnas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, dvs. inte på något sätt att hälso- och sjukvård inte kan vara kostsam för samhället. De tre etiska principerna har olika "värden" och det finns således en bestämd ordning i vilken de ska tillämpas. Människo-värdesprincipen är överordnad behovs-solidaritetsprincipen, och behovs-solidaritetsprincipen är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen. Prioritet vid val mellan olika behandlingar sker således genom att först begränsa antalet olika behandlingsalternativ med användning av människovärdesprincipen, därefter ska behovsolidaritetsprincipen tillämpas och slutligen ska kostnadseffektivitetsprincipen beaktas. Denna etiska grundval utgör basen för fördelningen av hälso- och sjukvårdens resurser.

Särskilt rörande särläkemedel

Som "sällsynta sjukdomar", inklusive sjukdomar av genetiskt ursprung, förstås livshotande och kroniskt försvagande sjukdomar vilka är så sällsynta att särskilda gemensamma insatser krävs för att behandla dem och

förhindra väsentlig sjukdom eller perinatal eller förtida dödlighet eller betydande reduktion av en individs livskvalitet eller social-ekonomiska potential. Att en sjukdom är sällsynt definieras enligt nedan angivna förordning EG nr 141/2000 som att högst 5 av 10 000 personer i EU lider av sjukdomen. Läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kallas för säräkemedel, eller "orphan drugs", mot bakgrund av att läkemedelsindustrin, givet den begränsade patientpopulationen, skulle ha mycket begränsade incitament att, under normala marknadsvillkor, utveckla och släppa ut ett läkemedel på marknaden avsett för dessa patienter. För att skapa ett incitament för läkemedelsindustrin att forska i, utveckla, tillverka och marknadsföra säräkemedel, har initiativ på såväl nationell som gemenskapsnivå tagits, vilket bland annat resulterat i Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 (kallad "Förordningen"). I förordningen anges uttryckligen i andra stycket av den inledande sektionen att "Patienter som lider av sällsynta tillstånd bör ha rätt till samma kvalitet på behandling som andra patienter. Det är därför nödvändigt att främja läkemedelindustrins forskning, utveckling och försäljning när det gäller lämpliga läkemedel". Klassificering som säräkemedel medges således (utom i vissa enstaka fall då säräkemedelsklassificering har getts baserat på investeringsskäl) enbart för diagnostisering, förebyggande eller behandling av livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och endast under förutsättning att det inte finns någon tillfredställande metod som godkänts inom gemenskapen för att diagnostisera, förebygga eller behandla det aktuella tillståndet eller, om det finns en sådan metod, att läkemedlet kommer att vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för säräkemedel är således mycket hög. Enligt Artikel 3 i Kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 avses med begreppet "stor nytta" en kliniskt relevant fördel eller ett betydande bidrag till hälso- och sjukvården. Kuvan klassificerades som ett säräkemedel,

EU/3/04/199, den 8 juni 2004, med följande indikation: behandling av hyperfenylalaninemi (HPA).

Bristande överensstämmelse med principerna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen

TLV:s beslut är i strid med målet med hälso- och sjukvården, dvs. att tillse en god hälsa på lika villkor för hela befolkningen, att tillse att vård ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet och att medicinsk vård ges till dem vars behov är störst, då TLV har låtit rena ekonomiska hänsyn väga tyngre än patienters behov och önskemål. Det ska noteras att enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen, framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Behandling med Kuvan är väsentligen mer ändamålsenligt än dietbehandling. Vidare ska det noteras att TLV:s beslut inte är i enlighet med 2 a § hälso- och sjukvårdslagen, då beslutet inte beaktar patienternas önskan om behandling med Kuvan istället för att enbart följa dietrestriktioner. Vidare tillgodoser beslutet inte patienternas behov av kontinuitet och säkerhet i vården, då Kuvan har visat väsentligt bättre resultat än vad som är fallet för patienter som enbart följer den restriktiva dieten och beslutet är inte heller byggt på respekt för patientens självbestämmande. Beslutet är dessutom i strid med principen att vård och behandling så långt det är möjligt skall utformas och genomföras i samråd med patienten.

Bristande överensstämmelse med Förordningen

TLV:s beslut är också i strid med intentionen och det grundläggande målet med sär läkemedelsregleringen och det ger negativa effekter på de övergripande incitament som avses att skapas för sär läkemedel. Merck önskar framhålla att Förordningen uttryckligen anger att "Patienter som lider av sällsynta tillstånd bör ha rätt till samma kvalitet på behandling som andra patienter. Det är därför nödvändigt att främja läkemedelsindustrins forskning, utveckling och försäljning när det gäller lämpliga läkemedel" och att "Sponsorer av sär läkemedel som klassificerats enligt denna förordning bör ha rätt att fullt ut utnyttja de stimulansåtgärder som beviljas av gemenskapen eller av medlemsstaterna för att stödja forskning om och utveckling av läkemedel för diagnos, förebyggande eller behandling av dessa tillstånd, inbegripet sällsynta sjukdomar".

Bedömning av kostnadseffektivitet

Vad gäller bedömningen av kostnadseffektivitet önskar Merck på nytt framhålla att det inte finns någon annan jämförbar behandlingsmetod och att eventuella jämförelser med dietrestriktioner således inte är relevanta. Även för det fall att behandling med Kuvan skulle anses vara jämförbar med dietrestriktioner vidhåller Merck uppfattningen att Kuvan måste anses som en kostnadseffektiv behandlingsmetod. TLV har i sitt beslut angett att företagets hälsoekonomiska analyser visat att kostnaden per QALY är mellan 1,3 och 1,8 miljoner kr vid behandling inom läkemedlets indikation. Detta är inte helt korrekt. Merck har i sina kostnads-effektivitetsanalyser beräknat en s.k. "utility decrement" som är knuten till dieten vilken varierar från -0.1306 (dvs. motsvarande diabetes) till -0.3, vilket medför en kostnad som varierar mellan 1 066 152 kr och 1 776 269 kr. Mercks förmodade "onyttighet" för HPA som används i analysen, vilken var -0.2153, ger en kostnad på 1 332 507 kr. Tidigare uppskattningar som har använt diabetes som jämförelsevärde har varit

försiktiga, vilket Merck har framhållit. TLV har tidigare accepterat kostnader per QALY som överstiger de belopp som beräknats för Kuvan. Beträffande t.ex. läkemedlet Duodopa beräknades kostnaden per QALY till 6,1 miljoner kr. En kostnad per QALY om 1 332 507 kr innebär således inte i sig att Kuvan ej ska inkluderas i läkemedelsförmånerna. Vidare ska det noteras att TLV i andra fall rörande sär läkemedel har accepterat att ingen kostnadsanalys överhuvudtaget har getts in. I själva verket har TLV i andra subventionsbeslut för sär läkemedel poängterat att de speciella omständigheter och humanitära skäl i fråga om sär läkemedel som kommer till uttryck i Förordningen bör vägas in i TLV:s subventions-beslut och att högre kostnader för sär läkemedel således kan accepteras än vad som gäller för andra läkemedel. I detta sammanhang ska det också noteras att om Kuvan istället hade använts för ett stort antal patienter hade kostnaden per QALY blivit signifikant lägre. Detta är fallet då priset för sär läkemedel beaktar utvecklingskostnader för läkemedlet, vilket fördelat på enbart ett fåtal patienter ger ett högre enhetspris än vad som skulle vara fallet om läkemedlet kunnat användas av fler patienter. Med beaktande av att Kuvan är ett sär läkemedel och således i sig mer kostsamt än vanliga läkemedel (vilket medför att kostnaden per QALY för sär läkemedel alltid är hög) är TLV:s strikta bedömning för Kuvan orimlig eftersom det innebär att patienter förvägras vård på lika villkor. Det bör i sammanhanget också noteras att beräkningarna bygger på ett antal olika antaganden, varför kostnaden per QALY kan komma att rent faktiskt visa sig lägre. Ytterligare data behöver inhämtas för att närmare kunna bedöma detta. Då det förväntas att antalet patienter med HPA kommer att öka med tiden är det troligt att kostnaden per QALY därmed också kommer att sjunka. Rena budgetmässiga hänsyn är inte relevanta aspekter att beakta enligt lagen om läkemedelsförmåner m.m. Då Kuvan uppfyller alla krav i nämnda lag saknas grund för TLV att avslå Mercks ansökan.

TLV har utvecklat grunderna för sitt bestridande genom att anföra i huvudsak följande. Avgörande för bedömningen av om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna är att det uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Det är det sökande företaget som ska visa att förutsättningarna är uppfyllda. Samhällets resurser till läkemedel är inte oändliga. TLV:s uppdrag är att göra öppna prioriteringar, pengar som går till läkemedel kan alltid användas inom andra områden. Subvention kan inte beviljas för läkemedel vars kostnad inte står i rimlig relation till den marginalnytta, mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet, det tillför. Av TLV:s praxis framgår vad som bestämts vara rimligt att betala för marginalnyttan, mätt i kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår), även för de patientgrupper som har de största behoven. Besluten är fattade av en expertnämnd som är tillsatt av Regeringen med uppdraget att göra öppna prioriteringar. För alla läkemedel som TLV beviljar subvention måste nyttan av läkemedlet vägas mot kostnaden. Även om sjukdomar som det är angeläget att behandla får kosta mer per QALY, finns det en gräns för hur mycket en QALY kan få kosta. Detta gäller även för sär läkemedel. Om betalningsviljan för en QALY höjs för läkemedlet Kuvan medför detta att alla andra läkemedel mot sjukdomar av samma eller högre svårighetsgrad som HPA också får kosta mer för den marginalnytta det tillför, oavsett om det är sär läkemedel eller ej. Det vill säga TLV skulle behöva acceptera en motsvarande höjning per QALY även för dessa läkemedel. Detta kräver ökade resurser som i så fall måste tas från andra områden.

Etiska principer

Vid bedömning av om ett läkemedel ska subventioneras och ingå i läkemedelsförmånerna utgår förmånslagen från tre etiska principer. Människovärdesprincipen innebär inte att alla ska få den vård de behöver och förväntas ha nytta av så som Merck påstår utan att vården ska ges med

respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Detta framgår tydligt av utredningens uttalanden om att denna princip inte räcker som urvalskriterium. Om alla har lika värde och lika rätt men resurserna är begränsade, kan inte alla få vad de egentligen har rätt till. Ett urval utifrån behov måste då göras (jfr SOU 2001:8 sid. 33-34). Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att den som har de största behoven av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården, varvid angelägenhetsgraden att behandla är av central betydelse när det gäller prioriteringar i vården. Av utredningens uttalanden framgår att behovs- och solidaritetsprincipen innebär att förhållandevis mer resurser ska ges till de mest behövande, till dem med de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten. Alla resurser kan emellertid inte gå till denna grupp. Det finns många sjukdomar som har hög angelägenhetsgrad, och även inom en prioriteringsgrupp kan angelägenhetsgraden variera. Även om dietrestriktioner till följd av HPA kan förefalla inskränkande på livsföringen och mödosamt att iakttas, ska denna inskränkning i livsföringen ställas i relation till de övriga tillstånd som hälso- och sjukvården har att behandla. Utifrån det av företaget inskickade underlaget förefaller dietrestriktioner till följd av PKU leda till livskvalitetsförluster på mellan 0,0604 och 0,095. Något förenklat innebär detta en sänkning av livskvaliteten med mellan 6 och 9,5 procent. Det finns ett flertal tillstånd som har en avsevärt större påverkan på livskvaliteten. Som exempel kan nämnas hemodialys vid njursvikt, obehandlad svår depression och medelsvår Parkinsons sjukdom. För svår Parkinsons sjukdom finns det skattningar som tyder på att livskvaliteten är 0,10. Något förenklat innebär detta en sänkning med livskvalitet med 90 procent. Det ska poängteras att livskvaliteten för dessa patienter kan vara nedsatt av andra tillstånd, men det torde utifrån referenserna vara uppenbart att dessa tillstånd medför betydligt större livskvalitetsförluster än vad en diet gör, även om den i många fall skulle vara besvärlig att följa. I läkemedelsförmånslagen är den tredje principen om kostnadseffektivitet väl uttalad. Av förarbetena

framgår att TLV vid beslut om subvention ska bedöma om kostnaden är rimlig utifrån ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. 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. Detta innebär att TLV inte bara tittar på kostnader utan även nyttan ur ett samhällsperspektiv.

Särläkemedel

I sitt överklagande framhåller Merck bland annat betydelsen av att Kuvan är ett särläkemedel. Att Kuvan har särläkemedelstatus innebär inte att läkemedlet per automatik har rätt till subvention i Sverige. Att ett läkemedel har klassats som ett särläkemedel innebär att det är ett läkemedel för en liten patientgrupp med en sällsynt sjukdom. Att Merck har fått Kuvan klassificerat som särläkemedel innebär också att företaget i enlighet med Förordningen erhållit avsevärda ekonomiska lättnader under läkemedlets framtagande och marknadsexklusivitet under tio år. Rådets förordning om särläkemedel innebär att EU har infört avsevärda, och ekonomiskt betydande, fördelar för den forskande läkemedelsindustrin när man tar fram läkemedel för dessa patientgrupper i syfte att de ska uppmuntras att ta fram läkemedel till rimliga priser. I läkemedelsförmånslagen finns inget stöd för att särbehandla särläkemedel eller ovanliga sjukdomar. För särläkemedel accepterar TLV en mindre mängd data som underlag för subventionsbeslut. Därigenom föreligger och godtas en större osäkerhet vid bedömning av ett särläkemedels effekt, då resultatet som tas fram i kliniska studier av naturliga skäl baseras på en mindre grupp patienter.

TLV:s beslut och dess förenlighet med EU-rätten

TLV:s beslut strider inte heller mot EU-rätten. Som TLV tidigare har framfört gäller Rådets förordning om sär läkemedel endast framtagande av läkemedel under godkännandeprocessen. EU:s institutioner har vid flera tillfällen gett uttryck för inställningen att EU-rätten inte inkräktar på medlemsstaternas behörighet att utforma sina socialförsäkringssystem. Denna utgångspunkt har vad gäller prissättning på läkemedel och deras inordnande i det nationella socialförsäkringssystemet bland annat manifesterats genom transparensdirektivet, vars syfte är att säkerställa insyn i dessa system oavsett hur de har konstruerats. Denna princip har även slagits fast av denna domstol i mål nr 3394-06 (Andapsin). TLV vill framhålla att det grundläggande syftet med Rådets förordning om sär läkemedel inte är att alla sär läkemedel ska subventioneras till vilket pris som helst. Syftet är att genom diverse lättnader under utvecklingsskedet underlätta för industrin att ta fram läkemedel för mindre patientgrupper till rimliga priser. Vare sig förordningen, de rekommendationer som Rådet gav den 8 juni 2009 eller tidigare initiativ innehåller några anvisningar om vilka subventionsbeslut som ska fattas av de nationella subventionsmyndigheterna. Enligt transparensdirektivet har myndigheterna full frihet att kontrollera läkemedelsprodukters andel i samhällets sjukvårdskostnader. Detta innefattar bland annat såväl direkt som indirekt priskontroll på läkemedel. TLV:s beslut strider således varken mot EU-rätten eller Rådets förordning om sär läkemedel.

Subvention av Kuvan i andra länder

Merck framhåller att Kuvan subventioneras i flera andra europeiska länder. Att andra länder subventionerar Kuvan medför inte att läkemedlet automatiskt ska erhålla subvention enligt de svenska reglerna. Varje medlemsland har sina egna subventionsregler. Det saknar relevans om andra europeiska länder har eller inte har beslutat om subvention för

Kuvan, eftersom länderna har olika nationella rättssystem för dessa frågor. Det kan även noteras att myndigheten i Danmark inte har beviljat Kuvan subvention. Inte heller i Norge har Kuvan beviljats generell subvention. Enligt uppgift från norska Legemiddelverket har två patienter beviljats individuell subvention. TLV har enligt läkemedelsförmånslagen inte någon möjlighet att besluta om individuell subvention på enskildas ansökan. I det svenska systemet har däremot landstingen givits denna möjlighet genom avtal om ersättning för läkemedelsförmåner som träffats mellan staten och landstingen.

Yrkandet om dispens från lagens krav att uppfylla kriterierna för subvention

Merck har framställt yrkande om att förvaltningsrätten ska bevilja att Kuvan ska få ingå i läkemedelsförmånerna under en provotid om 5 år. Till stöd för detta har Merck framfört att TLV tidigare fattat beslut om subvention med villkor att marknadsförande företag ska komma in med ytterligare information. I vissa ärenden har TLV accepterat en viss osäkerhet och villkorat ett beslut om subvention med ett krav på ytterligare uppgifter inom viss tid. Ett sådant förfarande är endast aktuellt i de fall företagets hälsoekonomiska analys visar att användningen av läkemedlet till det ansökta priset är kostnadseffektivt, under förutsättning att de antaganden företaget gjort om effekt, användning etc. uppfylls. Det kan därför vara aktuellt att efter viss tids användning få detta bekräftat. Detta kan särskilt vara motiverat för säräkemedel eftersom underlaget i dessa fall av naturliga skäl är mer begränsat. Men ett sådant villkor kan aldrig läka att användningen från början, enligt företagets analys, inte kommer att vara kostnadseffektiv. Att få in ytterligare data som bevisar detta faktum gör inte att användningen plötsligt framstår som mer kostnadseffektiv. TLV kan således inte bevilja subvention med ett villkor om ytterligare data för ett läkemedel som enligt företagets hälsoekonomiska modell inte

kommer att vara kostnadseffektiv. TLV:s beslut utgör inte en avvikelse från myndighetens tidigare praxis i dessa ärenden. Att företaget gemensamt med den godkännande myndigheten har överenskommit att göra uppföljningsstudier visar bara på den osäkerhet som råder avseende läkemedlets effekter och ger inte företaget rätt till subvention till vilket pris som helst under insamlandet av dessa data. Det är företaget som ska visa att förutsättningarna för subvention och att kriterierna i 15 § läkemedelsförmånslagen är uppfyllda redan vid ansökningstillfället. Lagen ger ingen möjlighet att bevilja dispens från detta krav. TLV anser således att yrkandet om dispens ska avslås.

Vilken marginalnytta tillför Kuvan?

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har i produktresumén definierat "tillfredsställande behandlingssvar" som ≥ 30 procent sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet eller uppnående av de terapeutiska målen för fenylalanin i blodet som satts upp för en enskild patient av behandlande läkare. Av Mercks yttrande framgår att de patienter som behandlas med Kuvan som tillägg till diet uppskattas ha en genomsnittlig sänkning med 28 procent av fenylalanin i blodet. Det råder inte konsensus om vilka nivåer i blodet man bör sträva efter, och målnivåerna varierar med åldern. Hos en person utan PKU brukar värdena vara ca $60 \mu\text{mol/l}$. Mer rimliga nivåer att sträva efter för patienter med PKU är enligt företagets ansökan $<600-700 \mu\text{mol}$, vilket också verkar vara i linje med andra länders riktlinjer enligt EMA. EMA har tittat på nationella guidelines och konsulterat experter och konstaterar att en nivå på $<600 \mu\text{mol}$ i blodet är representativt för ett typiskt kliniskt terapeutiskt mål. Merck framhåller emellertid att nya studier indikerar att accepterade nivåer är för höga. I en del av studierna har Merck använt en gräns på under $360 \mu\text{mol/l}$ som målvärde. Även om den av företaget ingivna metaanalysen av Waisbren inte kan identifiera en optimal fenylalaninnivå för tidig behandling av HPA-

patienter, framgår att det finns bevis som stöder fördelar med nivåer under 600 $\mu\text{mol/l}$. Företaget hävdar att "behandling med Kuvan ger de svarande patienterna fenylalaninnivåer som ligger inom de nivåer som rekommenderas för respektive patients åldersgrupp." Merck påstår även att Kuvan är "den enda behandling som säkerställer att fenylalaninnivåerna bibehålls inom de rekommenderade värdena." Inte något av dessa påståenden är korrekta, inte ens för den grupp patienter som bedömts svara på Kuvanbehandlingen. Sänkningen av fenylalaninnivåerna med i genomsnitt 28 procent leder inte med nödvändighet till att patienterna når målvärdena. Företaget hävdar vidare att "runt hälften av de patienter som följer dieten inte lyckas behålla nivåerna inom rekommenderade gränser" samt att "en stor del av patienterna runt 50 procent har nivåer vilka överstiger de maximalt rekommenderade nivåerna. TLV kan utifrån aktbilaga 10 i ansökningsärendet konstatera att patienter hade fenylalaninnivåer som översteg de rekommenderade värdena i ungefär 40 procent av mättillfällena. För yngre patienter var fenylalaninnivåerna i genomsnitt bättre än för äldre patienter. Det bör påpekas att målvärdena för yngre patienter var avsevärt lägre satta än de som företaget använt i sin ansökan (<350-480 $\mu\text{mol/l}$ för patienter upp till tio år, jämfört med 600 $\mu\text{mol/l}$ för patienter i företagens ansökan). Företagets argument att cirka hälften av patienterna inte når målvärdena vid behandling med dietrestriktioner framstår därmed som en överskattning utifrån resultaten i denna studie. Merck hävdar att Kuvan helt återställer den enzymaktiviteten som HPA-patienter saknar och att behandling med Kuvan är väsentligen mer ändamålsenlig än dietbehandling. Utifrån de underlag Merck har lämnat in i ärendet kan TLV konstatera att andelen patienter som svarar på behandlingen med Kuvan varierar i olika studier. Av den kliniska studien PKU-001 som omfattade dosen 10 mg/kg svarade 19,8 procent av patienterna på behandlingen och cirka 80 procent av patienterna svarade inte på behandling med Kuvan. De 19,8 procent av patienterna som svarade på behandling med Kuvan i studien PKU-001 ingick sedan i studie

PKU-003. Om fenylalaninnivån i blodet efter åtta dagar hade sänkts med 30 procent eller mer ansågs patienten ha svarat på behandlingen. Cirka 7 procent av patienterna svarade inte på den fortsatta behandlingen, trots att de svarat på behandlingen tidigare. I studien PKU006 del 1 som avsåg dosen 20 mg, svarade 56 procent av patienterna på behandlingen vilket betyder att 44 procent inte svarade på behandling med Kuvan. I PKU006 del 2, som omfattade de patienter som svarat i del 1 av studien, var det 15 procent som inte tolererade något tillägg av fenylalanin alls, trots att tidigare svarat på behandlingen. Av studierna framgår tydligt att det är många patienter som inte svarar på behandling med Kuvan. Detta gäller även om de tidigare ansetts svara på behandlingen. Man kan inte utifrån baslinjevärdena förutse vilka som kommer att få fortsatt effekt.

Merck uppgav i ansökan att 10 procent av patienterna fick så god effekt av Kuvan att de kunde avsluta dietbehandlingen. Sedan har företaget ändrat uppgiften och i överklagandet hävdar att upp till 25 procent kan förväntas avsluta dietbehandling och att det av studierna framgår att upp till 50 procent av patienterna får så god effekt att de kan avsluta dietbehandlingen. Av det underlag företaget lämnat in i ärendet framgår emellertid inte hur stor andel av patienterna som kan avsluta dietbehandlingen och enbart använda Kuvan. TLV har förståelse för de patienter som anser att behandling med Kuvan är att föredra framför diet. Av företagets dokumentation framgår emellertid att det är väldigt få patienter som överhuvudtaget får effekt av Kuvan. Något stöd för hur många patienter som får så god effekt av Kuvan att de kan avsluta dietbehandlingen finns inte i de av företaget inlämnade studierna. Studierna har inte varit designade för att visa hur många patienter som kan avsluta dietbehandlingen, vilket gör att man inte kan dra några säkra slutsatser angående detta. Många patienter svarar inte på Kuvanbehandling och merparten av de som svarar måste fortsätta med diet. Merck har

således inte gjort sannolikt att behandling med Kuvan är väsentligt mer ändamålsenligt än diet för hela patientgruppen.

Relevant jämförelsealternativ

Merck hävdar att det inte är korrekt att jämföra behandling med Kuvan med behandling med diet. Merck framhåller även att behandling med diet inte är tillräcklig, och att enbart diet inte är lämplig. Diet har använts i Sverige sedan år 1968 med ett mycket gott resultat. Av Socialstyrelsens uppgifter om sällsynta diagnoser framgår att risk för skador med HPA kan förebyggas genom tidigt insatt dietbehandling som gör det möjligt för barnet att utvecklas normalt. Av den av Merck ingivna metaanalysen av Waisbren framgår att "The only treatment currently available involves lifelong dietary measures, the continuation of which confers substantial health benefits to patients in adult life." Ytterligare stöd för att diet generellt är ett rimligt jämförelsealternativ skriver företaget i sin ansökan: "If treated from an early age, patients are generally wellfunctioning but the rigid diet compromises the daily lffe". Vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet ska läkemedlets marginalnytta bedömas. Läkemedlet ska då jämföras med den i Sverige mest relevanta alternativa behandlingen. Att dietbehandling skiljer sig åt från en läkemedelsbehandling innebär inte att den inte är den mest relevanta behandlingen. Diet finns och används idag och är därför det behandlingsalternativ som Kuvan ska jämföras med.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet bör i allmänhet bedömas med utgångspunkt i den kliniska dokumentationen som läkemedelstillverkaren har presenterat i samband med godkännandet (prop. 2001/02:63 sid 46). Att det krävs någon form av klinisk dokumentation framgår även av länsrättens uttalanden i ärendet *Reductil* där domstolen uttalar att trots att de av företaget åberopade vittnena visserligen uttalade sig till stöd för vad bolaget angett,

saknas vetenskapligt belägg för denna ståndpunkt då några studier som visar detta inte hade lagats fram för rätten. Av TLV:s praxis framgår att Nämnden för läkemedelsförmåner har bedömt att en rimlig kostnad per QALY för läkemedel mot livshotande sjukdomar (prioriteringsgrupp I). Vid beräkning av kostnad per QALY för Kuvan tas de fördelar som företaget har visat att Kuvan har jämfört med dietbehandling in i beräkningarna om förbättrad hälsa och ökad livskvalitet för dessa patienter i den hälsoekonomiska modellen. Dietens negativa påverkan på livskvaliteten finns också med i fördelarna för Kuvan. De flesta patienter som inte får effekt av Kuvan eller för liten effekt måste ändå ha diet. Företagets hälsoekonomiska analyser visar att kostnaden per QALY är mellan 1,3 och 1,8 miljoner kr vid behandling inom läkemedlets indikation. Osäkerheten i företagets analyser är emellertid mycket stor, även för att gälla ett särläkemedel. Det saknas data som visar vilka effekter dåligt kontrollerade fenylalaninnivåer ger på lång sikt. Det råder även stor osäkerhet angående livskvalitetsskattningar för dessa patienter. Vid känslighetsanalyser för olika antaganden om exempelvis dos, effekt och livskvalitet framkommer att kostnaden per QALY för Kuvan kan överstiga 5 miljoner kr. Angelägenhetsgraden för de tillstånd som kan uppstå vid dåligt kontrollerade fenylalaninvärden är visserligen hög, men trots detta har TLV funnit att kostnaden per QALY är för hög för att tilläggsbehandling med Kuvan för de patienter som svarar på läkemedlet ska anses vara kostnadseffektiv. Kuvan uppfyller därför inte kriterierna i 15 § läkemedelsförmånslagen, varför det inte kan ingå i läkemedelsförmånerna.

Merck framhåller också att de har haft höga utvecklingskostnader. Enligt Läkemedelsverket har sex patienter fått Kuvan på licens. Ytterligare 64 patienter har fått Tetrahydrobiopterin på licens. Visserligen var tetrahydrobiopterin enbart en "kemisk substans", men enligt Merck är "det samma sak som Kuvan." Merck har genom den fördelaktiga behandlingen

av sär läkemedel, med avsevärda ekonomiska lättnader, fått sär läkemedelsstatus för denna produkt och marknadsexklusivitet för godkänd indikation i hela Europa. Det kan vara värt att framhålla att det andra företaget sålde substansen till ett pris som var 40 procent lägre än det pris som Merck ansökt om. Att sär läkemedel alltid måste vara kostsamma på grund av höga utvecklingskostnader är en sanning med modifikation då dessa faktiskt får avsevärda lättnader från avgifter vid framtagandet av dessa läkemedel. Att ett företag har eller inte har haft höga utvecklingskostnader är irrelevant.

Landstingssubvention

Merck har i invänt mot att TLV i beslutet hänvisat till så kallad landstingssubvention och menar att TLV saknar rättslig grund för detta. Förmånssystemet enligt läkemedelsförmånslagen är i huvudsak ett produktinriktat system. Detta framgår även tydligt av förarbetena till lagen (prop. 2001/02:63 s. 37). TLV kan i vissa undantagsfall besluta om begränsad subvention till en viss patientgrupp. Detta har emellertid inte varit möjligt i detta ärende. Däremot kan enskilda landsting se till att patienter får tillgång till behandlingen på landstingets bekostnad i de fall läkemedlets användning för just enskilda patienter framstår som kostnadseffektiv. Denna typ av förfarande strider inte mot läkemedelsförmånslagen. Tvärtom, så har sådant förfarande tidigare även accepterats av länsrätten i mål nr 4142-06 (Undestor Testocaps). Merck framför också att det finns risk för olika behandling i de olika landstingen. TLV anser att det föreligger en mycket liten risk för olika behandling av landstingen när det gäller Kuvan. Landstingens NLT-grupp (Nya läkemedelsterapier) har av landstingsdirektörerna anmodats att ge en rekommendation över möjligheten att använda landstingens undantagsrutin för finansiering av Kuvan vid sidan av läkemedelsförmånerna. Landstingen har en ambition att liknande extraordinärt stöd inte sker godtyckligt och att en samordning görs mellan landstingen.

Övrigt

Merck hänvisar till 2 a § hälso- och sjukvårdslagen och framhåller att TLV beslut strider mot denna paragraf då TLV har låtit ekonomisk hänsyn väga tyngre än patientens önskemål. TLV håller inte med om detta. TLV har till uppgift att väga nyttan mot kostnaden. Att vård ska genomföras i "samråd" med patient så långt möjligt, innebär inte att alla läkemedel eller behandlingar som en patient önskar ska subventioneras. Av förarbetena till hälso- och sjukvårdslagen framgår tydligt att patienternas rätt till självbestämmande är begränsad. Avgöranden om innehållet och omfattningen av vården måste alltid ankomma på sjukvårdshuvudmännen. Patienten kan inte kräva att en viss form av vård ges. TLV:s beslut är således inte heller i strid med 2 a § ovan angivna lag. TLV kan inte bevilja subvention för ett läkemedel som inte bedöms vara kostnadseffektiv. Detta framgår av 15 § läkemedelsförmånslagen. Enskilda patienters önskemål styr inte rätten till subventionen. TLV:s beslut är därför inte heller i strid med 2 eller 2 a §§ hälso- och sjukvårdslagen.

Merck hävdar även att TLV:s enhetliga tillämpning av 15 § läkemedelsförmånslagen kan medföra diskriminering då det medför att en viss grupp missgynnas. TLV anser inte att den tolkning och tillämpning av lagen som TLV gör medför att en viss grupp missgynnas eller diskrimineras, tvärtom. Lagen och dess människovärdesprincip innebär att TLV inte kan diskriminera de med en ovanlig sjukdom i förhållande till de med en mer vanlig sjukdom. Kravet på kostnadseffektivitet gäller även för dessa patienter. Kostnadseffektivitetsbedömningen påverkas inte av antalet patienter utan av ett läkemedels effekter (marginalnytta).

Merck har genmält i huvudsak följande.

Kostnadseffektivitet

Det procentuella antalet svenska patienter som svarar på behandling med Kuvan är oklart, då Kuvan är ett nytt läkemedel och antalet svarande patienter ännu inte har undersökts närmare. HPA-experternas uppskattning är dock att runt 30-40 procent torde vara svarande. Bedömningen kan dock variera mellan olika personer, vilket är anledningen till att något olika uppgifter lämnats. Exakt antal patienter som svarar på behandling med Kuvan är dock i sak inte av betydelse då subvention för Kuvan enbart söktes för den indikation som godkänts, dvs. för patienter som svarar på Kuvan. Genom initiala tester och uppföljning säkerställs att Kuvan tillhandahålls enbart de patienter som svarar på behandlingen. Oavsett om det är ca 25 procent eller ca 30-40 procent är det dock en stor grupp av patientgruppen som förväntas vara svarande till behandling med Kuvan. Det stämmer att det finns ett positivt doseffektsamband. Hur långt detta doseffektsamband sträcker sig och i vilken utsträckning patienter kommer att erhålla annan dosering än 10 mg per kilo är dock okänt. Detta medför att det är möjligt både att vissa patienter kommer att behöva mindre än 10 mg per kilo och att vissa kommer att behöva mer än 10 mg per kilo. De högre värden som TLV tagit upp är således högst hypotetiska och ej i enlighet med vad som prövats inför TLV:s beslut där utgångspunkten varit 10 mg per kilo. Det ska återigen noteras att Merck har beräknat en annan livskvalitetsförlust än TLV. Om värdet som Merck har beräknat, -0.2153, används istället för -0.1306 är kostnaden per QALY 1 332 507 kr. Det belopp som angetts i bilaga 1 till TLV:s yttrande är dessutom baserat på det pris som ursprungligen begärdes för Kuvan. Då detta pris inte är i linje med det pris som Merck slutligen ansökt om och som gäller i förevarande mål är således beloppet angivet i nyssnämnda Bilaga 1 irrelevant. I detta hänseende önskar Merck på nytt belysa de stora kostnader som dietbehandling medför

såväl för den enskilda patienten som för samhället i stort. Eva Falk Carlsson, ordförande i svenska PKU-föreningen, har beräknat de kostnader dietbehandling kostar samhället. Kostnaderna är baserade på uppgifter som Eva Falk Carlsson har erhållit från en styrelseledamot i Riksförbundet Sällsynta Diagnoser (som i sin tur erhållit dem från en PKU-dietist) samt docent Jan Alms uppgifter. Enligt beräkningen uppgår kostnaderna vid dietbehandling av två olika personer (flicka på 7 år samt pojke på 15 år) till 358 600 kr respektive 486 400 kr per år. Beräkningen visar att behandling med Kuvan i det ena fallet leder till en samhällsvinst på 166 600 kr och i det andra fallet endast ger en marginellt ökad kostnad på cirka 6 400 kr per år. Enligt de uppgifter Merck tagit del av är det vanligt att föräldrar till barn med HPA, dvs. barn som erhåller dietbehandling, i stor utsträckning gått ner i tjänst, i vart fall till barnen är tio år gamla, vilket har väsentlig inverkan på samhällets kostnader för dietbehandlingen. Då Kuvan väsentligt underlättar behandling av sjukdomen och dessutom har betydligt bättre effekter än diet kan det förutsättas att dessa kostnader kan minskas stort om Kuvan subventioneras.

Merck önskar härvid framhålla att Kuvan ger betydligt bättre effekter än diet från såväl ett medicinskt som socialt perspektiv samt att starkt stöd finns såväl från medicinska experter som den berörda patientgruppen till att behandling med Kuvan skall subventioneras och de betydande hälso- och livskvalitetsvinster som berörda patienter och dess närstående upplever vid behandling med Kuvan. Vad gäller det exakta antal patienter som svarar på behandling med Kuvan är också denna fråga i sak irrelevant, då subvention för Kuvan enbart söks för patienter som svarar på behandling med Kuvan. De patienter som inte uppfyller kriteriet, dvs. minst 30 procent sänkning av fenylalanin-nivåerna, kommer inte att erhålla Kuvan. Det ska dock noteras att Merck redan uppvisat omfattande bevisning till stöd för att Kuvan kommer att vara ett effektivt behandlingsalternativ. Andelen HPA-patienter som inte klarar av att hålla fenylalanin-nivåerna inom rekommenderade värden med hjälp endast av dietrestriktioner är stor. Även

om storleken på denna grupp inte är helt fastställd är det ställt utom all tvekan att bristande efterlevnad med dieten är ett utbrett problem – vilket leder till för höga fenylalaninnivåer, vilket i sig kan leda till irreversibla skador på centrala nervsystemet – och att det finns ett stort antal patienter som inte lyckas nå sina målvärden trots att de följer dieten. Att problemet är välkänt, omfattande och medför stora risker för patienternas hälsa är otvistigt. Antalet patienter som vid behandling med Kuvan kan antas helt sluta med dietbehandling har av Merck uppskattats baserat på uppgifter i relevanta tillgängliga studier. Tidigare uppgifter om cirka 10 procent var mycket försiktiga. Merck har senare funnit att en mer trolig andel är runt 25 procent. Även denna uppskattning är dock försiktig mot bakgrund av att det finns studier som visar att behandling med Kuvan kan medföra att runt hälften av patienterna helt kan avsluta dietrestriktionerna. Genom en kort prövoperiod, vilken i de flesta fall inte kommer att överstiga 48 timmar och i vissa fall kommer att vara i maximalt fyra veckor, fastställs om en patient svarar på behandling med Kuvan. Detta anges uttryckligen i Mercks överklagandeskrift av den 11 februari 2010 att nämnda patienter även fortsättningsvis uppfyller kriterierna för behandling kommer att säkerställas genom fortsatt klinisk övervakning av patienterna. Flera av de oklarheter som tas upp i TLV:s yttrande rörande procentuella andelen patienter som svarar på behandling med Kuvan samt antalet patienter som helt kan sluta med dietrestriktioner kan utredas och klarläggas under en tidsbegränsad subventionsperiod i enlighet med Mercks andrahandsyrkande. Även osäkerheterna i fråga om kostnadseffektivitetsanalyserna kan minskas under en sådan begränsad subventionsperiod eftersom ytterligare data kommer att inhämtas. Merck har presenterat klinisk dokumentation som utvisar att Kuvan är ett säkert och effektivt läkemedel. Att Kuvan uppvisar god klinisk effekt torde vara otvistigt. "Tetrahydrobioptin" är inte ett läkemedel utan en kemisk substans. Substansen är lik den aktiva substansen i Kuvan, men inte "samma sak som Kuvan" vilket TLV tycks mena att Merck gjort gällande.

Tetrahydrobioptin är inte ett godkänt läkemedel. Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna substans i vetenskapliga studier och tillverkaren av substansen har därigenom inte åsamkats kostnader för nämnda studier. Som visats ovan är utrymmet för kostnadseffektivitetsbedömningar små när det rör behandlingen av allvarliga sjukdomar inom prioriteringsgrupp I. Kuvan är godkänd för behandling av en allvarlig sjukdom inom prioriteringsgrupp I. Såväl samtliga svenska medicinska experter som berörd patientgrupp har uttryckt starkt stöd för subvention av Kuvan. Behovet för Kuvan är således mycket stort. Som tidigare redovisats, och som på nytt behandlas under punkt 12 nedan, är dietrestriktioner dessutom inte ett relevant jämförelsealternativ till Kuvan. Det är riktigt att HPA inte kräver akuta livsuppehållande insatser. HPA är en livslång, mycket allvarlig sjukdom som medför gradvis försämring av patientens hälsa. Som ovan angivits skall gruppen svårt och långvarigt sjuka prioriteras lika högt som patienter med behov av akut livräddande åtgärder.

Relevant jämförelsealternativ

Dietbehandling har använts under mycket lång tid i Sverige. Jämfört med ingen behandling alls är resultaten förhållandevis goda. Att diet använts under lång tid och visat sig ge positiva resultat medför dock inte att dietrestriktioner utgör den lämpligaste behandlingen i ett läge när ett effektivare och lämpligare läkemedel (t. ex. vad gäller efterlevnadsgrad) har utvecklats och godkänts till försäljning. Vid en jämförelse mellan Kuvan och diet framgår tydligt väsentliga skillnader som gör att Kuvan och diet inte kan anses som jämförbara behandlingar. Merck vill härvid särskilt peka på följande. Kuvan är den enda behandlingen som ger ett fysiologiskt återställande. Detta är en väsentlig och avgörande skillnad mot dietbehandling eftersom dietbehandlingen — till skillnad mot behandling med Kuvan — innebär att patienterna måste anpassa hela sin livssituation under hela sin livstid efter sjukdomen och dessutom förorsakar andra

negativa kliniska effekter (t.ex. neurologiska och beteendemässiga problem, undernäring, övervikt och en lägre mineraltäthet i benen). Att diet inte ger tillfredställande resultat bekräftas bland annat genom det mycket starka stöd som finns från medicinska experter till att Kuvan ska beviljas subvention. Merck önskar dessutom på nytt framhålla att Kuvan är den enda behandling som ökar förmågan att bryta ned fenylalanin och därmed har en återställande verkan, dvs. den enda behandling som tar sikte på orsaken till de berörda patienternas sjukdom och direkt åtgärdar, helt eller delvis, tillståndet som sådant. Dietbehandling har ingen inverkan på de bakomliggande medicinska problem som HPA-patienter har utan innebär, som ovan angivits, till skillnad från Kuvan, att patienterna istället måste anpassa hela sitt liv till sjukdomen. I PKU-föreningens utlåtande, bilaga 15 till Mercks överklagandeskrift av den 11 februari 2010, anges således att dietkosten "är en sjukdomsbild i sig, en kronisk funktionsnedsättning". Även samtliga medicinska experter på HPA har bekräftat att Kuvan innebär något mer än dietbehandling och att det inte är möjligt att jämföra Kuvan med diet. Det är således inte möjligt att jämföra Kuvan med dietbehandling, då dessa behandlingar på väsentligt sätt skiljer sig åt vad gäller behandlingens effekter. Kuvan är den enda behandling som säkerställer att fenylalanin-nivåerna bibehålls inom de rekommenderade värdena. Dietbehandlingen har, vilket har redovisats i tidigare skriftväxling, stora begränsningar eftersom (i) bristande följsamhet är mycket stor — en mycket stor del av patienterna klarar inte av dietrestriktionerna, och (ii) även om patienterna klarar av att efterleva dietrestriktionerna, en mycket stor del av patienterna har nivåer vilka överstiger de maximalt rekommenderade nivåerna. Dessutom orsakar dietrestriktioner ett antal negativa fysiska och psykiska effekter hos patienterna. Dietrestriktioner kan således inte anses vara en jämförbar behandling då nämnda dietrestriktioner, vid sidan av att i sig orsaka negativa fysiska och psykiska effekter, brister i att säkerställa att patienterna undviker de höga fenylalanin-nivåer som är en följd av

sjukdomen och vilka ger upphov till allvarliga kliniska effekter.

En behandling som dels patienterna inte klarar av att följa och som innebär en sjukdomsbild i sig, som orsakar negativ fysisk och psykisk inverkan, och varken säkerställer acceptabla fenylalanin-nivåer eller ger stabilitet över fenylalanin-värdena, kan således inte anses som en med Kuvan jämförbar behandling. Skillnaderna mellan dietrestriktioner och Kuvan är således väsentligen större än att de “inte har exakt samma verkningsmekanism”. Utöver tidigare ingiven dokumentation får Merck hänvisa till bifogat brev 2010-03-22 från Riksförbundet Sällsynta Diagnoser som riksförbundet har skickat direkt till såväl TLV som till Sveriges Kommuner och Landsting. Brevet styrker i alla delar att Kuvan tillför hälsovinster som inte kan uppnås genom dietrestriktioner, att dietrestriktioner inte kan anses som jämförbar behandling med Kuvan, samt att det finns ett stort behov av att subventionera Kuvan.

UTREDNINGEN I MÅLET

Merck har yrkat att förvaltningsrätten ska hålla muntlig förhandling i målet och samt hålla vittnesförhör med docenten Jan Alm, Hanna Fälldin och Eva Falk Carlsson vid Svenska PKU-föreningen. Förvaltningsrätten avslog bolagets yrkande om muntlig förhandling genom beslut den 7 maj 2010 med motiveringen att såväl huvudsaken i målet som det Merck avsåg att styrka genom förhören lät sig väl utredas genom ett skriftligt förfarande.

Merck har ingett skriftliga utlåtanden från Hanna Fälldin, en patient med lång erfarenhet av dietbehandling och som även under tre år fått tillgång till behandling med Kuvan men nu tvingats återgå till dietbehandling, Eva Falk Carlsson, ordförande i Svenska PKU-föreningen samt medicine doktorn tillika docenten Jan Alm. Samtliga yttranden har åberopats till styrkande av att diet inte är jämförbar behandling med Kuvan, att behov av

Kuvan föreligger oavsett patientens ålder samt att kostnaderna för behandling med Kuvan och dietbehandling är jämförbara.

I övrigt har parterna åberopat och gett in åtskillig mängd skriftlig bevisning i form av vetenskapliga rapporter och hälsoekonomiska analyser m.m.

DOMSKÄL

Enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna (subventioneras) om kostnaderna för användningen av läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter (kostnadseffektivitetsprincipen). Vid bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet ska de grundläggande kraven i hälso- och sjukvårdslagen beaktas, dvs. människovärdesprincipen och behovssolidaritetsprincipen. Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Behovssolidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården (prop. 2001/02:63 s. 44). Vid bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet ska vidare ett brett helhetsperspektiv anläggas (a. a. s. 46). Vid bedömningen av om ett läkemedel uppfyller förutsättningarna för subvention måste således en avvägning göras mellan dessa grundläggande principer. Utgångspunkten har varit att förmånssystemet i huvudsak ska vara produktinriktat, vilket innebär att prövningen ska avse användningen av ett visst läkemedel. TLV bör dock undantagsvis kunna besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde (a. a. s. 37).

Den i målet huvudsakliga frågan är om läkemedlet Kuvan ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

Strider TLV:s beslut mot EU-rätten?

Merck har gjort gällande att TLV:s beslut står i strid med EU-rätten. Förvaltningsrätten gör i denna del följande överväganden.

Genom Rådets direktiv 89/105/EEG av den 21 december 1988 om insyn i de åtgärder som reglerar prissättningen på humanläkemedel och deras inordnande i de nationella sjukförsäkringssystemet (transparensdirektivet) har införlivats principen om att medlemsstaternas förmånssystem kan innebära att ett läkemedel omfattas av socialförsäkringssystemet först efter prövning av ansvarig myndighet (artikel 6). Utgångspunkten i transparensdirektivet har varit att säkerställa insyn i systemen oavsett konstruktion. Emellertid har kraven inte ansetts få påverka den långsiktiga nationella prispolitiken eller utformningen av socialförsäkringssystemen, utom i den mån det har ansetts vara nödvändigt för att möjliggöra insyn.

Rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär läkemedel, är endast tillämplig beträffande framtagande av läkemedel under godkännandeprocessen. Syftet med förordningen är inte att alla sär läkemedel ska subventioneras till vilket pris som helst utan att underlätta för läkemedelsindustrin att ta fram läkemedel för mindre patientgrupper till rimliga priser. Förordningen innehåller emellertid inga anvisningar om vilka läkemedel som ska subventioneras av de nationella myndigheterna. Dessa har således enligt transparensdirektivet full frihet att avgöra vilka läkemedel som ska omfattas av subvention. Förvaltningsrätten finner därför att TLV:s beslut inte kan anses strida mot EU-rätten.

Är Kuvan kostnadseffektivt och kan terapin jämföras med diet?

TLV har avslagit Mercks ansökan om att läkemedlet Kuvan ska ingå i läkemedelsförmånerna med hänvisning till att det inte är kostnadseffektivt.

I förarbetena till läkemedelsförmånslagen (prop. 2001/02:63) anges bl.a. följande.

Alla läkemedel bedöms inte utgöra värdefulla tillskott i den samlade terapiarsenalen. Nya läkemedel kan i grova drag delas upp i tre huvudgrupper. Den första gruppen utgörs av sådana läkemedel som gör det möjligt att framgångsrikt behandla en sjukdom som det tidigare inte funnits behandling för. Den andra gruppen läkemedel introduceras av läkemedelsföretaget med motivet att de har en bättre potential vid behandling av en viss sjukdom än de hittills använda. Den tredje gruppen utgörs av läkemedel som inte tillför något nytt i relation till befintlig terapi. Erfarenheten visar att nya läkemedel oftast är dyrare än de som redan finns på marknaden. En studie genomförd av Läkemedelsverket visade att hälften av de godkända läkemedlen under perioden 1987–2000 inte tillförde något nytt i jämförelse med de befintliga terapimöjligheterna (s. 27).

Det kan inte ställas krav på att ett nytt läkemedel skall tillföra något utöver befintlig terapi. Ett nytt läkemedel behöver alltså inte vara bättre eller ens likvärdigt jämfört med ett redan godkänt läkemedel. Den värdering som ligger till grund för ett beslut om att godkänna ett läkemedel för försäljning tillhandahåller i allmänhet inget besked om ett läkemedels marginalnytta och kostnadseffektivitet. I ljuset av dessa utgångspunkter bör en bedömning i varje enskilt fall ske rörande ett läkemedels kostnadseffektivitet. Vidare bör en bedömning ske rörande ett läkemedels marginalnytta. Ett läkemedel som ur ett samhällsligt helhetsperspektiv är kostnadseffektivt och minst likvärdigt i fråga om ändamålsenlighet jämfört med andra jämförbara behandlingsmetoder bör subventioneras med allmänna medel (s. 28).

I de fall jämförbara behandlingsalternativ saknas – t.ex. därför att det rör sig om ett nytt läkemedel som är avsett att behandla ett tillstånd som det tidigare inte funnits någon behandling för – bortfaller av naturliga skäl kriteriet avseende marginalnytta i samband med nämndens bedömning. Av de kriterier som här redovisats följer bl.a. att ett nytt läkemedel som är förknippat med högre kostnader än likvärdig befintlig terapi i allmänhet inte bör ingå i förmånerna. Vid ställningstagandet om ett nytt läkemedel innebär en högre kostnad i förhållande till befintlig terapi skall bedömas om

kostnaden står i rimlig relation till den uppnådda hälsovinsten (s.47).

Kammarrätten i Stockholm fann i dom den 19 juli 2006 (i mål nr 3888-05) att frågorna om marginalnytta och kostnadseffektivitet ska ses som tätt sammanknutna. Frågan om ett läkemedels kostnadseffektivitet blir därmed avhängigt av dess marginalnytta. Ju större marginalnyttan är desto högre kan priset vara och ändå bedömas som rimligt. Det innebär också att det medel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte kan godkännas för subvention om dess pris anses vara för högt.

Vid bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet bör utgångspunkten i allmänhet ligga i den kliniska dokumentation som läkemedelstillverkaren har presenterat i samband med godkännandet (se prop. 2001/02:63 s. 46). I målet har Kuvans kostnadseffektivitet mätts i vunen s.k. QUALY (Quality-Adjusted Life Years eller kvalitetsjusterade levnadsår). Idén med QUALY bygger på att man inte ska ta hänsyn till enbart hur många vunna levnadsår som olika medicinska terapier kan ge utan också till livskvalitén under dessa år.

Vid genomgång av de företagsekonomiska analyser som Merck har gett in – som kompletterats efter revidering av bl.a. parametern för livskvalitetsförlust från den för diabetes till ett lägre mått – framkommer att kostnaden per vunnen QUALY varierar kraftigt beroende på vilket jämförelsealternativ som används. För det fall Kuvan används som tillägg till diet, blir kostnaden per vunnen QUALY, jämfört med enbart diet, mycket hög, närmast 1,8 miljoner kr. I Mercks första hälsoekonomiska analys har antagits att de restriktioner som följer av den stränga diet patienterna måste iaktta samma livskvalitetsförlust som vid diabetes (0,1306). I den andra hälsoekonomiska analysen har denna parameter istället antagits vara 0,2153. Genom denna förändring sjönk kostnaden per vunnen QUALY från 1,8 miljoner kr till 1,3 miljoner kr. I målet har inte

presenterats någon bevisning som styrker vare sig att kvalitetsförlusten skulle vara just 0,2153 eller 0,1306 som vid diabetes. Kostnaden per vunnen QUALY kan således enligt domstolens mening komma att variera mellan 1,8 och 1,3 miljoner kr.

När man ska ta ställning till ett läkemedels kostnadseffektivitet ska, enligt nyss redovisade förarbetsuttalandena, läkemedlets marginalnytta bedömas. Läkemedlet i fråga ska då jämföras med den i Sverige mest relevanta alternativa behandlingen. Skulle jämförbara behandlingsalternativ saknas, bortfaller av naturliga skäl kravet på marginalnytta. I målet är upplyst att det i Sverige idag finns cirka 270 patienter som antingen har PKU eller brist på enzymet BH4. Den första gruppen är den största. Merck har i sina analyser jämfört effekterna av enbart diet med dels Kuvan som tillägg till diet dels Kuvan ensamt. Socialstyrelsen anser att behandlingen av den vanligaste formen av fenylketonuri ska vara noggrann diet, med en individuellt anpassad proteinreducerad kost för att minska intaget av fenylalanin. Merck påstår emellertid att det är direkt felaktigt att jämföra Kuvan med dietbehandling och framhåller att diet inte är tillräcklig. Att dietbehandling skiljer sig från läkemedelsbehandling medför emellertid inte per automatik att diet *inte* ska anses vara den mest relevanta behandlingen. I detta avseende fäster förvaltningsrätten särskilt avseende vid vad medicine doktorn tillika docenten i pediatrik Jan Alm uppgett beträffande behandlingar av HPA; nämligen den omständigheten att såväl diet som Kuvan är att anse som behandlingar. Att en strikt diet i hög grad påverkar patienters liv – något som Eva Falk Carlsson och Hanna Fälldin har vittnat om – är en omständighet som förvaltningsrätten inte på något sätt ifrågasätter. Varken detta förhållande eller den omständigheten att läkemedelsbehandling och diet faktiskt skiljer sig åt kan emellertid diskvalificera diet som den mest relevanta terapi som Kuvan ska jämföras med. I detta avseende har domstolen även beaktat att TLV i sin egen praxis har funnit att kirurgi respektive bäckenbottenträning i där angivna fall kan

vara det mest relevanta alternativet till läkemedelsbehandling (jfr Läkemedelsförmånsnämndens beslut den 22 december 2006, dnr 1169/2006 och TLV:s beslut den 22 december 2008, dnr 884/2008).

Med hänsyn till det anförda finner rätten att diet är den mest relevanta behandling som Kuvan ska jämföras med.

Kuvan är ett sär läkemedel, dvs. ett läkemedel som kännetecknas av att det är avsett för behandling av ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Angelägenhetsgraden för sär läkemedel anses vara hög. Vid genomgång av TLV:s praxis i fråga om vad som kan bedömas vara en rimlig kostnad för ett sär läkemedel vid mycket svår sjukdom (se TLV:s beslut med dnr, 395/2008, 1484/2007, 419/2006, 969/2006, 1154/2006 och 2274/2007), framkommer att TLV inte tidigare har beviljat subvention för ett läkemedel med en så hög kostnad per QUALY som mellan 1,8 miljoner kr och 1,3 miljoner kr. TLV har i sitt beslut i förevarande mål gjort bedömningen att de vinster som uppstår med behandlingen inte står i rimlig proportion till kostnaden per vunnen QUALY jämfört med dietbehandling. Förvaltningsrätten finner inte skäl att frånga denna bedömning, detta särskilt med beaktande av att den grupp där diet inte har någon effekt består av enbart fyra patienter i landet – patienter för vilka behandling dessutom har tillgodosetts inom ramen för det avtal om ersättningsförmåner som har träffats mellan staten och landstingen.

Kuvans marginalnytta

Vid genomgång av EMEA CHMP Assessment Report for Kuvan framgår tydligt att det är många patienter som inte svarar på behandling av Kuvan. Av studien PKU006 del 1 framgår att 44 procent inte svarade på behandling med Kuvan. I del 2, som omfattade de patienter som svarat på

första delen av studien, var det 15 procent som inte tolererade något tillägg av fenylalanin alls, trots att de tidigare svarat på behandlingen. Av de genomförda studierna går inte att dra någon slutsats om hur stor andel av patienterna som kan avsluta dietbehandlingen och enbart använda Kuvan. Såvitt framkommit i målet har de vetenskapliga studierna inte heller varit utformade för att visa detta. Mot bakgrund härav finner förvaltningsrätten att Merck inte har gjort sannolikt att behandling med Kuvan är väsentligt mer ändamålsenligt än diet för hela patientgruppen. Då en dietbehandling i viss mån får anses vara begränsande för patienterna och då särskilt för barn, kan det ligga nära till hands att många patienter skulle vilja ha en kombinationsbehandling med Kuvan för att slippa följa dieten strikt. Eftersom det ändå finns en stor patientgrupp som de facto kan behandlas med diet finner förvaltningsrätten vid en sammantagen bedömning att behandling med Kuvan för den övervägande patientpopulationen inte kan anses vara kostnadseffektiv, detta särskilt med beaktande av Kuvans låga marginalnytta.

Merck har följaktligen inte visat att det finns förutsättningar enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att Kuvan ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Bolagets förstahandsyrkande ska därmed avslås.

Finns förutsättningar för begränsad subvention av Kuvan?

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna för ett visst användningsområde. Beslutet får förenas med andra särskilda villkor.

Som exempel på situationer när sådana särskilda skäl kan förekomma anges i förarbetena att ett visst läkemedel har flera godkända användningsområden och att det finns stora skillnader mellan dessa i fråga

om t.ex. kostnadseffektivitet. TLV kan även förena sitt beslut med andra särskilda villkor som kan utformas på olika sätt med hänsyn till förhållandena i det enskilda fallet (se prop. 2001/02:63 s. 37-40 och 91).

Enligt Mercks reviderade hälsoekonomiska modell är kostnaden per vunen QUALY knappt 800 000 kr för de patienter som vid behandling med Kuvan helt kan avstå från behandling med diet. Behandling av denna patientgrupp skulle i och för sig kunna bedömas vara kostnadseffektiv och det skulle även kunna vara fråga om en sådan patientgrupp som nämns i lagmotiven där begränsad subvention skulle kunna övervägas. Emellertid måste en sådan patientgrupp vara så tydlig att den lätt kan urskiljas och följas. Regeringsrätten har i RÅ 2008 ref. 85 slagit fast att en begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar inte kan anses lämplig. Det förhållandet att vissa svårigheter kan uppstå torde emellertid enligt Regeringsrätten inte vara tillräckligt för att utesluta en begränsad eller villkorad subvention.

Andelen patienter som kan förväntas nå behandlingsmålet och avsluta dieten är enligt utredningen i målet liten och svår att skönja. För att identifiera gruppen måste patienterna först behandlas med Kuvan tillräckligt länge för att man senare ska kunna avgöra om dieten kan sättas ut. Patientgruppen som skulle kunna omfattas av begränsad subvention är således svår att urskilja innan behandling påbörjas. Omständigheter som talar för motsatsen har inte kunnat utläsas av det i målet ingivna kliniska underlaget. Särskilda skäl för begränsad subvention saknas därmed. Följaktligen kan bolagets andrahandsyrkande inte heller bifallas.

Inte heller vad Merck i övrigt har anfört och åberopat utgör grund för att inkludera Kuvan i läkemedelsförmånerna. Bolagets överklagande ska därför avslås i dess helhet.

Av 27 § läkemedelsförmånslagen följer att denna dom ska gälla omedelbart.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se domsbilaga 2 (DV 3109/1a)

Madeleine Benndorf

Szilárd Rado

I avgörandet har deltagit rådmannen Madeleine Benndorf (ordförande) och förvaltningsrättsfiskalen Szilárd Rado (föredragande) samt nämndemännen Jan Ersson, Ernst Klein samt Iréne Tegnander. Enhälligt.



SVERIGES DOMSTOLAR

HUR MAN ÖVERKLAGAR - PRÖVNINGSTILLSTÅND

Den som vill överklaga förvaltningsrättens beslut ska skriva till Kammarrätten i Stockholm.

Skrivelsen ska dock skickas eller lämnas till förvaltningsrätten.

Överklagandet ska ha kommit in till förvaltningsrätten **inom tre veckor** från den dag då klaganden fick del av beslutet. Tiden för överklagandet för offentligpart räknas emellertid från den dag beslutet meddelades.

Om sista dagen för överklagandet infaller på lördag, söndag eller helgdag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton räcker det att skrivelsen kommer in nästa vardag.

För att ett överklagande ska kunna tas upp i kammarrätten fordras att prövningstillstånd meddelas. Kammarrätten lämnar prövningstillstånd om det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas, anledning förekommer till ändring i det slut var till förvaltningsrätten kommit eller det annars finns synnerliga skäl att pröva överklagandet.

Om prövningstillstånd inte meddelas står förvaltningsrättens beslut fast. Det är därför viktigt att det klart och tydligt framgår av överklagandet till kammarrätten varför man anser att prövningstillstånd bör meddelas.

Skrivelsen med överklagande ska innehålla

1. den klagandes namn, personnummer, yrke, postadress och telefonnummer. Dessutom ska adress och telefonnummer till arbetsplatsen och eventuell annan plats där klaganden kan nås för delgivning lämnas om dessa uppgifter inte tidigare uppgetts i målet. Om någon person- eller adressuppgift ändras är det viktigt att anmälan snarast görs till kammarrätten,
2. det beslut som överklagas med uppgift om förvaltningsrättens namn, målnummer samt dagen för beslutet,
3. de skäl som klaganden anger till stöd för begäran om prövningstillstånd,
4. den ändring av förvaltningsrättens beslut som klaganden vill få till stånd,
5. de bevis som klaganden vill åberopa och vad han/hon vill styrka med varje särskilt bevis.

Skrivelsen ska vara undertecknad av klaganden eller hans ombud. Adressen till förvaltningsrätten framgår av beslutet. Om klaganden anlitar ombud ska denne sända in fullmakt i original samt uppge sitt namn, adress och telefonnummer.