

LÄNSRÄTTEN I
STOCKHOLMS LÄN

DOM
2008-08-27
Meddelad i
Stockholm

Mål nr
5615-08
Rotel 551

8

KOM

2008-08-28

KLAGANDE
Meda AB, 556427-2812

Läkemedelsförmånsnämnden

O.m. 125/2008

Ombud:

Advokat Odd Swarting och jur. kand. Camilla Appelgren
Setterwalls Advokatbyrå
Arsenalsgatan 6
11147 Stockholm

MOTPART
Läkemedelsförmånsnämnden
Box 55
17111 Solna

ÖVERKLAGAT BESLUT

Läkemedelsförmånsnämndens beslut den 14 februari 2008, diariernr
1031/2006, se bilaga 1

SAKEN

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

DOMSLUT

Länsrätten avslår överklagandet.

BAKGRUND

Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) beslutade den 14 februari 2008 att läkemedlet Zanidip från och med den 1 september 2008 inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna. Zanidip är ett läkemedel som används vid behandling av hypertoni (högt blodtryck).

YRKANDEN

Meda AB (Meda) överklagar LFN:s beslut och yrkar att länsrätten fastställer att läkemedlet Zanidip, tabletter, även från och med den 1 september 2008 ska ingå i läkemedelsförmånerna och vara subventionerat, dock begränsat till patienter som prövat men fått biverkningar i form av ankel- och benödem av andra kalciumflödeshämmare.

LFN bestrider bifall till överklagandet.

GRUNDER

Meda anför till stöd för sitt yrkande sammanfattningsvis följande. Zanidip uppfyller förutsättningarna i 10 och 15 §§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna och vara subventionerat med den begränsning som yrkas. Zanidip tillhör gruppen kalciumflödeshämmare vilken tillsammans med ACE-hämmare och diuretika är förstahandsmedel vid behandling av högt blodtryck. Kalciurnhämmare är läkemedel som vidgar de små blodkärlen och därmed sänker blodtrycket. Zanidip innehåller den aktiva substansen lerkanidipin och är en tredje generationens kalciumflödeshämmare. Lerkanidipin är en vidareutveckling jämfört med övriga kalciumflödeshämmare, felodipin och arnoldipin, på den svenska marknaden och har målinriktat utvecklats framförallt med avsikten att förbättra

säkerhets- och toleransprofilen. Zanidip är det enda läkemedlet med lerkanidipin i Sverige.

Meda har inte hävdats att Zanidip har en mer effektiv blodtryckssänkande effekt men däremot att skillnaden föreligger i den s.k. biverkningsprofilen. Det är visat att ankel- och benödem uppträder signifikant mer sällan med Zanidips aktiva substans lerkanidipinjämfört med de aktiva substanserna felodipin, amlodipin samt nifedipin. Denna skillnad mellan läkemedlen har mycket stor betydelse då ankel- och benödem är de vanligaste skälen till att hypertoni behandling med kalciumflödeshämmare avbryts.

I artiklarna Zanchetti 2003, Leonetti 2002, som båda bygger på COHORT-Studien, jämfördes lerkanidipin mot amlodipin samt lacidipin, vilken är en produkt som inte finns på den svenska marknaden. Lerkanidipin hade signifikant lägre förekomst av benödem jämfört med amlodipin.

I en ytterligare studie, Lund-Johansen 2003, behandlades hypertoni patienter med antingen lerkanidipin eller amlodipin. Biverkningar i form av benödem var även i denna studie signifikant lägre med lerkanidipin än med amlodipin.

Även i studier där lerkanidipin jämfördes med felodipin och nifedipin, Romito 2003 och Fogari 2000, visar resultaten en signifikant lägre förekomst av ankelödem hos patienter behandlade med lerkanidipinjämfört med felodipin och nifedipin.

LFN har i sitt beslut anfört att dokumentationen rörande ödem biverkningar är sparsam. Detta påstående är dock felaktigt. Tvärtom är dokumentationen på förekomst av ankelödem god. Två studier med god kvalitet föreligger enligt kriterierna från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Studierna kan enligt kriterierna anses vara tillräckligt bevis.

I LFN:s beslut anges att en patient som inte kan använda amlodipin har tillgång till ett tjugotal andra billiga och effektiva läkemedel för att sänka sitt blodtryck. Detta är att grovt förenkla den mer komplicerade kliniska vardagen då man inte ordinerar mer än ett läkemedel inom varje läkemedelsgrupp. Det vore att försvåra för vården om de patienter som rar benödem av felodipin eller amlodipin inte hade en alternativ kalciumflödeshämmare att tillgå.

En konsekvens av att Zanidip inte ingår i läkemedelsförteckningen blir exempelvis att patienter som behandlas med något av de andra läkemedlen ur gruppen kalciumflödeshämmare och får biverkningar i form av ankel- eller benödem i praktiken fråntas möjligheten att byta till Zanidip. Det är inte rimligt att tro att patienter med kronisk medicinering av detta slag är villiga att själva stå för kostnaden för sina läkemedel. Ett alternativ som skulle stå till buds är då att patienten fortsätter med den kalciumflödeshämmare som gav upphov till benödemet och antingen står ut med detta eller får tillägg av ett diuretika (vätskedrivande) för att minska besväret. Ankel- och benödem är ett besvärande symptom som leder till betydligt sämre livskvalitet och följsamhet vid behandling. Ett tillägg av ett diuretikum innebär en viss kostnad. Dessutom brukar patienterna inte tycka om diuretikum på grund av biverkningsprofilen, där täta behov av toalettbesök är ett inte oväsentligt socialt problem som kan förväntas bidra till försämrad "patient adherence" och följsamhet till behandlingen. Konsekvensen blir då en mindre effektiv blodtrycksbehandling med de allvarliga följdverkningar detta har. Ett annat alternativ är att patienten sätts över på behandling med läkemedel från en helt annan läkemedelsgrupp. Genom att ta bort möjligheten att välja mellan flera olika läkemedel från en av de grupper som är förstahandsmedel (kalciumflödeshämmare) försvåras en effektiv behandling av den stora mängd patienter som på grund av svårbehandlat blodtryck är i behov av två, tre eller till och med fyra olika läkemedel, dvs. läkemedel ur olika läkemedelsgrupper. Förutsättningen för en effektiv medicinering är att patienten verk-

ligen följer de ordinationer läkaren ger. Avgörande här är att läkemedlet har få biverkningar.

Meda understryker att det i SBU-rapporten om hypertoni påpekas att följsamheten mot given ordination är beroende av biverkningsprofilen och har stor betydelse för behandlingseffekten, samt att den behandlande läkaren ska ta hänsyn till biverkningsprofilen vid val av läkemedel. Vad gäller hypertoni är följsamhet till behandling särskilt intrikat eftersom den kroniska sjukdomen dessutom är symtomfri fram till slutfasen. En god följsamhet till behandling leder till fler optimalt behandlade hypertoniker i Sverige. Detta ger lägre kostnader för hypertonins folksjukdomar som exempelvis stroke, hjärninfarkt och njursvikt, samt ett minskat antal läkarbesök.

Det finns stöd för att den låga biverkningsfrekvensen hos lerkandipin (t.ex. aukelödemsförekomsten) leder till en bättre följsamhet till behandling hos patienterna. Enligt en nyligen publicerad studie, Veronesi et al 2007, var inom gruppen kalciumflödeshämmare graden av uthållighet att fortsätta med sin medicinering signifikant högre för substansen lerkandipin än för övriga substanser i gruppen.

Bestämmelsen i 15 § lagen om läkemedelsformåner m.m. är allmänt hållen och utan preciseringar. Detta måste förändras för att ge en restriktiv tillämpning vid i vart fall tveksamma fall för att genomläggande regler ska kunna upprätthållas men också av rättssäkerhetsskäl. I beslutet om Zanidip tycks LFN dessutom endast ha utgått från kostnadseffektivitetsprincipen och inte vägt in de två andra för den enskilde patienten mest betydelsefulla principerna om människovärdet samt behov och solidaritet.

Det är kliniskt viktigt att patienter har tillgång till Zanidip. Patienter som får behöva av andra kalciumflödeshämmare kan då ändå fortsätta inom den gruppen. Konsekvenserna av slopad subvention av Zanidip blir således ne-

gativa medicinska konsekvenser för patienten samt ökade kostnader för samhället.

Av transparensdirektivet (89/105/EEG) om prisreglering av humanläkemedel framgår att prisreglering måste utformas så att den även främjar effektiviteten i läkemedelsproduktionen och uppmuntrar till forskning och utveckling. Det överklagade beslutet innebär att de grundläggande reglerna för att främja läkemedelsutvecklingen motverkas genom att vissa läkemedel missgynnas till fördel för andra.

Meda har till stöd för sitt överklagande åberopat följande studier:

- Zanchetti 2003, Leonetti 2002.
- Lund-Johansen 2003.
- Romito 2003.
- Fogari 2000.
- Veronisi et al 2007.
- Linjer 2005.
- Linjer 2006.

Meda har vidare åberopat följande bevisning:

- Utlåtande daterat den 6 mars 2008 från Thomas Hedner, legitimerad läkare och professor i klinisk farmakologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.
- Skrivelse till LFN från Björn Bloth, docent och specialist i invärtessjukdomar.
- Skrivelse daterad den 5 augusti 2008 från en patient till LFN rörande användandet Zanidip.

LFN anför till stöd för sin inställning sammanfattningsvis följande. LFN anser inte att Meda har visat att lerkanidipin föranleder ankel- och benödem i mindre utsträckning än andra kalciumflödeshämmare. Tvärtom anser LFN

att lerkanidipin ger ödem i lika hög grad som felodipin. Möjligen ger lerkanidipin ödem i mindre utsträckning än amlodipin men evidensen för detta är låg. Det finns efter genomgången av läkemedel mot högt blodtryck ett tjugotal andra läkemedel kvar inom förmånerna som i olika kombinationer kan användas för ett tillfredsställande resultat.

De studier Meda åberopat fanns alla, förutom Veronesi et al 2007, tillgängliga för granskning redan vid LFN:s beslut. LFN anser att dessa studier har lågt bevisvärde. Enbart en studie har måttligt bevisvärde vilket innebär att med tillämpning av SBU:s evidensgradering är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

I studien Zanchetti 2003 och Leonetti 2002 ges visst stöd för att lerkanidipin ger färre benödem än amlodipin.

I studien Lund-Johansen 2003 jämfördes förekomsten av ankelödem mellan behandling med lerkanidipin och amlodipin hos postmenopausala kvinnor. Studieresultaten avser en behandling som inte kan anses vara förenlig med hur läkemedlen generellt används i den kliniska verkligheten då studiedeltagarna fått dubbel dos av respektive läkemedel jämfört med den rekommenderade. Eftersom risken för biverkan ankelödem är beroende av dosen måste läkemedlet användas i adekvata doser för att studiedata ska kunna överföras till klinisk praxis. Visserligen kan de högre doserna komma att vara aktuella för de patienter som inte uppnått sitt målblodtryck med de lägre doserna, men de högre doserna är inte avsedda att användas till samtliga patienter. Vid användning av onödigt höga doser ökar risken för biverkningar. Ett alternativ till att höja dosen av kalciumflödeshänare är därför att kombinera läkemedlet med ett annat blodtryckssänkande läkemedel.

I studien Romito 2003 fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan frekvensen av rapporterade biverkningar i form av ödem mellan behandlingsgrupperna som fått lerkanidipin, felodipin och långverkande nifedipin.

I studien Fogari 2000 studerades förekomsten av ankelödem vid behandling med lerkanidipinjämfört med behandling med långverkande nifedipin. Under studietiden ökade ankel-fotvolymen och pretibialt subkutant vävnadsstryck mer hos gruppen som fick långverkande nifedipin än hos gruppen som fick lerkanidipin. Vid båda behandlingarna ökade ankel-fotvolymen och pretibialt subkutant vävnadsstryck jämfört med ingen behandling. I studien används enbart ankel-fotvolumetri och pretibialt subkutant vävnadsstryck som utfallsrätt för att studera frekvensen av ankelödem. Eftersom läkemedelsbehandling aldrig styrs av resultaten från ankel-fotvolumetri eller pretibialt subkutant vävnadsstryck i klinisk praxis är det svårt att bedöma den kliniska relevansen av resultaten. Ingen uppgift återfinns heller om vad som anses vara en betydelsefull ökning av respektive utfallsrätt.

Läkemedelsverket har i sin monografi angett att det inte gick att göra uågra uttalanden om eventuella biverkningsskillnader mellan Zanidip och jämförelsealternativet nifedipin.

Flertalet patienter bör kunna uppnå en god behandlingseffekt med få eller inga besvärande biverkningar med ett eller flera läkemedel i låg till måttlig dos. God följsamhet har stor betydelse för behandlingseffekten. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma vilka åtgärder som ökar följsamheten är emellertid bristfälligt. SBU ger år 2007, i sin uppdatering av rapporten om måttligt förhöjt blodtryck från år 2004, inget stöd för påståendet att just Zanidip skulle bidra till en bättre följsamhet.

Det finns ett stort antal läkemedel för behandling av högt blodtryck till avsevärt lägre kostnad än Zanidip. Det är inte visat att Zanidip tillför något

som motiverar att det till den nuvarande kostnaden bör användas istället för annan kalciumflödeshämmare, ensam eller i olika kombinationer. Även om det skulle vara så att Zanidip har en annan biverkningsprofil än övriga kalciumflödeshämmare har Meda inte visat att den ytterligare kostnaden för Zanidip är rimlig i förhållande till den effekt detta ger, dvs. att kostnaden för den ytterligare hälsoeffekten eller livskvalitetsvinsten inte blir för hög.

Avsikten med transparensdirektivet är att säkerställa insynen i de olika medlemsstaternas subventions- och prissättningssystem. När det gäller utformningen av systemen är staterna suveräna och det är varje stats rätt att själva bestämma detta. Direktivets syfte är inte att påverka den långsiktiga nationella prispolitiken eller utformningen av socialförsäkringssystemen.

Meda anför därefter sammanfattningsvis följande. Meda och LFN är eniga om att ankel- och benödem är en av de vanligaste biverkningarna vid behandling med kalciumflödeshämmare. Det är uppenbart att sådana biverkningar är mycket besvärande för patienterna, som Lex. får svårt att använda skor och leva ett normalt liv. Ätminstone två av de åberopade studierna är av tillräcklig kvalitet för att utgöra nödvändigt bevis enligt SBU:s kriterier. I LFN:s beslut den 14 februari 2008 anges även att Meda presenterat två relevanta studier.

I COHORT-studien (Zanchetti 2003, Leonetti 2002) visas att signifikant fler patienter i amIodipingruppen avbryter sin behandling på grund av ankelödem jämfört med lerkanidipingruppen (8,5 procent jämfört med 2,1 procent).

Även i studien Lund-Johansen 2003 visades beträffande ankelödem att antalet patienter som klagade på tyngdkänsla och svullnader i benen var signifikant lägre i gruppen som behandlades med lerkanidipin jämfört med gruppen som behandlades med am10dipin (12,2 procent jämfört med 47,2

procent och 22 procent jämfört med 63,9 procent). Likaså var andelen patienter som behövde större, mer öppna skor, signifikant färre med lerkanidipin jämfört med amlodipin (7,3 procent jämfört med 25 procent). I studien användes förvisso doser som är högre än de doser som rekommenderas i första hand, men LFN:s påstående om att dessa doser inte är förenliga med hur läkemedlen används i den kliniska verkligheten är felaktigt. Baserat på försäljningssiffror använder minst 20 procent av samtliga Zanidip-patienter den högre dosen 20 mg. Dosen 20 mg är även en dos som rekommenderas i FASS-texten; "dosen kan höjas till 20 mg beroende på den enskilda patientens reaktion". LFN:s åsikt om att patienten istället för att höja dosen även kalciumflödeshämmare skall kombinera läkemedlet med ett annat blodtryckssänkande läkemedel är inte ett logiskt alternativ. Om en patient inte rar tillräcklig effekt är det istället ett självklart kliniskt val att höja dosen inom de nivåer som rekommenderas och inte lägga till ett annat läkemedel med de nackdelar som det kan innebära.

Läkemedelsverkets monografi saknar värde eftersom monografen skrevs innan de studier Meda hänvisar till var publicerade.

Samtliga studier där Zanidip ingår styrker i vart fall att lerkanidipin ger färre biverkningar av ankel- och benödem än de andra kalciumflödeshämmarna. Det existerar inte heller någon publicerad studie som visar motsatsen.

LFN bör redovisa det stöd som finns för att biverkningar i form av ankel- och benödem inte påverkar följsamheten. Kärlvidgande medel, dit gruppen kalciumflödeshämmare hör, förefaller som SBU skriver ge upphov till fler biverkningar än övriga medel. Samtidigt behöver man ha tillgång till medel ur gruppen kalciumflödeshämmare varför lerkanidipin med bättre biverkningsprofil är ett viktigt alternativ. Zanidip behövs i vården till de patienter som prövat men fått biverkningar i form av ankel- och benödem av andra

kalciumpflödeshämmare. Zanidip tillför nytta i egenskap av bättre biverkningsprofil och att det förutom stor klinisk erfarenhet även finns vetenskapliga studier som stödjer detta.

Zanidip är ett framforskat läkemedel som genom LFN:s beslut kan tvingas bort från marknaden trots att dess patentskydd inte löpt ut.

DOMSKÄL

Tillämpliga bestämmelser

Enligt 10 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får LFN på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre skall ingå i förmånerna.

115 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. anges följande. Ett receptbelagt läkemedel skall omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris skall fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

12 § hälso- och sjukvårdslagen stadgas följande. Målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården skall ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård skall ges företräde till vården.

14 § läkemedelslagen anges följande. Ett läkemedel skall vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Länsrättens bedömning

Det torde vara ostridigt i målet att Zanidip inte sänker blodtrycket i större omfattning än andra kalciumflödeshämmare. Frågan i målet är om Zanidip ska omfattas av läkemedelsförmånerna för patienter som prövat men fått biverkningar i form av ankel- och benödem av andra kalciumflödeshämmare.

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. LFN bör dock undantagsvis kunna besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde (a. a. s. 37).

Meda har anfört att LFN:s beslut innebär att de grundläggande reglerna inom EG-rätten att främja läkemedelsutvecklingen motverkas genom att

vissa läkemedel missgynnas till fördel för andra. I denna del gör länsrätten följande bedömning.

Det kan inledningsvis konstateras att EU:s institutioner vid flera tillfällen gett uttryck för inställningen att EG-rätten inte inkräktar på medlemsstaternas behörighet att utforma sina socialförsäkringssystem. Denna utgångspunkt har vad gäller prissättningen på läkemedel och deras inordnande i de nationella socialförsäkringssystemen bl.a. manifesterats genom transparensdirektivet, vars syfte är att säkerställa insyn i dessa system, oavsett hur de konstruerats. I transparensdirektivet förutsätts att medlemsstaternas förmånssystem kan innebära att ett läkemedel omfattas av socialförsäkringssystemet först efter prövning av ansvarig myndighet (artikel 6). Mot denna bakgrund anser länsrätten att det förmånssystem som regleras i lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte i sig kan anses vara oförenligt med EG-rätten. Länsrätten finner att det saknas grund för att anse att LFN:s beslut är felaktigt på den grunden att det strider mot EG-rätten.

Beträffande frågan om Zanidip ger färre biverkningar i form av ankel- och benödem jämfört med andra kalciumflödeshärmare gör länsrätten följande bedömning. Enligt länsrätten har Meda i fråga om biverkningar inkommit med två relevanta studier; Zanchetti2003, Leonetti 2002 och Lund-Johansen 2003. Av studien Zanchetti2003, Leonetti 2002 framgår att förekomsten av ankel- och benödem är mindre med lerkanidipin jämfört med kalciumflödeshärmaren arnlodipin. I studien har dock lerkanidipin endast jämförts med amIodipin och inte med någon annan kalciumflödeshärmare som finns på den svenska marknaden. Beträffande studien Lund-Johansen 2003 har också biverkningar av lerkanidipin jämförts med arnlodipin. I studien användes den maximala rekommenderade doseringen och inte normal dosering, vilket enligt länsrätten minskar bevisvärdet av studien i detta mål. Enligt länsrätten är de studier som redovisats i målet varken så heltäckande eller av sådant antal att det kan anses visat att Zanidip ger mindre biverk-

ningar i fonn av anke1- och benödem jämfört med andra kalciumflödes-
hämmare. Tillräckliga skäl har således inte framkommit för att läkemedlet
Zanidip ska ingå i läkemedelsfönnånera. Vad Meda i övrigt åberopat för-
anleder inte någon annan bedömning. Överklagandet ska därför avslås.

Av 27 § lagen om läkemedelsfönnåner m.m. framgår att denna dom gäller
omedelbart.

HUR; MAN ÖVERKL.AGAR, se bilaga 2 (Dv 31 09/1a).



Marie-Louise Diurson

chefsrådman

I avgörandet har deltagit nämndemännen Kenneth Bylund, Marianne Krü-
ger och Thomas Otterskog. Föredragande har varit länsrättsfiskalen Martin
Krafft.



LäkeMedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (7)

Datum 080214

Vår beteckning
1031/2006

FÖRETAG

MedaAB
Box 906
17009 Solna

SAKEN

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedelssortimentet.

LÄKEMEDELSFÖRMANSNÄMNDENS BESLUT

LäkeMedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Zanidip, tabletter, från och med den 1 september 2008 *inte* ska ingå i läkemedelsförmånerna.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Läkemedelsfönnånsnämnden kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsfönnåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsfönnåner inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsfönnåner och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- **och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha** mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, liksom människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

Om det finns särskilda skäl får Läkemedelsfönnånsnämnden besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsfönnåner endast för ett visst användningsområde (begränsning). Nämnden får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsfönnåner m.m.

Läkemedelsfönnånsnämnden gör följande bedömning.

Den medicinska litteraturen visar att högt blodtryck leder till ökad risk för sjukdomar av hög svårighetsgrad. Den hälsoekonomiska litteraturen visar att nyttan av att behandla högt blodtryck väl svarar mot den kostnad som behandlingen leder till.

Den medicinska litteraturen visar också att effekt och biverkningar i huvudsak är likvärdiga vid behandling av högt blodtryck med läkemedel ur de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, kalciumflödeshämmare, ACE-hämmare och ARB-läkemedel. För att bedöma deras inbördes kostnadseffektivitet är det därefter i stort sett tillräckligt att jämföra läkemedelskostnaden. Det är inte rimligt att läkemedlen skiljer sig allt för mycket åt i pris när de gynnsamma behandlingseffekterna är likartade.

Det innebär dock inte att alla dessa olika läkemedel eller läkemedelsklasser är likvärdiga i alla situationer eller att de ger samma nytta för alla patienter. Skillnaderna i sekundära egenskaper mellan de blodtryckssänkande läkemedlen är stora. Läkemedelsfönnånsnämnden bedömer därför att behovet av sortimentsbredd är stort.

Skälen för denna bedömning är bland annat att många patienter behöver flera läkemedel och läkemedel ur mer än en av de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika,

kalciumpflödeshämmare, ACE-hämmare och ARE-läkemedel. På individnivå kan olika patienter också svara olika på behandling med samma läkemedel. Ett annat skäl är att det till rimliga kostnader är önskvärt att det finns något alternativ och en viss beredskap om något läkemedel slutar att tillhandahållas.

Eftersom det finns goda skäl får att ha mer än en substans kvar inom färmånerna i varje grupp av läkemedel mot högt blodtryck är det viktigt att det skapas ett *utrymme* som tillåter detta. Kostnaden får de billigaste läkemedlen inom någon av grupperna ACE-hämmare, kalciumpflödeshämmare eller diuretika uppgår inte till mer än cirka 50 öre per dag. I denna genomgång av läkemedel som sänker blodtrycket använder Läkemedelsfärmånsnämnden en pristolerans på 90 öre och skapar därmed ett *utrymme* får att mer än en substans ska finnas kvar inom färmånerna i varje grupp. Detta innebär att de blodtryckssänkande läkemedel som inte kostar mer än 1,40 kr per dag uppfyller fårutsättningarna får att även i fortsättningen få ingå läkemedelsfärmånerna.

Läkemedelsfärmånsnämnden accepterar dock ett högre pris får ett blodtryckssänkande läkemedel om det marknadsfärande företaget kan visa att läkemedlet har en effekt som motsvarar det högre priset. Ett läkemedel som är väsentligt bättre än övriga kan alltså tillåtas ett pris över toleransnivån.

Priset får Zanidip som innehåller lerkanidipin är högre än 1,40 kronor per dag. Läkemedelsfärmånsnämnden anser inte att företaget har visat att Zanidip har en effekt som motsvarar det högre priset. Företaget har inte heller hävdats att de positiva behandlingseffekterna med Zanidip är bättre än får konkurrenterna. De har dock hävdats att läkemedlet har mindre biverkningar i form av benödem (vätskeansamling i ben och fåtter) än amiodipin.

Den dokumentation som företaget skickat in rörande ödembiverkningar är sparsam och innefattar endast två relevanta studier. I båda fallen är jämförelsen mot amiodipin den enda som är intressant får svenska förhållanden.

Läkemedelsfärmånsnämnden kan konstatera att det efter denna genomgång kommer att [mnas ett stort antal blodtryckssänkande läkemedel kvar inom färmånerna. En patient som inte kan använda amiodipin har tillgång till ett tjugotal andra billiga och effektiva läkemedel får att sänka sitt blodtryck. Det saknas stöd får att Zanidip tillfår något får patienter utöver den effekt dessa läkemedel har. Nämnden bedömer därför att behandling med Zanidip inte är kostnadseffektiv i jämförelse med väldokumenterade och billiga läkemedel.

Vid en samlad bedömning anser nämnden därför att läkemedlet inte uppfyller fårutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsfärmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsfärmånerna. Zanidip ska därför inte längre ingå i färmånerna från och med den 1 september 2008.

BAKGRUND

Genom lagen om läkemedelsförmåner m.m. infördes nya regler för subventionering av läkemedel. För att ett läkemedel ska kunna tas in i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i den nya lagen.

Läkemedelsförmånsnämnden har i uppgift för att göra en genomgång av det befintliga läkemedelssortimentet. Nämnden ska då pröva om de produkter som subventioneras efter beslut enligt tidigare gällande ordning även uppfyller förutsättningarna i den nya lagen.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Zanidip uppfyller förutsättningarna för subvention enligt den nya lagen har skett inom ramen för genomgången av gruppen Läkemedel mot högt blodtryck.

Läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. Läkemedelsförmånsnämnden kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument **får att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv.** Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

UTREDNING I ÄRENDET

SBU har i sin rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (utgiven 2004 och uppdaterad i april 2007), redovisat ett mycket omfattande kunskapsunderlag som visar att det finns ett starkt stöd för att säga att de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, kalciumantagonister, ACE-hämmare, och ARB har likartade gynnsamma behandlingseffekter för de patienter som har högt blodtryck utan att samtidigt ha andra sjukdomar.

SBU drar av underlaget slutsatsen att det är kostnadseffektivt att behandla okomplicerat högt blodtryck med ett eller flera av de billigaste, likvärdiga läkemedlen. Det är mer kostnadseffektivt att förbättra behandlingen av personer med måttlig eller hög risk än att behandla fler patienter med låg risk.

Även Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation (2006) anger att de olika huvudgrupperna av blodtryckssänkande läkemedel är likvärdiga vid generell användning men att ACE-hämmare och/eller tiaziddiuretika eller kalciumflödeshämmare bör vara förstahandsval vid behandling av okomplicerat högt blodtryck. Standardbehandling vid hjärtsvikt är ACE-hämmare och betablockerare.

I flertalet fall krävs en kombination av två eller flera läkemedel för att nå behandlingsmålen. Det finns en mängd kombinationsmöjligheter som ger olika effekt och biverkningar beroende på till exempel övrig sjuklighet och medicinering.

Även om slutsatsen är att effekten av de flesta av de läkemedel som ingår i denna genomgång är likvärdig på gruppnivå är det uppenbart att läkemedlen är olika. Bland annat verkar de enligt många olika verkningsmekanismer, har sinsemellan mycket olika godkända indikationer och interagerar olika med andra läkemedel. Däremot är skillnaderna mellan substanser inom alla grupper inte lika stora.

Läkemedelsförmånsnämndens litteratursökning har inte visat några andra resultat.

Att behandla högt blodtryck med ett läkemedel ur någon av grupperna ACE-hämmare, kalciumflödeshämmare eller diuretika kostar mindre än 200 kronor per år.

Slutsatsen att behandlingseffekterna av de olika läkemedlen är likartade baseras på att patienterna fått läkemedlen i adekvat dos. En sådan dos utgör jämförelsedos för samtliga läkemedel. Uppgiften om jämförelsedos för de berörda läkemedlen har i första hand hämtats från litteraturgenomgången "Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy" som gjorts inom ramen för "Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme" i Storbritannien. När uppgift saknats i denna litteraturgenomgång har uppgifter om jämförbara doser hämtats från Läkemedelsboken 2003/2004.

Följande kalciumflödeshämmare har varit föremål för prövning och av tabellen framgår de dos- och jämförelser som använts.

Substansnamn	Läkemedelsnamn	Försäljning 2007	Jämförelsedos	Jämförelsepris
Kvar i förmånen				
amlodipin	Norvasc och generika	70 milj kr	5 mg	0,54 kr
felodipin	Plendil och generika	129 milj kr	5 mg	0,73 kr
Begränsad subvention				
långverkande isradipin	LomirSRO	12,3 milj kr	2,5 mg	3,68 kr
nifedipin	Adalatoch generika	6,6 milj kr	2*20 mg	3,32 kr
verapamil	Isoptin + generika	4,3 milj kr	3*80 mg	2,49 kr
långverkande verapamil	Isoptin Retard	13 milj kr	2*120 mg	3,66 kr
diltiazem	Cardizem	2,4 milj kr	3*60 mg	5,34 kr
långverkande diltiazem	Cardizem Retard	29,2 milj kr	2*90 mg	5,28 kr
långverkande diltiazem	Cardizem Unotard	5,1 milj kr	240 mg	5,30 kr
långverkande diltiazem	Coramil	700000 kr	200 mg	4,81 kr
Ut ur förmånen				
isradipin	Lomir	781000 kr	2*2,5 mg	5,18 kr
långverkande nifedipin	Adalat Oros	17,8 milj kr	20 mg	3,95 kr
lerkanidipin	Zanidip	15,9 milj kr	10mg	3,91 kr

Det marknadsförande företaget hävdar att Zanidip även i fortsättningen ska vara subventionerat men inte att läkemedlet ska subventioneras vid en generell användning.

Företaget anser att läkemedlet ska subventioneras för följande grupper:

- patienter som har ankelödem av felodipin och amlodipin
- kvinnor, äldre eller överviktiga patienter
- patienter med högt blodtryck och diabetes typ 2
- patienter med högt blodtryck, diabetes typ 2 och äggvita i urinen.

Som stöd för detta framhåller företaget att det endast är Zanidip som tillhör den tredje generationens kalciumflödeshämmare. Detta innebär att läkemedlet har en något annan verkningsmekanism än tidigare godkända läkemedel i denna grupp.

Företaget motiverar en fortsatt subvention för Zanidip i huvudsak med att läkemedlet har en gynnsammare biverkningsprofil än andra kalciumantagonister, framför allt vad gäller förekomst av benödem. Detta medför enligt företaget att patienter som inte kan ta övriga kalciumantagonister med lerkanidipin får ytterligare en behandlingsmöjlighet.

Den dokumentation som företaget refererar till angående biverkningar med benödem i kliniska studier utgörs av fyra referenser. Två av dessa är olika publikationer av samma studie. Där jämfördes tre olika kalciumantagonister. Den blodtryckssänkande effekten var densamma vid de doser som användes. Lerkanidipin gav benödem hos cirka 8 procent av patienterna, vilket var en lägre frekvens än för patienterna som fick amlodipin. Frekvensen benödem var lägst med den tredje kalciumantagonisten (lacidipin, som inte är godkänd för försäljning i Sverige).

I en tredje referens fann man att benvolymen och antalet rapporterade biverkningar ökade betydligt mer med amlodipin än med lerkanidipin. Den fjärde åberopade studien var en helt öppen studie av lågt bevisvärde.

Landstingens läkemedelsformånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsformånsnämnden bland annat anført följande:

Landstingens läkemedelsformånsgrupp anser att Läkemedelsförmånsnämnden efter ett gott och omfattande grundarbete föreslår rimliga och välgrundade beslut.

De begränsningar i läkemedelsförmånerna som föreslås är dock omfattande och svåra att hålla i minnet. Sannolikt kommer full potential av genomgången inte att nås förrän ett forskrivarsstöd med stöd för förmånsbegränsningar utvecklats. Sådana stöd ligger några år framåt i tiden.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges **in** till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Malin Andre, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit apotekaren Niklas Hedberg. I handläggningen har även deltagit hälsoekonom Johanna Jacob, apotekaren Lisa Landerholm och chefsjuristen Anna Märta Stenberg samt de externa medicinska experterna docent Bo Carlberg, specialist i invärtesmedicin och allmänmedicin Anders Hernborg och docent Christina Nerbrand.

Axel Edling

Niklas Hedberg



HUR MAN ÖVERKLAGAR .. PRÖVNINGSTILLSTÅND

Den som vill överklaga länsrättens beslut skall skriva till kammarrätten i Stockholm.

Skrivelsen skall dock skickas eller lämnas till länsrätten.

Överklagandet skall ha kommit in till länsrätten 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 skall 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 vartill länsrätten kommit eller det annars finns synnerliga skäl att pröva överklagandet.

Om prövningstillstånd inte meddelas står länsrättens 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 skall innehålla

1. den klagandes namn, personnummer, yrke, postadress och telefonnummer. Dessutom skall 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 anmlan snarast görs till kammarrätten,
2. det beskrivet som överklagas med uppgift om länsrättens namn, målnummer samt dagen för beslutet,
3. de skäl som klaganden anger till stöd för begäran om prövningstillstånd,
4. den ändring av länsrättens 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 skall **vara** undertecknad av klaganden eller **hans** ombud. Adressen till länsrätten framgår av beslutet. Om **klaganden anlitar** ombud skall denne sända in **fullmakt** i original samt uppgive sitt **namn**, adress och telefonnummer.