



FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM
 Allmänna avdelningen

DOM
 2012-07-31
 Meddelad i
 Stockholm

Mål nr
 692-11
 Enhet 13

TLV

2012 -08- 02

Dnr...6/2011.....

KLAGANDE
 Nycomed AB, 556113-0302
 Box 27264
 102 53 Stockholm

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

MOTPART
 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
 Box 22520
 104 22 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT
 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut 2010-12-17, dnr
 1224/2010, bilaga 1.

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

DOMSLUT

Förvaltningsrätten beslutar att det föreskrivna villkoret för att Daxas ska ingå i läkemedelsförmånerna ska ha följande lydelse. "Företaget ska senast den 1 december 2015 ge TLV resultaten från den studie som det enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra, jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys. Den hälsoekonomiska analysen ska bygga på faktiska kostnader från svensk klinisk praxis och omfatta samtliga relevanta samhällsekonomiska kostnader, enligt TLV:s allmänna råd om hälsoekonomiska utvärderingar."

Förvaltningsrätten avslår överklagandet i övrigt.

Dok.Id 223578

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		

BAKGRUND OCH YRKANDEN

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutade den 17 december 2010 att, med viss begränsning och på vissa villkor, medge att Daxas filmdragerad tablett 500 mikrogram skulle få ingå i läkemedelsförmånerna, se bilaga 1.

Nycomed överklagar beslutet och yrkar:

- (i) att förvaltningsrätten beslutar att Daxas, filmdragerade tabletter, förpackning 30 tabletter och förpackning 90 tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning till det ansökta priset.
- (ii) att förvaltningsrätten beslutar att villkoret för Daxas ska vara "Företaget ska senast den 1 december 2015 ge TLV resultaten från den studie som de enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra, jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys. Den hälsoekonomiska analysen ska bygga på faktiska kostnader från svensk klinisk praxis och omfatta samtliga relevanta samhällsekonomiska kostnader, enligt TLV:s allmänna råd om hälsoekonomiska utvärderingar."
- (iii) att förvaltningsrättens beslut ska gälla omedelbart i enlighet med 27 § lagen om läkemedelsförmåner m.m.

TLV bestrider Nycomeds yrkande om

- (i) att Daxas ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning till det ansökta priset.

TLV medger Nycomeds yrkande om

- (ii) att det uppställda uppföljningsvillkoret för subvention ska ändras.
- (iii) att förvaltningsrättens dom ska gälla omedelbart.

PARTERNAS UTVECKLING AV TALAN

Nycomed har utvecklat grunderna för sin talan genom att anföra i huvudsak följande. Daxas är ett nytt anti-inflammatoriskt läkemedel med unik

verkningsmekanism godkänt för behandling av KOL i stadium 3 och 4 associerad med kronisk bronkit hos vuxna patienter med upprepade exacerbationer. Daxas är indicerad som tillägg till bronkdilaterande behandling, d.v.s. som behandling tillsammans med luftrörsvidgare. Genom den unika verkningsmekanismen har Daxas möjlighet att ge additiv effekt när det ges som tillägg till redan befintlig läkemedel.

Läkemedelsverket har publicerat en behandlingsrekommendation för KOL. Av behandlingsrekommendationen framgår att ytterligare behandlingar ska *läggas till* vid stadium 3 och 4. Rekommendationen innebär således att behandlingen ska kompletteras med *ytterligare* läkemedel – inte att *alternativa* behandlingar ska prövas. Daxas är indicerat för stadium 3 och 4. Indikationen för Daxas är inte i något avseende begränsad till behandling av patienter som tidigare använt inhalationssteroid i kombination med långverkande luftrörsvidgare men avbrutit behandlingen. Trots detta har TLV i sitt beslut begränsat subventionen till patienter som uppfyller kriterierna i indikationen och dessutom har *”provat inhalationssteroid med långverkande luftrörsvidgare och där man bedömt att fortsatt behandling med inhalationssteroid inte är lämplig”*. Det finns inte i något avseende någon vetenskaplig eller hälsoekonomisk grund för TLVs begränsning. Tillgängliga studier visar tvärtom att Daxas har tilläggseffekt i förhållande till nuvarande behandlingsalternativ, d.v.s. kan vara lämplig att använda tillsammans med luftrörsvidgare av olika slag och inhalationssteroider.

Totalt har Daxas studerats i 114 olika studier. Godkännandet av Europeiska läkemedelsverket (EMA) baseras i huvudsak på fyra kliniska ettårsstudier samt två supporterande halvårsstudier. Informationen i TLVs beslut om att Daxas endast studerats i två studier är således missvisande. Totalt ingick 7 453 patienter i studierna som godkännandet i huvudsak baserades på varav hälften av patienterna behandlades med Daxas. Studierna visar bl.a. följande:

- Daxas reducerar signifikant måttliga och svåra exacerbationer. Den relativa riskreduktionen jämfört med placebo för hela den studerade populationen var 16,9 procent. Effekterna var desamma oberoende av om patienterna tidigare hade behandlats med inhalationssteroider eller om de fick samtidig behandling med långtidsverkande luftrörsvidgare. Då Daxas enbart är indicerat för användning i tillägg till luftrörsvidgare är det emellertid mer relevant att utgå från den subgrupp som erhöll Daxas i kombination till luftrörsvidgare i stället för hela populationen. För denna subgrupp var den relativa riskreduktionen 20 procent. TLV har inte beaktat detta faktum i sitt beslut.
- Daxas har en relativ riskreduktion av exacerbationer på 21,3 procent för de patienter som har upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien.
- Effekten av ett antiinflammatoriskt läkemedel mot KOL ses framförallt i form av exacerbationsreduktion. Daxas har emellertid visats även ge en signifikant förbättring av lungfunktionen genom att dämpa den underliggande inflammationen. Genomsnittliga förbättringar var 48 ml (FEV1 före bronkdilation) och 55 ml (FEV1 efter bronkdilation).
- Daxas ger signifikant förbättring av lungfunktionen hos KOL-patienter med kronisk bronkit, *även i tillägg till behandling med inhalationssteroider*. En subgruppsanalys visar att Daxas ger positiv effekt på lungfunktionen oberoende av om patienter erhåller samtidig behandling med inhalationssteroider. Den positiva effekten är med största sannolikhet en följd av läkemedlets olika antiinflammatoriska verkningsmekanismer.
- Daxas reducerar signifikant antalet exacerbationer hos KOL-patienter med kronisk bronkit, *även i tillägg till behandling med in-*

hålationssteroider. I tillägg till inhalationssteroider och kortverkande luftrörsvidgare har Daxas minskat antalet exacerbationer med 30 procent jämfört med en behandling som enbart består av kortverkande luftrörsvidgare och inhalationssteroid. Den positiva effekten är förenlig med det faktum att Daxas har en väsensskild verkningsmekanism jämfört med inhalationssteroider.

I av Nycomed återopade studier har Daxas studerats både som tillägg till långverkande luftrörsvidgare, både av typen långverkande beta-2-agonist (LABA) och antikolinergikum (LAMA) jämfört med tillägg enbart av placebo och som tillägg till inhalationssteroider (ICS). TLV påstår i sitt beslut att det saknas studier där Daxas används i tillägg till ICS och långverkande luftrörsvidgare. Studier har gjorts på ICS och Daxas samt på kombinationen kortverkande luftrörsvidgare, ICS och Daxas. Då Daxas har en unik verkningsmekanism och visat god tilläggseffekt till alla de tre enskilda preparaten var för sig, d.v.s. långverkande luftrörsvidgare av både typen LABA och LAMA, kortverkande luftrörsvidgare respektive ICS, samt god tilläggseffekt till kombinationen kortverkande luftrörsvidgare och ICS, saknas anledning att tro att Daxas inte skulle ge tilläggseffekt till samtliga olika kombinationsbehandlingar, särskilt mot bakgrund av att flera patienter trots befintliga läkemedel lider av upprepade exacerbationer och det finns stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. Till stöd för Daxas effekt som tillägg till såväl LAMA som LABA och ICS visar en nyligen publicera så kallad "mixed treatment comparison" att Daxas som tillägg till LAMA, LABA och ICS ger en signifikant bättre effekt avseende exacerbationsfrekvensen jämfört med kombinationerna LAMA, LABA och ICS. Av artikeln framgår också att Daxas tillsammans med dessa med mycket hög sannolikhet är den mest effektiva behandlingen.

Flera studier visar att Daxas har kliniskt signifikant effekt såväl på exacerbationsfrekvensen som på lungfunktionen, för patienter med svår KOL associerad med kronisk bronkit och upprepade exacerbationer. Nycomed har på begäran av TLVs kansli presenterat fyra hälsoekonomiska modeller.

TLVs beslut är således missvisande avseende uppgiften att Nycomed endast har gjort en hälsoekonomisk modell där man jämför Daxas som tillägg till luftrörsvidgare med behandling med endast luftrörsvidgare. Av de kostnadseffektivitetsberäkningar som Nycomed givit in följer att beräknad kostnad på QALY vid behandling med Daxas är låg, i synnerhet med tanke på sjukdomens svårighetsgrad och behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Indikationen för Daxas utgör i sig en klar avgränsning till en specifik patientgrupp som både är väldefinierad och lätt att identifiera kliniskt. Mot bakgrund av att Daxas utgör ett komplement – inte ett alternativ – till inhalationssteroider och andra tillgängliga behandlingar måste risken för indikationsglidning anses mycket begränsad.

TLV har utvecklat grunderna för sitt bestridande med att anföra i huvudsak följande. När TLV bedömer ett nytt läkemedel utgör prövningen en värdering av läkemedlet baserat på data från kliniska prövningar som legat till grund för godkännandet. Således har godkännande myndighetens bedömning av visad effekt och biverkningar utifrån den kliniska dokumentationen en stor betydelse för TLVs bedömning av marginalnytta och kostnadseffektivitet. För alla läkemedel som TLV beviljar subvention måste nyttan av läkemedlet vägas mot kostnaden. Kostnaden för ett läkemedels marginalnytta mäts ofta i kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår). Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att de med de högsta behoven ska få förhållandevis mer av resurserna. TLV accepterar därför ett högre gränsvärde per QALY vid en svår sjukdom eller en livshotande sjukdom, än vid en lindrigare sjukdom. Men TLV kan inte acceptera en högre behandlingskostnad för ett läkemedel som inte tillför någon marginalnytta eller sortimentsbredd i förhållande till redan befintliga alternativ.

Daxas ska användas som tillägg till bronkdilaterande behandling (LAMA och/eller LABA). Daxas kan alltså användas i samma kombinationer som ICS och båda kan användas i stadium 3-4. Det blir därför relevant att jäm-

FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM
Allmänna avdelningen**DOM**

föra kostnadseffektiviteten (vid underhållsbehandling) med tillägg av Daxas eller ICS till den bronkdilaterande. För en patient som redan står på behandling med ICS men inte har ett tillfredsställande behandlingssvar kan man lägga till Daxas, från TLVs perspektiv är det relevant att veta kostnadseffektiviteten även för denna kombination. Det saknas studier mot ICS som tillägg eller komplement och det går inte att yttra sig om kostnadseffektiviteten för denna patientgrupp och TLV kan därför inte heller bevilja subvention för denna grupp. Eftersom företaget inte lämnat in ett underlag som visar huruvida Daxas är kostnadseffektivt i förhållande till de behandlingsalternativ som finns för dessa patienter har inte heller TLV kunnat bevilja subvention för denna patientgrupp. ICS är dock inte lämpligt för alla patienter och TLV har gjort bedömning att de patienter som uppfyller begränsningen ändå kan få Daxas med subvention.

Den kliniska relevansen i de studier som finns är omdiskuterad och tveksam. Nycomed ansökte om godkännande hos Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för mildare tillstånd av KOL men eftersom de inte kunde visa effekt i denna patientgrupp begränsades indikationen till patienter i stadium 3-4 av sjukdomen. EMA gör bedömningen att för patienter i stadium som fortfarande har symptom och är dåligt kontrollerade trots tillgängliga terapier så verkar Daxas på ett nytt sätt jämfört med tillgängliga terapier. Därför kan Daxas bli ett användbart tillskott till existerande terapier. EMA konstaterar i sitt godkännande att första linjens behandling, som enligt EMA utgörs av LABA och ICS, inte användes i prövningarna – varken som annan tillåten samtidig medicinering eller jämförelse. Nycomed har inte gjort några studier där man studerat effekten av att lägga till Daxas till behandling med ICS eller som alternativ till ICS. Detta ser EMA som en brist och har ålagt företaget att göra en kontrollerad studie för att utvärdera Daxas som tillägg till LABA och ICS. EMA har ett annat uppdrag än TLV. EMA fattar beslut om godkännande och gör bl.a. en risk- och nyttovärdering av läkemedlet. TLV däremot ska sätta det nya alternativet i relation till befintlig terapi. TLVs främsta uppgift är att bedöma kostnadseffek-

tiviteten i den aktuella patientgruppen och detta går inte att göra när det saknas studier i dessa grupper.

TLV anser att Daxas ska jämföras som tillägg till gängse behandling, d.v.s. som tillägg till långverkande lufrörsvidgare (LABA och LAMA) samt inhalationssteroider. Några direkta jämförelser med LAMA, LABA eller inhalationssteroider i kombination har Nycomed inte gjort. De kostnadseffektivitetsbedömningar som Nycomed presenterat har sin grund i indirekta jämförelser med flera läkemedel. Indirekta jämförelser går att göra mot enstaka preparat, med det går inte att indirekt uppskatta eventuella effekter av kombinationer som inte studerats. Slutresultaten kan bli bättre eller sämre. Det saknas således helt underlag att Daxas skulle ha någon effekt som tillägg till LABA (och LAMA) och inhalationssteroid i kombination. Det saknas därför underlag för att kunna avgöra huruvida Daxas är kostnadseffektivt som tillägg till gängse behandling.

Behovet av ytterligare behandling för KOL-patienter är emellertid angeläget och Daxas bör därför subventioneras för de patienter som prövat inhalationssteroid i kombination med långtidsverkande lufrörsvidgare och där man bedömt att fortsatt behandling med inhalationssteroid inte är lämplig för att de p.g.a. sin KOL kan ha svårt att använda inhalator. Det är emellertid inte visat att Daxas skulle ha en bättre följsamhet eller nytta än inhalationssteroider p.g.a. dess orala beredningsform.

Nycomed har i genmäle yttrat bl.a. följande. Det är ostridigt att Daxas ska användas vid behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad. Enligt TLVs klart uttalade princip ska vid sådant förhållande kravet på kostnadseffektivitet ställas lägre än vid andra mindre svåra tillstånd. Den kostnadseffektivitetsbedömning TLV tillämnar i fråga om Daxas avviker emellertid i alla avseenden från denna princip. TLV tillämnar, tvärtom, mycket högt ställda krav på kostnadseffektivitet för Daxas. TLVs uppger att det inte går att indirekt uppskatta eventuella skillnader av kombinationer av läkemedel som inte studerats. Detta är inte korrekt då en MTC kan göra denna typ av

jämförelser. TLV använder ofta MTC/metaanalyser/systematiska översikter och MTC är en väl accepterad vetenskaplig metod även utanför Sverige.

Rörande behandlingsrekommendation är det ostridigt att Daxas för närvarande inte ingår i nuvarande behandlingstrappa, vilket är en naturlig följd av att läkemedlet nyligen godkänts av EMA och att behandlingsrekommendationerna inte uppdaterats sedan godkännandet. En nyligen publicerad artikel av docent Alf Tunsäter indikerar emellertid att behandlande läkare redan nu, trots att behandlingsrekommendationerna inte uppdaterats, funnit Daxas vara ett ytterligare alternativ i behandlingsarsenalen för den aktuella patientgruppen.

UTREDNING I MÅLET

Förvaltningsrätten har bl.a. tagit del av följande handlingar.

- Nycomeds ansökan till TLV om subvention av Daxas daterad 2010-04-22.
- TLVs PM inför nämnddragningar 2010-11-16 och 2010-12-09.
- Mills et al, "Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison analysis" (Clinical Epidemiology 2011:3, 107-129).
- Artikel av Alf Tunsäter, docent vid Universitetsjukhuset i Lund.
- Expertutlåtande av Kjell Larsson (professor vid Karolinska Institutet) daterat 2010-12-06.
- Expertutlåtande av Anders Lindén (professor vid Göteborgs Universitet) och Thomas Sandström (professor vid Umeå Universitet) 2011-04-15.

- Expertutlåtande av Claes-Göran Löfdahl (professor vid Lunds Universitet) daterat 2011-05-03.
- Landstingens Läkemedelsförmånsgrupps yttrande inför Läkemedelsförmånsnämndens behandling av DAXAS daterad 2010-11-04.

DOMSKÄL

Tillämpliga bestämmelser

Av 8 § läkemedelsförmånslagen framgår bl.a. följande. Den som marknadsför ett läkemedel får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 11 § läkemedelsförmånslagen framgår att om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Enligt 15 § läkemedelsförmånslagen ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris 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 2 § i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) framgår att 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.

I 4 § läkemedelslagen (1992:859) framgår att 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.

Ett läkemedel skall vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket får medge undantag från kravet på fullständig deklaration

Förvaltningsrättens bedömning

Frågan i målet är om Nycomed visat att läkemedlet Daxas uppfyller kriterierna för subvention för de behandlingsgrupper den är indicerad för, utan begränsning.

Enligt 15 § LLF 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. Vidare krävs att läkemedlet uppfyller kravet på marginalnytta på så sätt som anges 15 § LLF. Frågorna om ett läkemedels kostnadseffektivitet är avhängig dess marginalnytta. Med marginalnytta avses att det inte finns andra tillgängliga läkemedel som, enligt en avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen, är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Ju större marginalnyttan är desto högre kan priset vara och ändå bedömas som rimligt. Det innebär också att det läkemedel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte kan godkännas om dess pris är för högt. Bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet och marginalnytta sker i jämförelse med andra på marknaden tillgängliga och jämförbara produkter. Det ankommer på den som marknadsför ett läkemedel att visa att kriterierna för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som TLV behöver för sina ställningstaganden. (jfr prop. 2001/02:63 s. 35 f och 46 f.).

I Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte (TLVFS 2008:2) framgår bl.a. följande.

Underlag för ansökan

9 § Avser ansökan ett nytt läkemedel ska till ansökan fogas

[...]

5. uppgifter om de patientgrupper för vilka läkemedlet är avsett
6. uppgifter om vilka läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna inom de aktuella indikationsområdena
7. uppgifter om beräknat antal patienter i Sverige som kan komma ifråga för behandling
8. uppgifter om beräknad genomsnittlig behandlingstid
9. uppgifter om beräknad genomsnittlig behandlingstid
10. uppgift om det i Sverige mest relevanta behandlingsalternativet
11. kort beskrivning av alla relevanta kliniska studier och deras resultat enligt tabell i bilaga till ansökan, liksom referenser till redovisade studier
12. en hälsoekonomisk analys av läkemedlets kostnadseffektivitet
13. de studier som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen
14. uppgift om ansökan till den godkännande myndigheten gjorts om ny eller ändrad indikation för läkemedlet.

I Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) framgår bl.a. följande.

3. Val av jämförelsealternativ

Kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls. Vid beräkningar bör man utgå från den praxis som gäller i svensk sjukvård. I de fall existerande randomiserade kliniska prövningar inte erbjuder relevanta behandlingsalternativ för svenska förhållanden bör analysen kompletteras med en modellberäkning. Utförda beräkningar bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår tydligt.

Daxas är indicerat för underhållsbehandling av svår KOL ($FEV_1 < 50\%$ av förväntat värde efter bronkdilation) associerad med kronisk bronkit hos vuxna patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien, som tillägg till luftrörsvidgande behandling. Enligt den gällande behandlingsrekommendationen för KOL (Information från Läkemedelsverket 2:2009) kan luftrörsvidgande behandling påbörjas redan i stadium 1 och 2 genom medicinering med långverkande antikolinergikum (LAMA) och som alternativ eller tillägg långverkande beta-2-agonist (LABA). Av Daxas indikation i övrigt följer dock att läkemedlet kan bli aktuellt först i stadium 3 och 4. För dessa stadier är gällande behandlingsrekommendation att inhalationssteroider (ICS) i kombination med LABA ska läggas till i stadium 3 vid anamnes på upprepade exacerbationer samt att oxygen läggs till i stadium 4 vid kronisk andningssvikt.

Figur 2. Behandlingstrappa.

Stadium 1-2 utan symtom FEV ₁ ≥ 50 %	Stadium 1-2 med symtom FEV ₁ ≥ 50 %	Stadium 3 30 ≤ FEV ₁ < 50 %	Stadium 4 FEV ₁ < 30 %
Rökstopp, vaccination, fysisk aktivitet/träning. Bedöm och behandla kardiovaskulära riskfaktorer.			
Pröva vid behovsmedicinering med kortverkande bronkdilaterare.			
Pröva regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare, i första hand ett långverkande antikolinergikum. Som alternativ eller tillägg kan långverkande beta-2-agonist prövas.			
Inhalationssteroider i kombination med långverkande beta-2-agonister vid anamnes på upprepade exacerbationer.			
			Lägg till oxygen vid kronisk andningssvikt.

Gällande behandlingsrekommendation har inte uppdaterats sedan Daxas blev godkänt. Förvaltningsrätten anser att relevant jämförelsealternativ till Daxas är ICS i kombination med långverkande luftrörsutvidgare.

Daxas har, inför godkännandet av Europeiska läkemedelsmyndigheten, studerats som tillägg till LABA, LAMA och ICS var för sig. Av produktresumén framgår att ingen studie har genomförts för att jämföra Daxas *med* en kombinationsbehandling av LABA och ICS eller för att jämföra Daxas som *tillägg* till en kombination av LABA och ICS.

Nycomed har under målets handläggning härvid åberopat en så kallad "mixed treatment comparison" publicerad i mars 2011 till stöd för att Daxas i tillägg till LAMA, LABA och ICS ger en signifikant bättre effekt avseende exacerbationsreduktion jämfört med kombinationerna LAMA, LABA och ICS. Avseende tillförlitligheten i studien gör förvaltningsrätten inte någon annan bedömning än vad TLV gjort. Nycomed har även åberopat en artikel av Alf Tunsäter vid universitetssjukhuset i Lund, publicerad på www.internetmedicien.se, till styrkande av att Daxas anges som tilläggsbehandling till övrig behandling i stadierna 3 och 4 för KOL-patienter som har upprepade exacerbationer och dessutom kronisk bronkit. Enligt förvaltningsrättens mening bekräftar artikeln att Daxas kan användas som tillägg till idag rekommenderad behandling men det går inte att utifrån artikeln dra några slutsatser om läkemedlets kostnadseffektivitet. Förvaltningsrätten delar således TLVs bedömning att Nycomed inte visat att Daxas är kostnadseffektivt i förhållande till idag rekommenderad gängse

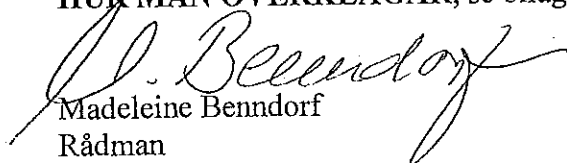
FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM
Allmänna avdelningen

DOM

behandling för de stadier av KOL som Daxas är indicerat för. Att TLV bedömt att Daxas uppfyller kriterierna för subvention för patienter som av olika skäl inte kan behandlas med ICS föranleder ingen annan bedömning.

Överklagandet ska således avslås utom såvitt avser den yrkade ändringen av villkoret för beslutet. Av 27 § LLF framgår att denna dom gäller omedelbart.

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


Madeleine Benndorf
Rådman

I avgörandet har även deltagit nämndemännen Tea Alvendal, Sukri Demir och Herman Ocklund. Föredragande har varit Ted Sandqvist.

TLVTANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

BESLUT

2010-12-17

Vår beteckning

1224/2010

Bilagor 1

SÖKANDE

Nycomed AB
Box 27264
102 53 Stockholm
Företrädare: Andreas Engström

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsning från och med 2010-12-18 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

FÖRVALTNINGSRÄTTEN I STOCKHOLM	
2011-01-31	
Första posten 692-11	
Målnr:	Enhet:
Aktbil:

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	30 tabletter	091356	412,25	467,50
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	90 tabletter	091367	1 233,00	1 304,50

Begränsningar

Daxas subventioneras endast för patienter som uppfyller kriterierna i indikationen och har provat inhalationssteroid i kombination med långverkande luftrörsvidgare och där man bedömt att fortsatt behandling med inhalationssteroid inte är lämplig.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

Företaget ska senast den 1 december 2015 ge TLV resultaten från den studie som de enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra, jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys. Den hälsoekonomiska analysen ska bygga på effektdata från en långtidsanvändning i klinisk vardag, samt faktiska kostnader från svensk klinisk praxis, samt omfatta samtliga relevanta samhällsekonomiska kostnader, enligt TLV:s allmänna råd om hälsoekonomiska utvärderingar

KH

ANSÖKAN

Nycomed AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förpackn.	Varunr.	AIP (SEK)
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	30 tabletter	091356	412,25
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	90 tabletter	091367	1 233,00

UTREDNING I ÄRENDET

Daxas (roflumilast) ska användas till patienter som lider av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL grad 3 och 4) som samtidigt har kronisk bronkit och upprepade försämringsepisoder (exacerbationer) i sjukdomshistorien. Daxas är ett läkemedel som dämpar inflammationen i lungorna och ska användas som tillägg till luftrörsvidgande behandling.

KOL är en sjukdom där den drabbade patienten fortlöpande och oåterkalleligt försämras i sin lungfunktion. Andnöd och lättutlöst andfäddhet med nedsatt prestationsförmåga är det som besvärar patienten mest. Förutom de kroniska besvären förekommer ofta akuta försämringsskov (exacerbationer) till exempel i samband med luftvägsinfektioner. Dessa medför ökat lidande och leder ofta till att patienten läggs in på sjukhus. Svåra exacerbationer är dessutom förenade med en betydande dödlighet.

Daxas har studerats under ett år i två olika studier på patienter med svår till mycket svår KOL [FEV1 (forcerad utandningsvolym per sekund) \leq 50 % av förväntat värde] associerad med kronisk bronkit med minst en dokumenterad exacerbation under det gångna året. Långtidsverkande luftrörsvidgare (LABA) tilläts under studierna och användes av ungefär hälften av studiepopulationen. Korttidsverkande antikolinergika (SAMA) tilläts för de patienter som inte använde LABA. Läkemedel för akutmedicinering (salbutamol eller albuterol) tilläts vid behov. Varken inhalationssteroider eller teofyllin fick användas under studierna.

En poolad analys av studierna visade att Daxas signifikant förbättrade lungfunktionen jämfört med placebo. Förekomsten av måttliga exacerbationer (som krävde behandling med kortison i tablettform) eller svåra exacerbationer (som ledde till sjukhusvistelse och/eller dödsfall) efter ett år var 1,142 med Daxas och 1,374 med placebo, motsvarande en relativ riskreduktion på 16,9 %. Effekterna var desamma oberoende av patienternas tidigare behandling med inhalationssteroider eller pågående behandling med LABA.

I subgruppen av patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien (minst 2 exacerbationer det gångna året) var frekvensen av exacerbationer 1,526 med Daxas och 1,941 med placebo vilket motsvarar en relativ riskreduktion på 21,3 %.

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modell där man jämför Daxas som tillägg till luftrörsvidgare med behandling med endast luftrörsvidgare. Resultaten bygger på att

KH

1224/2010

behandling med Daxas förebygger, och därmed ger minskat antal exacerbationer, samt förbättrar lungfunktionen hos patientgruppen. Den totala kostnaden per QALY blir i detta grundscenario låg, något över 170 000 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Daxas ska ingå i läkemedelsförmånerna och har anfört:

Daxas är indicerat för underhållsbehandling av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom associerad med kronisk bronkit hos vuxna patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien, som tillägg till bronkdilaterande behandling. Sjukdomen är svårbehandlad och alternativa behandlingar är önskvärda. Inkrementell QALY-kostnad är måttlig eller lägre jämfört med alternativa behandlingar.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska 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.

TLV gör följande bedömning.

Daxas ska användas av en patientgrupp med stora medicinska behov och där de flesta patienterna har en mycket låg livskvalitet. Företaget har studerat vad Daxas har för effekt på lungfunktion och på risken att drabbas av exacerbationer. I studierna har man jämfört Daxas som tillägg till långverkande luftrörsvidgande och jämfört med att bara lägga till placebo.

TLV anser att det mest relevanta vore att jämföra Daxas som tillägg till standardbehandling av KOL-patienter grad 3 och 4, det vill säga som tillägg till en kombination av inhalationssteroid och långverkande luftrörsvidgare.

Det finns resultat från studier som visar att Daxas har effekt som tillägg till vart och ett av de olika läkemedlen. Det saknas däremot kliniska data som visar att Daxas har effekt som tillägg till en kombination av inhalationssteroid och långverkande luftrörsvidgare. TLV kan därför inte få någon uppfattning av kostnadseffektiviteten för Daxas som tillägg till gängse behandling.

Nämnden finner med anledning av detta att kriterierna i 15 § endast är uppfyllda för de patienter där läkemedlet studerats. Detta innebär att de patienter som kan få Daxas med subvention är patienter som tidigare använt inhalationssteroid i kombination med

KH

1224/2010


långverkande lufrörsvigare men som avbrutit behandlingen med inhalationssteroid på grund av att de inte tolererat läkemedlet, eller där man av annan orsak bedömt att fortsatt behandling med inhalationssteroid inte är lämplig. Beslutet om subvention bör därför förenas med en begränsning till dessa patienter.


Det pågår en direkt jämförande studie där man studerar effekten av Daxas som tillägg till en fast kombination av inhalationssteroid och långverkande lufrörsvigare. Företaget ska senast den 1 december 2015 ge TLV resultaten från den studie som de enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra, jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys. Den hälsoekonomiska analysen ska bygga på effektdata från långtidsanvändning i klinisk vardag, samt faktiska kostnader från svensk klinisk praxis, samt omfatta samtliga relevanta samhällsekonomiska kostnader, enligt TLV:s allmänna råd om hälsoekonomiska utvärderingar.

HUR MAN ÖVERKLAGAR


Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

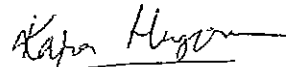
Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektör Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catharina Andersson Forsman, f.d. förbundsordförande Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, professor Rune Dahlqvist samt chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit Kajsa Hugosson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Anna Svensson och juristen Mårten Kristiansen.


Stefan Lundgren


Kajsa Hugosson

* Rättelse enligt 26 § Förvaltningslagen (1986:223) 2011-01-27
även professor Per Carlsson var delaktig i beslutet.


STEFAN LUNDGREN


KAJSA HUGOSSON



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 vartill 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 nå 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.