

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Bramitob (tobramycin)

## Utvärderad indikation

Behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Bramitob
Aktiv substans	tobramycin
ATC-kod	Jo1GB01
Beredningsform	Lösning för nebulisator
Företag	Chiesi Pharma AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-05-23
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lunginfektion hos patienter med cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevanta jämförelsealternativ	Tobi (tobramycin) och Tobi Podhaler (tobramycin)
Antal patienter i Sverige	Cirka 700 individer
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	Ca 28 miljoner kronor

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bramitob	300 mg	56 st ampuller	18 681,30	19 101,18

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Emma Norrefalk (medicinsk utredare), Hannah Folkesson (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3684/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Bifall**

- Cystisk fibros (CF) är en ärftlig och kroniskt försvagande sjukdom som innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. Sjukdomen påverkar livskvaliteten kraftigt och förkortar livslängden hos de drabbade. Patienter med CF drabbas ofta av infektioner i lungvägarna orsakat av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* (PA), vilket kräver upprepade kurer av antibiotika.
- I Sverige finns för närvarande fyra olika antibiotikasubstanser med olika verkningsmekanismer som kan inhaleras och användas för behandling av PA hos patienter med CF. Då dessa patienter behandlas med antibiotika kontinuerligt, rekommenderas användning av olika antibiotika växelvis för att undvika resistensutveckling.
- Läkemedlet Bramitob (tobramycin) är ett antibiotikum av klassen aminoglykosider som är indicerat för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros.
- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög för patientgruppen. Kronisk infektion med PA leder till nedsatt lungfunktion, ökad sjuklighet och dödlighet hos patienter med CF.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Bramitob är Tobi Podhaler, en pulverinhalation inom gruppen med samma aktiva substans. För de patienter med CF som inte tolererar pulverinhalation är relevant jämförelsealternativ Tobi.
- De kliniska studierna visar på en signifikant bättre effekt för Bramitob än den för placebo och på en jämförbar effekt och säkerhet med den för tobramycin 300 mg/5mL (Tobi). TLV har tidigare bedömt effekt och säkerhet för Tobi Podhaler som likvärdig med den för Tobi. TLV anser det därmed som rimligt att anta jämförbar effekt och säkerhet för Bramitob med den för Tobi Podhaler.
- Eftersom effekten bedöms som jämförbar jämförs endast kostnader i den hälsoekonomiska analysen.
- Ansökt AUP för Bramitob är cirka 19 101 kronor per förpackning vilket motsvarar 28 dagars behandling. Motsvarande kostnad för Tobi uppgår till 21 218 kronor och 24 079 kronor för Tobi Podhaler.
- För både Bramitob och Tobi tillkommer kostnader för nebulisator (ett medicintekniskt hjälpmedel som används för att omvandla flytande läkemedel till en fin spray), och kompressor. För Tobi Podhaler ingår en inhalator i läkemedelsförpackningen varför inga ytterligare kostnader tillkommer.
- Alla tre läkemedlen rekommenderas i alternerande cykler med 28 dagars aktiv behandling följt av 28 dagar utan behandling.
- Kostnaden per månad för läkemedel samt utrustning uppgår till 19 239 kronor för Bramitob. Detta är lägre än den för Tobi respektive Tobi Podhaler då denna kostnad uppgår till 21 356 kronor för Tobi och 24 079 kronor för Tobi Podhaler.
- TLV bedömer att kostnaden för Bramitob är rimlig för behandling av patienter från 6 år med cystisk fibros och en kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa*.
- Sammantaget bedömer TLV att Bramitob uppfyller villkoren i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner med mera (förmånslagen). Därför föreslås att ansökan om subvention ska bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Kronisk lunginfektion hos patienter med cystisk fibros.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>11</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
<b>3</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>13</b>
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	13
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	13
<b>4</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>14</b>
4.1	Den etiska plattformen .....	14
4.2	Författningstext m.m. ....	14
4.3	Praxis.....	14
<b>5</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>16</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>17</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	17

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Kronisk lunginfektion hos patienter med cystisk fibros

Cystisk fibros (CF) är en kroniskt försvagande sjukdom som kraftigt påverkar livskvaliteten och förkortar livslängden hos de drabbade. Sjukdomen är ärftlig och innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar som de ska.

I Sverige föds årligen cirka 15-20 barn med diagnosen cystisk fibros och i hela landet finns för närvarande cirka 700 personer med sjukdomen. Sjukdomen är ärftlig och orsakas av mutationer i den gen som styr transport av joner i kroppens epitelceller. Mutationen leder till en förändring av cellens jontransport och en minskad förmåga att binda vatten. Mindre mängd vätska i slemmet leder till att slemmet blir segt, vilket kan leda till andningsbesvär, infektioner i lungorna och störd matsmältning [1].

I lungorna finns normalt ett tunt, lättflytande slemskikt som hjälper till att avlägsna föroreningar, bakterier, virus och svamp. Flimmerhåren transporterar upp slemmet i luftvägarna så att man kan harkla och hosta upp det. En person med cystisk fibros har svårt att bli av med det slem som bildas i körtlarna, eftersom det är segare än normalt. Det kan också delvis täppa till luftvägarna och göra det svårt att andas. Sekretet är en grogrund för bakterier som stannar kvar i andningsvägarna och förökar sig. Kontinuerliga bakterieinfektioner leder till upprepade lunginflammationer som på sikt kan skada lungvävnaden och orsaka livshotande tillstånd. Detta leder också till ett behov av lungtransplantationer. Behandling av lunginfektioner hos patienter med cystisk fibros syftar till att bibehålla eller återställa lungfunktionen [2].

En av de vanligaste bakterierna som orsakar lunginfektion hos dessa patienter är *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Vid kolonisering av bakterier rekommenderas omedelbart insättande av antibiotikabehandling då det kan fördröja en kronisk bakterieinfektion. En kronisk infektion med PA är i stort sett omöjlig att bota [2].

## 1.2 Läkemedlet

Bramitob godkändes genom en ömsesidig procedur (referensland: Italien) och är sedan september 2021 godkänt för försäljning i Sverige.

Bramitob är ett hybridläkemedel<sup>1</sup> och innehåller en högre koncentration av den aktiva substansen tobramycin jämfört med referensläkemedlet Tobi, 300 mg/4 mL respektive 300 mg/5 mL.

### 1.2.1 Indikation

Behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros [3].

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Tobramycin är ett aminoglykosid-antibiotikum. Det verkar huvudsakligen genom att hämma proteinsyntesen. Detta leder till förändrad permeabilitet av bakteriernas cellmembran och upplösning av cellväggen vilket slutligen orsakar bakteriell celledöd [4].

---

<sup>1</sup> Hybridläkemedel är avsett att likna ett så kallat referensläkemedel som innehåller samma aktiva substans och som redan godkänts i EU.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för vuxna och barn från 6 år och uppåt är inhalation av 300 mg tobramycin med nebulisator<sup>2</sup> två gånger dagligen (morgon och kväll) i 28 dagar. Dosintervallet bör vara så nära 12 timmar som möjligt. Behandling sker i alternerande cykler med 28 dagars aktiv behandling följt av 28 dagar utan behandling [5].

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Sverige baseras behandling av CF på ett europeiskt konsensusdokument [6]. År 2011 översattes detta dokument till svenska av Riksförbundet för Cystisk Fibros (RfCF) och finns publicerat på Svenska Läkaresällskapets hemsida. En uppdaterad version publicerades av ECFS 2018 [7]. I Sverige finns fyra CF-centra för barn och vuxna i Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala. Arbetet bedrivs i team bestående av läkare, sjuksköterska, fysioterapeut, dietist, kurator, psykolog och sekreterare (lokala skillnader kan förekomma). Sjukdomen är fortskridande och går i dagsläget inte att bota. Till stor del handlar behandlingen om symtomlindring och att fördröja sjukdomens följder med läkemedel (såsom t.ex. bronkvidgande, slemlösande, nasala kortikosteroider och antibiotika) vitaminer, andningsgymnastik och fysisk träning. Behandlingen är individualiserad på grund av stor variation i sjukdomens svårighetsgrad och symtom.

Sjukdomen har en stor inverkan på det dagliga livet för patienter och deras familj. Det är inte alls ovanligt att en typisk CF-patient behöver lägga ned minst två timmar dagligen på att sköta sin sjukdom och att patienterna i regel är sjukskrivna under till exempel intravenösa antibiotikakurer. I Sverige ges dock kurerna nästan alltid i hemmet.

Behandlingen i Sverige av patienter med CF och kronisk lunginfektion orsakad av PA överensstämmer med europeiska riktlinjer som anger växelvis långtidsbehandling med inhalation av olika antibiotika som standard [6].

I Sverige finns inom läkemedelsförmånerna idag fyra olika antibiotikasubstanser som inhales för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av PA hos patienter med cystisk fibros. Dessa är tobramycin (Tobi och Tobi Podhaler), kolistimetatnatrium (Tadim, Colineb och Colobreathe), aztreonam (Cayston) och levofloxacin (Quinsair). Beredningsformen för dessa är antingen pulver som administreras med inhalator eller en vätska som administreras med nebulisator. Administreringstiden kan variera mellan de olika produkterna från cirka 5 minuter upp till cirka 20 minuter. Samtliga läkemedel i behandlingsgruppen är avsedda för växelvis långtidsbehandling och används i alternerande cykler med aktiv behandling i 28 dagar som följs av en behandlingsfri period på 28 dagar.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Enligt företaget utgör referensläkemedlet Tobi (tobramycin 300 mg/5 mL) relevant jämförelsealternativ till Bramitob (tobramycin 300 mg/4 mL). Detta då Bramitob är en hybrid av Tobi med samma aktiva substans och båda är lösningar för inhalation via nebulisator.

Företaget anser att även Tobi Podhaler utgör ett relevant jämförelsealternativ på grund av liknande indikation och förväntad patientpopulation som Bramitob. Beredningsformen för Tobi Podhaler är dock, till skillnad från Tobi och Bramitob, ett pulver i kapslar. Kapslarna sätts in i den medföljande Podhaler som används för inhalation av läkemedlet. Då det finns patienter med CF som inte tolererar behandling med ett inhalationspulver, menar företaget att Tobi utgör ett mer relevant jämförelsealternativ till Bramitob med samma beredningsform.

---

<sup>2</sup> Ett medicintekniskt hjälpmedel som används för att omvandla flytande läkemedel till en fin spray. Vid administrering går läkemedlet därmed djupt ner i lungorna där det är mest effektivt.

## TLV:s diskussion

En kronisk lunginfektion orsakad av PA hos patienter med cystisk fibros är en allvarlig sjukdom där problematik kring antibiotikaresistens är central på grund av kontinuerlig antibiotikaanvändning. Behovet kring fler effektiva och användarvänliga behandlingsalternativ är stort. Mot bakgrund av dessa specifika omständigheter och rekommendation av växelvis behandling mellan olika antibiotikasubstanser anser TLV, i enlighet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Bramitob, utgörs av ett inhalationsantibiotikum med samma aktiva substans.

Tobi innehåller samma verksamma ämne som Bramitob och har samma beredningsform (lösning för nebulisator). TLV har dock tidigare bedömt Tobi Podhaler, en pulverbehandling med samma aktiva substans, som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med Tobi (dnr 2382/2011). Värdet av den tid som frigjordes, i och med en kortare administreringstid jämfört med Tobi, bedömdes överstiga den högre läkemedelskostnaden för Tobi Podhaler. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Tobi Podhaler är relevant jämförelsealternativ till Bramitob. Dock endast för de patienter som tolererar pulverbehandling.

För de patienter som inte tolererar pulverbehandling bedöms Tobi vara relevant jämförelsealternativ till Bramitob. Tobi är inte tidigare utrett av TLV utifrån nuvarande lagstiftning men ingår sedan 2002 i läkemedelsförmånerna genom övergångsreglerna.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av de behandlingsrekommendationer som råder kring växelvis användning av olika inhalationsantibiotika bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Bramitob utgörs av ett läkemedel inom gruppen med samma aktiva substans.

TLV bedömer att Tobi Podhaler utgör relevant jämförelsealternativ till Bramitob. Tobi Podhaler har tidigare bedömts vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för aktuell patientgrupp. För patienter som inte tolererar pulverbehandling bedöms Tobi, med samma beredningsform som Bramitob, vara relevant jämförelsealternativ. Tobi ingår i läkemedelsförmånerna sedan 2002 genom övergångsreglerna.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för cystisk fibros som mycket hög (dnr 1109/2017). Sjukdomen är långvarig och innebär en försämrad livskvalitet och en kraftigt förkortad livslängd. För patienter med cystisk fibros och en kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* är antibiotikaresistens vanligt förekommande. På grund av kontinuerlig antibiotikaanvändningen har många av dessa patienter utvecklat resistens när de nått vuxen ålder och får därför inte en tillfredställande behandling. Det i sin tur kan leda till minskad lungfunktion och livshotande kroniska lunginfektioner. Det finns därför ett stort medicinskt behov av fler behandlingsalternativ för den här gruppen av patienter.

Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Företaget har inkommit med flertalet studier för att fastställa effekt och säkerhet för tobramycin, 300 mg/4 mL (Bramitob; TNS4). Dessa inkluderar:

- Två studier (Poli et al respektive Govoni et al) som utvärderar administreringstid, dels in vitro i jämförelse med tobramycin, 300 mg/5 mL (Tobi, TNS5) och dels skillnad i tid när TNS4 administreras via olika nebulisatorer.



- Två randomiserade placebokontrollerade studier (Lenoir et al respektive Chuchalin et al).
- En direktjämförande studie (Mazurek et al) mellan TNS4 och TNS5 som även omfattar en förlängningsfas som utvärderar långtidsanvändning av TNS4.

Se tabell 1 för en översikt.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
<b>Poli et al, 2007 [8]</b>	<u>In vitro-studie</u> med två olika nebuliseringsystem  och <u>Farmakokinetikstudie</u> Randomiserad, dubbelblind, tvåvägs-crossoverstudie	<u>In vitro:</u> TNS4/TNS5 via Pari TurboBoy™/LC Plus eller TNS4/TNS5 via System 290 LS  <u>Farmakokinetikstudie:</u> TNS5	Farmakokinetik-studie Patienter mellan 18 och 37 år med cystisk fibros med en kronisk <i>P.aeruginosa</i> infektion utan någon akut exacerbation.  n=11	Kortare nebuliseringstid för TNS4 än för TNS5 in vitro. TNS4 och TNS5 uppvisar jämförbar effekt avseende biotillgänglighet. TNS4: fler patienter uppnådde en toppkoncentration på >400 µg/g av tobramycin i sputum jämfört med TNS5. Biverkningsprofil för produkterna var jämförbar.
<b>Lenoir et al, 2007 [9]</b>	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps-studie.	Placebo	Patienter från 6 år och uppåt med cystisk fibros med närvaro av <i>P.aeruginosa</i> i sputum och förväntad FEV1 från baslinjen på 40-80 %.  n=59 TNS4: 29 Placebo: 30	Signifikant bättre Effekt för TNS4 jämfört med placebo avseende ökning av FEV1 från baslinjen, FVC, FEF 25-75% och <i>P.aeruginosa</i> -negativ kultur.
<b>Chuchalin et al, 2007 [10]</b>	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, multicenterstudie	Placebo	Patienter från 6 år och uppåt med cystisk fibros och en kronisk <i>P.aeruginosa</i> infektion och förväntad FEV1 från baslinjen på 40–80 %.  n=245 TNS4: 161 Placebo: 84	Signifikant bättre effekt för TNS4 jämfört med placebo avseende förväntad procentuell FEV1 över tid och lägre densitet av <i>P.aeruginosa</i> i sputum.
<b>Mazurek et al, 2014 [11]</b> <b>Huvudstudie:</b> <b>NCT00885356</b> <b>Förlängning:</b> <b>NCT01111383</b>	<u>Huvudstudie:</u> Randomiserad, öppen, parallellgrupps, multicenterstudie om en behandlingscykel på 8 veckor. <u>Förlängning:</u> Öppen enarmad studie om 6 Behandlingscykler på 48 veckor.	<u>Huvudstudie:</u> TNS5  <u>Förlängning:</u> Ingen jämförelse	Patienter från 6 år och uppåt med cystisk fibros och en kronisk <i>P.aeruginosa</i> infektion samt en förväntad FEV1 från baslinjen på 40–80 %.  <u>Huvudstudie:</u> n=324 TNS4: 156 TNS5: 168  <u>Förlängning:</u> n=209	<u>Huvudstudie:</u> TNS4 och TNS5 uppvisar jämförbar effekt vid korttidsbehandling avseende förväntad procentuell FEV1 och lägre närvaro av <i>P.aeruginosa</i> i sputum. Biverkningsprofil var jämförbar.  <u>Förlängning:</u> Effekten för ovan nämnda effektmått bibehölls genom förlängningsfasen.

<b>Govoni et al, 2013 [12]</b>	Randomiserad, öppen, multicenter, två-periods crossover-studie	TNS4 med nebulisator PARI eFlow rapid vs TNS4 med nebulisator PARI LC Plus.	Patienter med cystisk fibros med <i>P.aeruginosa</i> infektion.  N=27	Koncentration av tobramycin i plasma och sputum var jämförbar vid användning av PARI eFlow rapid respektive PARI LC Plus. Statistiskt signifikant kortare nebuliseringstid för eFlow jämfört med LC Plus.
--------------------------------	--	---	---	--

TNS4: tobramycin 300 mg/4 mL (Bramitob), TNS5: tobramycin 300 mg/5 mL (Tobi), FEV1: forcerad expiratorisk utandningsvolym under 1 sekund, FVC: forcerad vital kapacitet, FEF 25–75%: forcerat utandningsflöde på 25–75 % vid mittpunkten av vital kapacitet.

## Metod

### Poli et al

Syftet med studien var att utvärdera systemisk biotillgänglighet av tobramycin och koncentration i sputum efter inhalation av TNS4 eller TNS5.

Vid utvärdering av karakteristika för respektive substans in vitro användes identiska nebuliseringssystem för vardera alternativet (Pari TurboBoy™/LC Plus® och System 290 LS®). För båda nebulisatorerna mättes nebuliseringstid och emitterad dos via en andningssimulator.

I farmakokinetik-studien randomiserades 11 patienter till att få singel-doser av TNS4 eller TNS5. Denna engångsdos följdes av en behandlingsfri period på 5–9 dagar varpå patienterna genomgick en crossover. Läkemedlen administrerades via nebuliseringssystemet Pari TurboBoy™/LC Plus® jet.

### Lenoir et al

Studien om totalt åtta veckor (en behandlingscykel på 4 veckor följt av en behandlingsfri utloppsfas på 4 veckor) utvärderar effekt och säkerhet för TNS4 hos 59 patienter från 6 år och uppåt med CF och PA-infektion. Primärt effektmått var relativ skillnaden i förväntad procentuell FEV<sub>13</sub> vecka 4. Andra effektmått som inkluderades var forcerad vital kapacitet (FVC), forcerat utandningsflöde vid mittpunkten av vital kapacitet (FEF<sub>25-75%</sub>) och mottaglighet för PA.

### Chuchalin et al

Studien jämför effekt och säkerhet för intermittent långtids-administrering av TNS4 med den för aerosoliserad placebo-saltlösning. Studien pågick i totalt 24 veckor där tre behandlingscykler à fyra veckor varvades med behandlingsfria perioder à fyra veckor. Det primära effektmåttet var forcerad expiratorisk utandningsvolym under 1 sekund (FEV<sub>1</sub>), uttryckt som procent av det förutsagda normalvärdet i slutet av den tredje behandlingscykeln (vecka 20).

### Mazurek et al (huvudstudie och förlängningsfas)

Syftet med huvudstudien var att utvärdera non-inferiority (inte bättre än) avseendeeffekt och säkerhet av TNS4 med den för TNS5 efter en behandlingscykel (8 veckor). Förlängningsfasen utvärderar effekt och säkerhet av långtidsbehandling med enbart TNS4 under efterföljande 48 veckor (6 behandlingscykler).

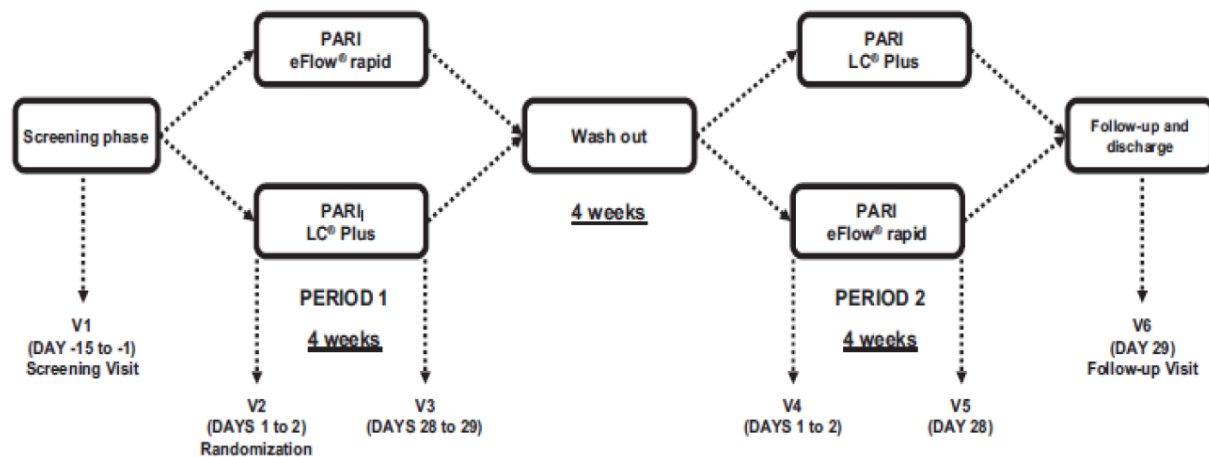
Huvudstudien inkluderar 324 patienter från 38 center i Europa (Ryssland, Ukraina, Ungern, Polen, Tjeckien, Tyskland, Spanien och Frankrike) medan förlängningen inkluderar 209 patienter från Ukraina, Polen och Frankrike.

<sup>3</sup> Forcerad expiratorisk utandningsvolym. Ett mått på hur mycket patienten kan andas ut under den första sekunden efter full inandning. FEV% är andelen FEV<sub>1</sub> av vitalkapaciteten.

## Govoni et al

Syftet med studien var att utvärdera plasma- och sputum-farmakokinetik, nebuliseringstid och säkerhet för Bramitob då läkemedlet administrerades via antingen, en PARI eFlow® rapid nebulisator, eller med, en mer konventionell, PARI LC Plus® nebulisator. Patienterna randomiserades till behandling med TNS4 via någon av ovan nämnda nebulisatorer två gånger dagligen i 28 dagar. Efter en behandlingsfri period på fyra veckor skedde en crossover varpå en ny behandlingscykel påbörjades. För en schematisk bild av studiedesignen, se figur 1.

Figur 1: Studiedesign [12]



## Resultat

### Poli et al

Nebuliseringstiden in vitro var 15 minuter för TNS4 respektive 22 minuter för TNS5 via Pari TurboBoy™/LC Plus® jet respektive 19 minuter för TNS4 och 20 minuter för TNS5 via System 290 LS®. Den systemiska biotillgängligheten för tobramycin var likvärdig efter administrering av antingen TNS4 eller TNS5.  $C_{max}$  för tobramycin i sputum efter en dos var  $>400 \mu\text{g/g}$  hos fem av nio patienter som erhöll behandling med Tobi och hos åtta av nio patienter som erhöll Bramitob (2 av 11 patienter avbröt sitt deltagande i studien; en p.g.a. personliga skäl och en vars vener inte lämpade sig för provtagning).

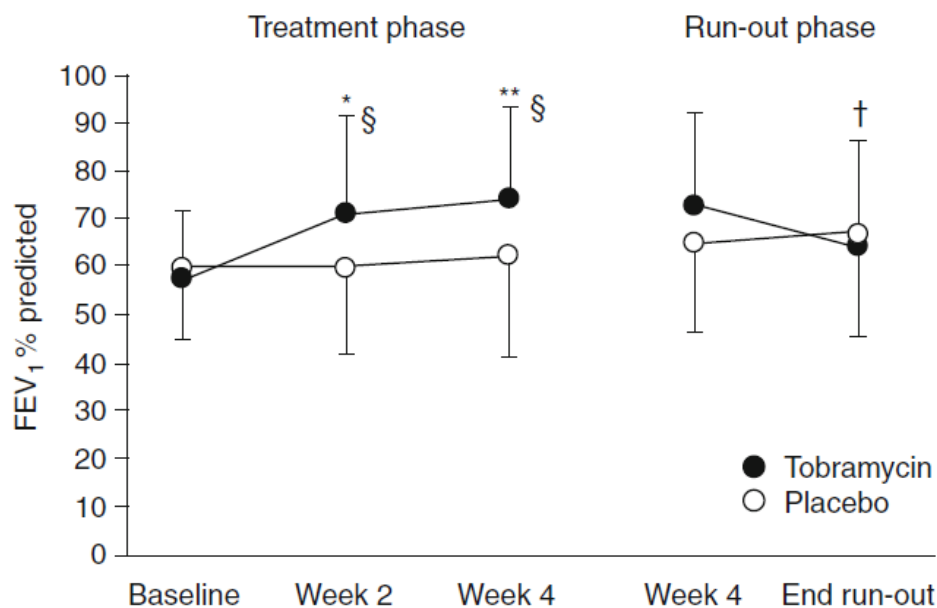
Totalt sex biverkningar rapporterades under studiens gång varav ingen bedömdes vara relaterad till något av läkemedlen.

### Lenoir et al

FEV1 ökade signifikant från baslinjen för tobramycingruppen jämfört med ingen förändring för placebogrupper. Se figur 2 nedan för relativ skillnad i förväntad procentuell FEV1 under behandlingsfas och utloppsfas.

Effekten var även signifikant bättre till fördel för gruppen som behandlades med tobramycin vad gäller FVC (estimerad skillnad mellan behandlingsarmarna efter 4 veckor var 10,65% (95% KI 1,94 - 19,37;  $p = 0,017$ )), FEV<sub>25-75%</sub> (estimerad skillnad mellan behandlingsarmarna efter 4 veckor var 15,78% (95% KI 5,24 - 26,32;  $p = 0,004$ )) och PA-negativ kultur jämfört med placebo (34,5% av patienter som behandlades med TNS4 respektive 16,7% av patienter som erhöll placebo;  $p = 0,033$ ).

Figur 2: Procent av forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV1), utifrån förutspått normalvärde under behandlingsfas och utloppsfas [9]



\*  $p = 0,003$ , \*\*  $p = 0,002$  vs placebo; †  $p < 0,05$  vs vecka 4 (slut av behandlingsfas) för tobramycin; §  $p < 0,001$  vs baslinje.

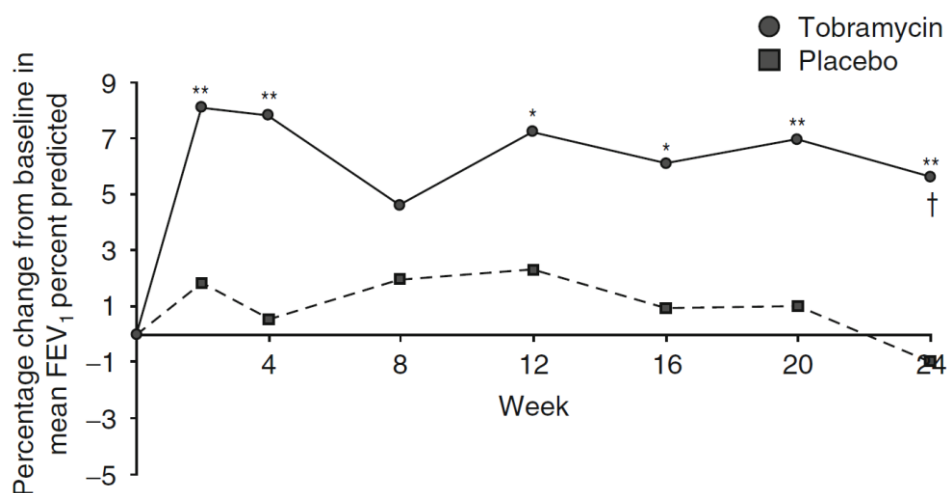
Läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades av fler patienter som erhöll placebo än av de som erhöll tobramycin, 23,3 procent respektive 10,3 procent. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,184$ ).

### Chuchalin et al

Mediandensitet av PA i sputum minskade kontinuerligt under hela studieperioden hos patienter som behandlades med TNS4 (från  $-0,98 \log_{10}$  cfu/g efter första behandlingscykeln, till  $-1,0 \log_{10}$  cfu/g efter den tredje behandlingscykeln). Densiteten för PA var oförändrad genom studieperioden hos patienter i placebogruppen.

För den relativa skillnaden i förväntad procentuell FEV1 från baslinjen, se figur 3.

Figur 3: Median skillnad avseende förväntad procentuell FEV1 från baslinjen [10].



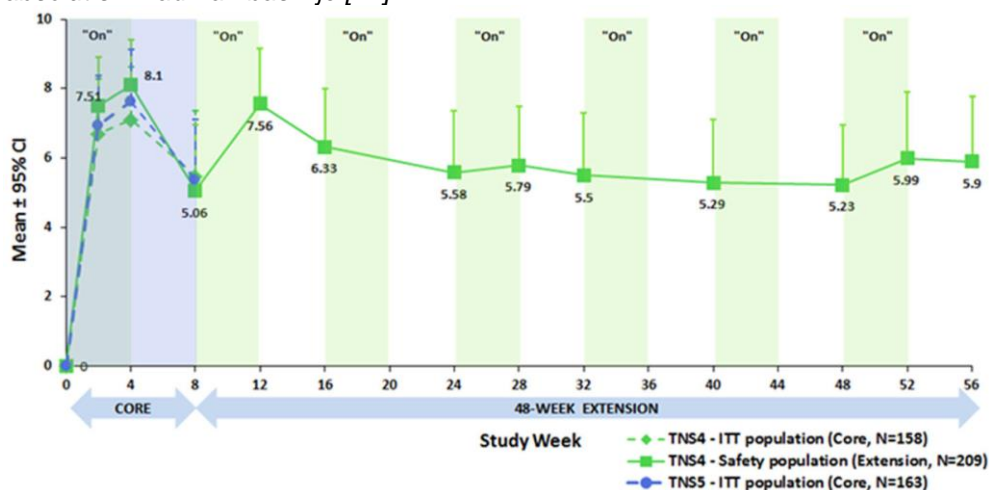
\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  vs placebo; †  $p < 0,001$  vs baslinje.

Biverkningar som ansågs vara relaterade till behandlingen i studien rapporterades av 16 procent av patienterna i tobramycingruppen (varav 11% var allvarliga biverkningar) och av 15 procent av de som erhöll placebo (varav 26% var allvarliga biverkningar).

### Mazurek et al (huvudstudie och förlängningsfas)

I huvudstudien observerades en förbättring av den relativa skillnaden i förväntad procentuell FEV1 från baslinjen för både TNS4 (7,0%) och TNS5 (7,5%) fram till vecka fyra. Efter följande fyra veckor utan behandling var den relativa skillnaden i förväntad procentuell FEV1 från baslinjen 5,5 procent för TNS4 och 5,5 procent för TNS5. Studiedata avseende detta effektmått för hela studieperioden redovisas i figur 4.

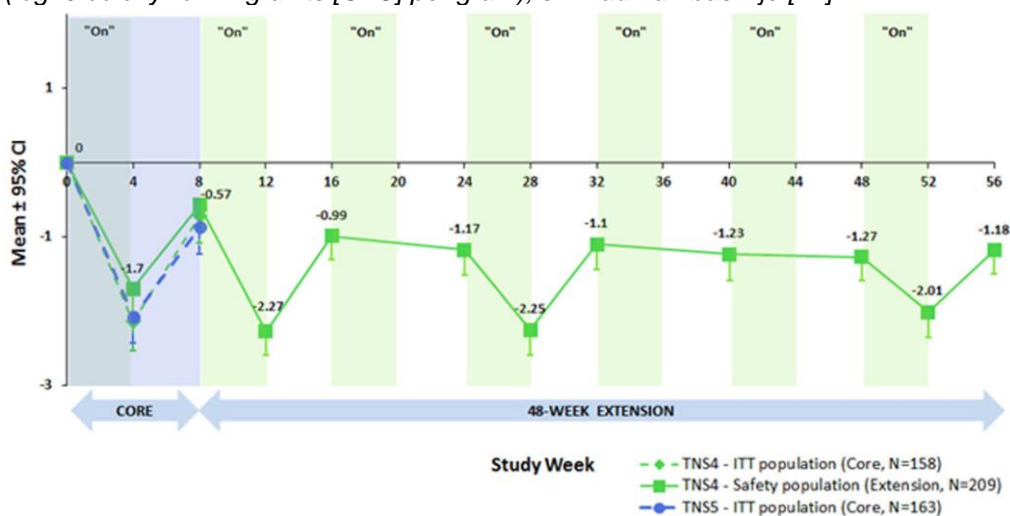
Figur 4: Veckovis\* sammanställning av relativ skillnad i förväntad procentuell FEV1; absolut skillnad från baslinje [11].



\*Ingen bedömning genomfördes vecka 20, 36 och 44.

Mängden PA i sputum var jämförbar vid baslinjen för båda behandlingsarmar (TNS4:  $6,6 \pm 1,7$  och TNS5:  $6,6 \pm 1,6$ ). En signifikant skillnad avseende närvaro av PA observerades efter fyra veckors behandling för både TNS4 ( $4,4 \pm 2,2$ ) och TNS5 ( $4,6 \pm 2,3$ ). Se figur 5 för den observerade mängden PA i sputum under huvudstudie och förlängningsfas.

Figur 5: Veckovis\* sammanställning av mängden *Pseudomonas aeruginosa* i sputum ( $\log_{10}$  colony-forming-units [CFU] per gram); skillnad från baslinje [11].



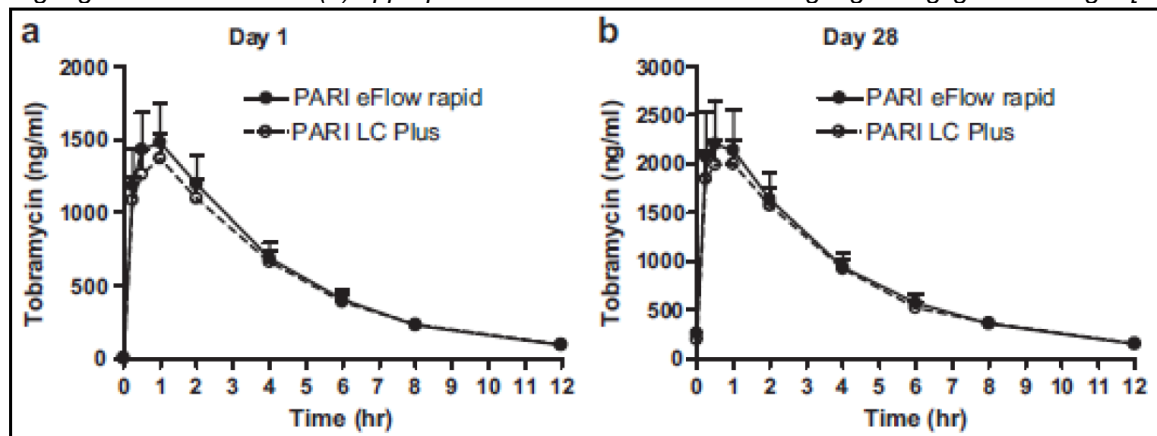
\*Ingen bedömning genomfördes vecka 20, 36 och 44.

Biverkningar som bedömdes vara läkemedelsrelaterade rapporterades av 6,4 procent av patienter som erhöll TNS4 respektive 6,0 procent av patienter som erhöll TNS5 ( $p=1,000$ ). De mest vanligt förekommande biverkningarna i båda grupperna var hosta, inflammation i näsa eller svalg och lungexacerbationer. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 6 (3,8%) och 2 (1,2%) patienter för TNS4 respektive TNS5 (Fisher's test<sup>4</sup>,  $p=0,161$ ).

### Govoni et al

Medelvärdet för koncentration av tobramycin i plasma (ng/mL) över tid redovisas nedan i figur 6.

Figur 6: Medelvärdet för koncentration av tobramycin i plasma (ng/mL) över tid efter (a) en engångsdos av TNS4 och (b) upprepad administration av TNS4 två gånger dagligen i 28 dagar [12].



Median nebuliseringstid var cirka 5 minuter (intervall: 3–12 minuter) vid användning av PARI eFlow® rapid och cirka 13 minuter (intervall: 7–16 minuter) vid användning av PARI LC Plus® dag 28. Liknande nebuliseringstider observerades för respektive nebulisator vid administration av en engångsdos.

De biverkningar som rapporterades återspeglade symtom från patienternas underliggande CF-sjukdom och bedömdes inte vara relaterade till läkemedelsbehandlingen.

### TLV:s diskussion

Sammantaget visar studiedata att TNS4 har en påvisat signifikant bättre effekt än placebo och en jämförbar effekt med den för TNS5. Förlängningsfasen från den direktjämförande studien visar även att TNS4 har en påvisad effekt vid långtidsbehandling (56 veckor) i enlighet med rådande terapirekommendationer för denna grupp.

Data från den direkt jämförande studien visar på en jämförbar andel rapporterade biverkningar för TNS4 respektive TNS5. Produkterna tolereras väl och de placebokontrollerade studier, som utgör underlaget i denna ansökan, indikerar en liknande säkerhetsprofil för TNS4 med den för placebo.

**TLV:s bedömning:** Utifrån data från de kliniska studierna bedömer TLV att effekten för tobramycin 300 mg/4 mL är signifikant bättre än den för placebo och jämförbar med den för tobramycin 300 mg/5 mL vid behandling av patienter från 6 år med cystisk fibros och kronisk PA-infektion.

<sup>4</sup> Ett statistiskt signifikantest som används vid analys av beredskapstabeller.

### 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inte inkommit med någon indirekt jämförelse mellan tobramycin 300 mg /4 mL och tobramycin 300 mg/5 mL respektive Tobi Podhaler. De direkt jämförande studierna för Bramitob och Tobi visar på jämförbar effekt.

#### TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt effekt och säkerhet för Tobi Podhaler som jämförbar med den för Tobi (dnr 2382/2011). Utifrån det kliniska underlaget och tidigare bedömningar anser TLV det därmed som rimligt att anta jämförbar effekt och säkerhet för Bramitob med den för Tobi Podhaler. TLV har, med stöd av tidigare ansökningar, även antagit effekt för aztreonam, tobramycin, kolistimetatnatrium och levofloxacin som jämförbar (dnr 3227/2010, dnr 2382/2011, dnr 1619/2011, dnr 2291/2012, dnr 751/2016).

**TLV:s bedömning:** Utifrån det kliniska underlaget bedömer TLV effekt och säkerhet för behandling med Bramitob som jämförbar med den för Tobi. TLV har tidigare bedömt effekt och säkerhet för Tobi Podhaler som jämförbar med den för Tobi (dnr 2382/2011). TLV anser det därmed som rimligt att även anta jämförbar effekt och säkerhet för Bramitob med den för Tobi Podhaler. TLV bedömer att Bramitob ger lika stor patientnytta som övriga inhalationsantibiotika inom gruppen.

### 1.4.3 Administreringstid

På grund av att Bramitob har en högre koncentration av den aktiva substansen menar företaget att Bramitob medför en tidsbesparing på cirka 14 minuter per dag i jämförelse med Tobi (ca 15 min per tillfälle för Bramitob och ca 22 min per tillfälle för Tobi). Detta eftersom patienten snabbare kommer upp i rekommenderad dos vid inhalation.

#### TLV:s diskussion

TLV har tidigare angett en genomsnittlig administreringstid för Tobi och Tobi Podhaler på 19,7 respektive 5,6 minuter (dnr 2382/2011). Det av företaget inkomna underlaget visar att administreringstiden för Bramitob in vivo kan variera mellan 3 till 16 minuter beroende på val av nebulisator och patientens individuella förutsättningar. En median administreringstid på 5 minuter för Bramitob via PARI eFlow och data för nebuliseringstid som redovisas i in vitro-studien indikerar att administrering av Bramitob skulle kunna innebära en eventuell tidsvinst i jämförelse med Tobi med samma beredningsform. Detta kan potentiellt leda till bättre patientföljsamhet.

**TLV:s bedömning:** Utifrån det underlag som ligger till grund för denna ansökan är det svårt att dra någon slutsats kring genomsnittlig administreringstid för Bramitob. En bedömning av eventuell skillnad i administreringstid i jämförelse med Tobi och Tobi Podhaler är därför osäker.

## 2 Hälsoekonomi

I företagets hälsoekonomiska analys jämförs Bramitob med Tobi. Då effekten av Bramitob och Tobi enligt företaget är jämförbar har de kommit in med en kostnadsjämförelse mellan de två. Företaget jämför endast läkemedelskostnader för Bramitob och Tobi, övriga kostnader antas vara desamma.

**TLV:s bedömning:** TLV jämför Bramitob med både Tobi och Tobi Podhaler.

Det bedöms rimligt att endast jämföra kostnader eftersom TLV bedömt att Bramitob ger lika stor patientnytta som övriga inhalationsantibiotika inom läkemedelsförmånerna för den aktuella patientgruppen.

Utöver läkemedelskostnader inkluderar TLV även kostnader för utrustning som behövs vid inhalering eftersom denna skiljer sig något för Tobi Podhaler.

### 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 2.1.1 Läkemedelskostnad

Ansökt pris för Bramitob är cirka 19 101 kronor per förpackning vilket motsvarar 28 dagars behandling. Detta är lägre än den för Tobi respektive Tobi Podhaler då läkemedelskostnaden för 28 dagars behandling med Tobi uppgår till 21 218 kronor och 24 079 kronor för Tobi Podhaler.

Alla tre läkemedlen rekommenderas i alternerande cykler med 28 dagars aktiv behandling följt av 28 dagar utan behandling. I tabell 2 nedan återges läkemedelskostnaden för samtliga tre läkemedel.

Tabell 2 Läkemedelskostnader angivna i AUP

Läkemedel	Dosering	Förpackning	Kostnad per förpackning (motsvarande 28 dagars behandling)	Kostnad per dag*
Bramitob	300 mg 2 ggr/dag	56 ampuller á 300 mg	19 101 kr	682 kr
Tobi	300 mg 2 ggr/dag	56 ampuller á 300 mg	21 218 kr	758 kr
Tobi Podhaler	112 mg 2 ggr/dag	224 kapslar á 28 mg	24 079 kr	860 kr

\*Under de cykler behandlingen är aktiv.

#### 2.1.2 Övriga kostnader vid administrering

Samtliga läkemedel kan tas av patienten själv i hemmet. För att inhalera Bramitob och Tobi behöver patienten både tillgång till en nebulisator (ett medicintekniskt hjälpmedel som används för att omvandla flytande läkemedel till en fin spray), och en kompressor. Enligt företaget rekommenderas både Bramitob och Tobi att användas tillsammans med nebulisator PARI TURBO BOY eller PARI LC SPRINT, kostnaden för dessa är 760 kr per förpackning. En förpackning räcker till ett års användning vilket motsvarar en månadskostnad på 63 kr. Kostnaden för en kompressor är en engångskostnad på 4460 kr, företaget antar att denna byts vart femte år vilket motsvarar en årskostnad på 892 kronor och månadskostnad på 75 kr.

För Tobi Podhaler tillkommer ingen ytterligare kostnad utöver läkemedelskostnaden då kapslarna inhaleras med inhalatorn som följer med i läkemedelsförpackningen.

I tabell 3 nedan presenteras de sammantagna kostnaderna för läkemedel och utrustning. Resultatet visar att den totala kostnaden per månad för Bramitob är lägre än den för Tobi och Tobi Podhaler.



Tabell 3 Sammantagna kostnader per månad

Kostnader	Bramitob	Tobi	Tobi Podhaler
Läkemedelskostnad per månad	19 101 kr	21 218 kr	24 079 kr
Kostnad för övrig utrustning per månad	138 kr	138 kr	-
<b>Totala kostnader per månad</b>	19 239 kr	21 356 kr	24 079 kr

**TLV:s bedömning:** Utifrån jämförelserna ovan framgår att månadskostnaden för användning av Bramitob är lägre än den för Tobi respektive Tobi Podhaler. Kostnaden för Bramitob bedöms därmed vara rimlig.

## 3 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Bramitob rekommenderas av NICE i Storbritannien och SMC i Skottland för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* för patienter från 6 år och uppåt med cystisk fibros.

### 3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

I tabell 4 nedan anges de uppgifter företaget lämnat in avseende subventionsstatus och pris i andra länder för Bramitob.

*Tabell 4 Pris och subventionsstatus för Bramitob i andra länder*

*Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

## 4 Regler och praxis

---

### 4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 4.3 Praxis

Nedan följer exempel på ärenden där TLV har bedömt att jämförelsealternativet bör utgöras av:

- en produkt med samma substans
- ett läkemedel som anses kostnadseffektivt men där det finns både mindre och mer kostsamma behandlingar i samma linje

I december 2011 beslutade TLV att Tobi Podhaler (dnr 2382/2011) ska ingå i läkemedelsförmånerna avseende förebyggande behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år och uppåt med cystisk fibros. I januari 2013 beviljades även Colobreathe (dnr 2291/2012) generell subvention för behandling av samma sjukdom. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes i båda fall som mycket hög. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet till dessa produkter var ett inhalationsantibiotikum med samma aktiva substans (Tobi för Tobi Podhaler respektive Tadim för Colobreathe). Detta var då även i enlighet med TLV:s standard vid val av jämförelsealternativ. Behandlingsrekommendationer för denna sjukdom angav växelvis användning av olika inhalationsantibiotikum med olika aktiva substanser för att motverka resistens.

I oktober 2021 beslutade TLV att Ponvory (dnr 1575/2021) ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bildiagnostik. TLV bedömde att Ponvory är ett behandlingsalternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och att Aubagio därmed utgjorde det mest relevanta jämförelsealternativet.

Första linjens behandling för dessa patienter utgjordes då av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. TLV ansåg att samtliga av dessa läkemedel utgjorde kliniskt relevanta behandlingsalternativ till den aktuella patientgruppen. TLV fann dock inte skäl att frångå tidigare bedömning (dnr 4048/2015) att Aubagio utgör ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och därmed det mest relevanta jämförelsealternativet till Ponvory. Detta trots att det inom gruppen fanns både mindre och mer kostsamma behandlingar i samma behandlingslinje.

## 5 Sammanvägning

---

Cystisk fibros (CF) är en ärftlig och kroniskt försvagande sjukdom som innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar som de ska. På grund av kroppens nedsatta slemproduktion, drabbas patienterna av kontinuerliga bakterieinfektioner i luftvägarna som kan leda till nedsatt lungkapacitet. Ett fåtal bakteriearter, såsom *Pseudomonas aeruginosa* (PA), har förmågan att kolonisera de nedre luftvägarna hos CF-patienter och leda till en kronisk infektion. Kronisk infektion med PA leder till nedsatt lungfunktion, ökad sjuklighet och dödlighet hos patienter med CF. Sjukdomen är fortskridande och för närvarande finns ingen botande behandling. TLV bedömer därmed svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.

Bramitob är avsett för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av PA hos patienter från 6 år med CF. Bramitob är ett hybridläkemedel där koncentrationen av den aktiva substansen tobramycin är högre än den för referensläkemedlet Tobi, 300 mg/4 mL respektive 300 mg/5 mL. Tobramycin är ett antibiotikum av klassen aminoglykosider. Det verkar huvudsakligen genom att hämma proteinsyntesen, vilket leder till förändrad permeabilitet av cellmembranet, progressiv upplösning av cellväggen och slutligen celledöd.

På grund av långtidsbehandling med antibiotika är resistens vanligt förekommande hos denna patientgrupp. Behandlingsrekommendationer anger därför växelvis behandling av olika antibiotikasubstanser. Det råder ett stort medicinskt behov av fler effektiva och användarvänliga behandlingsalternativ, såväl för en utökad sortimentsbredd som för att främja växelvis antibiotikaanvändning.

I dagsläget finns, inom läkemedelsförmånerna, fyra olika antibiotikasubstanser som inhaleras för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av PA hos patienter med CF. Dessa är tobramycin (Tobi och Tobi Podhaler), kolistimetatnatrium (Tadim, Colineb och Colobreathe), aztreonam (Cayston) och levofloxacin (Quinsair). Beredningsformen för dessa är antingen pulver som administreras med inhalator eller en vätska som administreras med nebulisator.

TLV bedömer att Tobi Podhaler, ett inhalationsantibiotikum med samma aktiva substans, utgör ett kostnadseffektivt och relevant jämförelsealternativ till Bramitob. För patienter med CF som inte tolererar pulverbehandling, såsom Tobi Podhaler, bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Bramitob utgörs av Tobi.

Utifrån det kliniska underlaget i denna ansökan bedömer TLV effekt och säkerhet för Bramitob som jämförbar med den för Tobi. Tobi Podhaler har, i tidigare utredning (dnr 2382/2011), bedömts ha jämförbar effekt och säkerhet med den för Tobi. TLV anser det därmed som rimligt att anta jämförbar effekt och säkerhet för Bramitob och Tobi Podhaler.

Eftersom effekten bedöms som jämförbar jämförs endast kostnader i den hälsoekonomiska analysen. För både Bramitob och Tobi tillkommer utöver läkemedelskostnader även kostnader för nebulisator och kompressor. För Tobi Podhaler ingår en inhalator i läkemedelsförpackningen varför inga ytterligare kostnader tillkommer. Kostnaden per månad för läkemedel samt utrustning för Bramitob uppgår till 19 239 kronor. Denna kostnad är lägre än den för Tobi och Tobi Podhaler, vars kostnader uppgår till 21 356 kronor respektive 24 079 kronor per månad.

TLV bedömer att Bramitob ger lika stor patientnytta som övriga inhalationsantibiotika inom gruppen till en lägre kostnad än den för Tobi och Tobi Podhaler med samma aktiva substans. Sammantaget bedömer TLV att Bramitob uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen. Därför föreslås att ansökan om subvention ska bifallas.

## 6 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen (2022-01-21). Sällsynta hälsotillstånd - Cystisk fibros. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/cystisk-fibros/>.
- [2] C. Winstanley, S. O'Brien, and M. A. Brockhurst, "Pseudomonas aeruginosa Evolutionary Adaptation and Diversification in Cystic Fibrosis Chronic Lung Infections," (in eng), *Trends Microbiol*, vol. 24, no. 5, pp. 327-337, May 2016, doi: 10.1016/j.tim.2016.01.008.
- [3] FASS.se (2021-09-17). Bramitob. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210310000063#indication>.
- [4] FASS.se (2021-09-17). Bramitob. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210310000063#pharmacodynamic>.
- [5] FASS.se (2021-09-17). Bramitob. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210310000063#dosage>."
- [6] E. Kerem, S. Conway, S. Elborn, H. Heijerman, and C. Consensus, "Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus," *J Cyst Fibros*, vol. 4, pp. 7-26, Mar 2005.
- [7] C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell, H. G. M. Heijerman, A. Munck, F. Ratjen, et al., "ECFS best practice guidelines: the 2018 revision," *J Cyst Fibros*, vol. 17, pp. 153-178, Mar 2018.
- [8] G. Poli *et al.*, "Clinical pharmacology study of Bramitob, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobi," (in eng), *Paediatr Drugs*, vol. 9 Suppl 1, pp. 3-9, 2007, doi: 10.2165/00148581-200709001-00002.
- [9] G. Lenoir *et al.*, "Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*," (in eng), *Paediatr Drugs*, vol. 9 Suppl 1, pp. 11-20, 2007, doi: 10.2165/00148581-200709001-00003.
- [10] A. Chuchalin *et al.*, "A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study," (in eng), *Paediatr Drugs*, vol. 9 Suppl 1, pp. 21-31, 2007, doi: 10.2165/00148581-200709001-00004.
- [11] H. Mazurek *et al.*, "Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300 mg/4 ml in cystic fibrosis," (in eng), *Pediatr Pulmonol*, vol. 49, no. 11, pp. 1076-89, Nov 2014, doi: 10.1002/ppul.22989.
- [12] M. Govoni *et al.*, "Pharmacokinetic and tolerability profiles of tobramycin nebuliser solution 300 mg/4 ml administered by PARI eFlow(®) rapid and PARI LC Plus(®) nebulisers in cystic fibrosis patients," (in eng), *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 26, no. 2, pp. 249-55, Apr 2013, doi: 10.1016/j.pupt.2012.12.002.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § 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.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** 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.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.