

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Bronchitol (mannitol)

Utvärderad indikation

Behandling av cystisk fibros hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till optimerad standardbehandling.

Utvärderad patientpopulation inom godkänd indikation

Patienter med cystisk fibros som är i behov av slemlösande behandling men som på grund av toleransproblem inte längre kan behandlas med hyperton saltlösning

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Bronchitol
Aktiv substans	mannitol
ATC-kod	R05CB16
Beredningsform	Inhalationspulver, hård kapsel
Företag	Chiesi Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-06-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Pulmozyme
Antal patienter i Sverige	Cirka 500 vuxna patienter enligt diagnosstatistik från Socialstyrelsen.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] (AIP) år 2027
Terapiområdets omsättning per år	13,7 miljoner kronor (AUP) för ATC-koder R05CB13 och R05CB16 år 2022

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bronchitol	40 mg	10 kapslar	125,45	172,46
Bronchitol	40mg	280 kapslar	3512,72	3629,22

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Petros Nousios (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 4113/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	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 med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter som på grund av toleransproblem inte längre kan behandlas med hyperten saltlösning.

Villkorstext

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

- Cystisk fibros (CF) innebär att tjockt, segt slem produceras och ansamlas i slemproducerande organ i kroppen, bland annat i lungorna, bukspottkörteln, levern och svettkörtlarna. Sjukdomen är fortskridande och har allvarliga effekter på bland annat lungfunktion och matsmältning.
- CF innebär försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna med CF. TLV bedömer att svårighetsgraden för sjukdomstillståndet är mycket hög.
- Bronchitol är ett slemlösande läkemedel som är avsett för behandling av cystisk fibros hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till optimerad standardbehandling.
- Den aktiva substansen i Bronchitol är mannitol, en naturligt förekommande sockeralkohol, som kan öka vätskeflödet över ett membran genom så kallad osmos.
- Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning inom den godkända indikationen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Bronchitol för den begränsade patientpopulationen utgörs av Pulmozyme.
- I likhet med EMA gör TLV en samlad bedömning av resultaten från de pivotala studierna för Bronchitol och bedömer att förbättringen av FEV₁ visserligen var liten men att Bronchitol kan vara till nytta för patienter med cystisk fibros om det används som tillägg till optimerad standardbehandling.
- Företaget antar jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme och baserar antagandet på en justerad indirekt jämförelse, en så kallad Bucher-analys, mellan Bronchitol och Pulmozyme där effektmåttet relativ ppFEV₁ jämförs.
- Baserat på företagets Bucher-analys bedömer TLV att det är rimligt att utgå från jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme för den aktuella patientpopulationen. Detta då det inte finns någon tydlig evidens som talar för att något av läkemedlen skulle vara bättre eller sämre än det andra avseende det utvärderade effektmåttet ppFEV₁.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Bronchitol jämförs med läkemedelskostanden för Pulmozyme. Enligt företagets analyser är Bronchitol kostnadsneutralt jämfört med Pulmozyme.
- Ansökt pris för Bronchitol är 125,45 kronor (AIP) eller 172,46 kronor (AUP) för en förpackning om tio kapslar i styrkan 40 mg. Ansökt pris för en förpackning Bronchitol innehållande 280 kapslar i styrkan 40 mg är 3 512,72 kronor (AIP) eller 3 629,22 kronor (AUP). Detta motsvarar en behandlingskostnad på 94 684 kronor per patient och år.
- TLV utgår från jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme och gör därför en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

- TLV har utgått från rekommenderad dos av Bronchitol och Pulmozyme och en tidshorisont på fem år i sin analys. Dessutom har TLV inkluderat kostnader för bronkdilaterande läkemedel och för sjukvårdsbesök för bedömningen av insättningsdosen i enighet med Bronchitols produktresumé och TLV:s kliniska expert. Därtill inkluderas kostnader för nebulisator för Pulmozyme.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala behandlingkostnaden för Bronchitol är lägre än behandlingkostnaden för Pulmozyme över en tidshorisont på fem år.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånsslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånsslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som på grund av toleransproblem inte längre kan behandlas med hypertont saltlösning. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Cystisk fibros	1
1.2	Läkemedlet	1
1.2.1	Indikation	1
1.2.2	Verkningsmekanism	1
1.2.3	Dosering/administrering	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.3.2	Jämförelsealternativ	2
1.3.3	Svårighetsgrad för tillståndet	4
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	4
1.4.1	Kliniska studier	4
1.4.2	Indirekta jämförelser	8
2	Hälsoekonomi	12
2.1	Kostnader och resursutnyttjande	12
2.1.1	Dosering/administrering	12
2.1.2	Kostnader för läkemedlet	12
2.1.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	14
3	Resultat	16
3.1	Företagets kostnadsjämförelse	16
3.1.1	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	16
3.1.2	Företagets känslighetsanalyser	16
3.2	TLV:s kostnadsjämförelse	16
3.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse	16
3.2.2	Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse	17
3.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	18
3.2.4	Osäkerhet i resultaten	20
3.3	Budgetpåverkan	20
3.4	Samlad bedömning av resultaten	20
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	21
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	21
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	21
5	Regler och praxis	22
5.1	Den etiska plattformen	22
5.2	Författningstext m.m.	22
6	Sammanvägning	22
7	Referenser	24
	Bilagor	25
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	25
	Bilaga 2 - Doseringar för Bronchitol och för Pulmozyme som använts i TLV:s kostnadsjämförelse	26

1 Medicinskt underlag

1.1 Cystisk fibros

Nedanstående medicinska sammanfattning är huvudsakligen hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd [1].

Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. De utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, magtarmkanalen och bukspottskörteln. De vanligaste symtomen består av andningsbesvär, långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner, störd matsmältning med dålig viktutveckling, fettinnehållande diarréer men också svåra kroniska förstoppningar hos en del. Även gallblåsan och levern kan skadas. En person med CF har ovanligt salt svett och förlorar mycket natrium vid svettning.

CF diagnostiseras ofta vid födseln eller under första levnadsåret men kan, vid lindrigare form, även diagnostiseras mycket senare. Diagnos ställs i första hand med svetttest och vid starkare misstanke om CF görs gentest. Sjukdomen går i dagsläget inte att bota och innebär en gradvis försämring. Prognosen kan dock förbättras om behandling inleds i ett tidigt stadium.

Det föds cirka 20 barn med CF i Sverige varje år. I hela landet finns för närvarande cirka 750 personer med sjukdomen. Den förväntade medianlivslängden (baserat på internationella studier) ligger numera på cirka 50 år i Sverige jämfört med cirka 26 år på 1980-talet [2]. Andningsrelaterade händelser står för nästan 80 procent av dödsfallen vid cystisk fibros [3]. Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandlingen.

CF orsakas av förändringar (mutationer) i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. Gener ärvs i två upplagor (en från respektive förälder) och det krävs mutationer i båda *CFTR*-generna för att en person ska utveckla cystisk fibros. CFTR sitter i cellmembranet på epitelcellerna i olika körtelgångar och fungerar som en så kallad kloridkanal. Defekt CFTR-funktion gör att sekretet i körtelgångarna/luftvägarna dräneras på sitt innehåll av salter och vatten. Intorkat sekret utgör en grogrund för långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner som på sikt leder till försämrad lungfunktion.

1.2 Läkemedlet

Bronchitol innehåller den aktiva substansen mannitol.

Läkemedlet godkändes av den Europeiska kommissionen i april 2012 och produkten klassificeras som ett sär läkemedel.

1.2.1 Indikation

Bronchitol är avsett för behandling av cystisk fibros hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till optimerad standardbehandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Bronchitol, mannitol, är en naturligt förekommande sockeralkohol som kan främja osmos, det vill säga vätskeflödet över ett membran. Efter inandning antas mannitol orsaka vätskeinflöde i luftvägsutsöndringarna i lungorna, vilket gör slemmet i lungorna mindre visköst och därmed lättare att hosta upp.

1.2.3 Dosering/administrering

Inför behandlingen med Bronchitol behöver insättningsdosen bedömas, vilket innebär att patienterna prövas med en ökande dos Bronchitol upp till totalt 400 mg för att upptäcka bronkial hyperreaktivitet (vid vilken lungornas luftvägar lätt blir förträngda). Patienter som uppvisar bronkial hyperreaktivitet får inte behandlas med Bronchitol.

Den första dosen Bronchitol (insättningsdosen) får bara ges under övervakning av kvalificerad sjukvårdspersonal i en miljö där det är möjligt att korrekt övervaka patientens andning och där det finns utrustning för återupplivning.

Bronchitol inhaleras med hjälp av den tillhandahållna inhalatorn. Varje kapsel laddas separat i inhalatorn. Rekommenderad dos är 400 mg (vilket motsvarar inhalation av innehållet i tio kapslar) två gånger dagligen på morgonen och kvällen. Kvällsdosen ska tas två till tre timmar före sänggåendet. En bronkodilaterare måste ges fem till 15 minuter före varje dos Bronchitol.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Cystisk fibros är fortskridande och går i dagsläget inte att bota. Till stor del handlar behandlingen om symtomlindring och att fördröja sjukdomens följder. I Sverige baseras behandling av CF på ett europeiskt konsensusdokument [4]. År 2011 översattes detta dokument till svenska av Riksförbundet för Cystisk Fibros (RfCF) och finns publicerat på Svenska Läkarsällskapets hemsida. En uppdaterad version publicerades av ECFS 2018 [5].

Lungbehandling för patienter med CF består av slemlösande mediciner i peroral form (läkemedel som tas via munnen) och inhalationsform (andas in som pulver eller ånga). Vidare krävs slemmobiliserande och slemevakuerande åtgärder i form av andningsgymnastik.

Slemlösande behandlingar

En viktig del av behandlingen vid CF är att lösa upp och få bort det sega slemmet från lungorna. Patienter behandlas därför dagligen med luftrörsvidgande och slemlösande läkemedel. Behandlingsriktlinjerna inom CF ger inga klara rekommendationer för vilken slemlösande behandling som är förstahandsval hos vuxna CF-patienter och behandlingarna är ofta individualiserade och skiljer sig åt från patient till patient utifrån behov och livsstil.

Vanliga slemlösande produkter som används av CF-patienter idag utgörs av hypertont koksaltlösning (HS) och/eller läkemedlet Pulmozyme som båda inhaleras i form av ånga med hjälp av en så kallad nebulisator flera gånger per dag. Hypertont koksalt består av en saltlösning med salthalt på sex till sju procent som inhaleras en till två gånger per dag. Den höga salthalten, som är sex till sju gånger högre än kroppens egen natriumkloridhalt, drar till sig vatten till slemmet från epitelcellerna i lungorna. HS är en billig behandling och utgörs inte av något godkänt läkemedel utan är en produkt som patienten oftast blandar till själva hemma där de utgår från koncentrerad natriumklorid (som finns på apotek) och späder med isoton natriumklorid eller sterilt vatten till önskad koncentration. Pulmozyme är ett godkänt slemlösande läkemedel för patienter med CF. Pulmozyme innehåller det aktiva substansen dornas alfa som är en tillverkad version av det kroppsegna protein som kallas DNase. Pulmozyme verkar genom att bryta ner DNA från döda immunceller som finns i slemmet och som bidrar till slemmets viskositet. Pulmozyme utgör ett betydligt dyrare slemlösande behandlingsalternativ jämfört med HS. Bisolvon är ytterligare en produkt som trots att den inte har en specifik indikation för CF används av CF-patienter som slemlösande behandling. Bisolvon tabletter (8 mg) ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av CF med en begränsad subvention.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företagets subventionsansökan avser subvention för en begränsad patientpopulation, de

patienter som tidigare har behandlats med men som inte längre kan behandlas med (HS) på grund av effekt- eller tolerabilitetsproblem.

Företagets bedömning är att Bronchitol förväntas utgöra ett alternativ till just dessa patienter. Företaget uppger att detta bekräftas av kliniska experter. Företaget anger att Bronchitol har samma användningsområde som Pulmozyme och att den patientgrupp som avses i subventionsansökan motsvarar de patienter som i dag erbjuds behandling med Pulmozyme. Enligt företaget bör Pulmozyme utgöra relevant jämförelsealternativ till Bronchitol.

I ett förtydligande till sin tidigare ansökan (dnr 237/2022) beskriver företaget vad som avses med att patienter inte tolererar HS. De menar att HS kan ge biverkningar som exempelvis skapar irritation på slemhinnor och hosta, ge ett tryck över bröstet men också ge obehag för patienten, saltlösningen smakar illa och behandlingen är krävande då nebulisering skall ske två gånger per dag. På grund av detta menar företaget att en del patienter tillsammans med behandlande läkare väljer att alternera olika behandlingsalternativ och där skulle Bronchitol kunna utgöra ett av alternativen. Vidare anger företaget att i länder där Bronchitol har funnits på marknaden, till exempel i Norge, Danmark och Tyskland ges produkten i regel efter HS. Företaget anger också att det finns patienter som inte kan behandlas med HS på grund av otillräcklig effekt med den vanliga koncentrationen HS.

TLV:s diskussion

Behandlingsriktlinjerna inom CF ger inga klara rekommendationer för vilken slemlösande behandling som är förstahandsval hos vuxna patienter med CF och behandlingarna är ofta individualiserade. TLV:s anlitade kliniska expert i ett tidigare ärende (dnr 3/2021) bedömer dock att HS är det vanligaste behandlingsalternativet och att cirka hälften av patienterna står på HS som slemlösande behandling. HS och Bronchitol verkar på likartat sätt genom osmos men har olika administreringssätt och beredningsform. HS är inget läkemedel men är ändå den behandling som används av flest patienter och är dessutom det behandlingsalternativ som har lägst behandlingskostnad. HS är den behandling som i regel erbjuds först som slemlösande läkemedel till patienter med CF. Det finns dock patienter som inte är lämpliga för denna typ av behandling på grund av biverkningar och toleransproblematik. För dessa patienter finns få andra behandlingsalternativ.

Trots att Bronchitol och HS har liknande verkningsmekanism samt att de på gruppnivå har stora likheter i biverkningsprofilerna anser TLV att individuella skillnader i biverkningar kan förekomma. Beredningsformen (pulver mot ånga) och administreringssätt (inhalator mot nebulisator) skiljer sig även åt mellan produkterna vilket ytterligare kan öka förutsättningarna för att fler patienter kan hitta en behandling som ger ett tillfredsställande behandlingsresultat.

När det gäller tillräcklig effekt av HS anger TLV:s kliniska expert i ett tidigare ärende (som företaget inkommit med i aktuell ansökan) att ingen patient uppnår en tillfredsställande klinisk effekt med någon av de slemlösande produkterna som finns i dagsläget. TLV anser därför att det kan bli svårt att begränsa användningen av Bronchitol till de patienter som inte får tillräcklig effekt med HS. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det finns ett kvarstående medicinskt behov av nya slemlösande behandlingar för patienter med CF och att Bronchitol kan vara ett ytterligare behandlingsalternativ till patienter som behöver slemlösande läkemedel men som inte längre tolererar behandling med HS.

För patienter med CF finns inom läkemedelsförmånerna ett annat slemlösande läkemedel som är avsett för inhalation, Pulmozyme, vilket används av 230–250 patienter per år¹. Till skillnad från Bronchitol, som fungerar som ett hyperosmotiskt läkemedel, utgörs Pulmozyme av rekombinerat humant DNAs som är ett naturligt förekommande humant enzym. Pulmozyme verkar genom att hydrolysera/spjälka extracellulärt DNA från döda immunceller som finns i

¹ Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel

slemmet och som bidrar till slemmets viskositet. Då DNA:t spjälkats minskar slemmets viskositet och blir lättare för patienten att hosta upp.

Bronchitol har inte samma verkningsmekanism som Pulmozyme men produkterna antas ha samma användningsområde och de patienter som antas behandlas med Bronchitol motsvarar de patienter som idag erbjuds Pulmozyme. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för den begränsade patientpopulation som inte längre tolererar behandling med HS utgörs av Pulmozyme. Pulmozyme ingår i läkemedelsförmånerna sedan övergångsbestämmelserna 2002. TLV genomförde 2007 en genomgång av läkemedel mot astma, KOL och hosta och beslutade då att Pulmozyme skulle kvarstå inom läkemedelsförmånerna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Bronchitol kan utgöra ytterligare ett behandlingsalternativ för patienter som på grund av toleransproblem inte längre kan behandlas med hyperton saltlösning och att relevant jämförelsealternativ för denna patientgrupp utgörs av Pulmozyme.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Bronchitol och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning av en kostnadsjämförelse. Eftersom svårighetsgraden därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad i aktuellt ärende.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännandet av Bronchitol byggde på två fas III-studier, CF-301 och CF-302 [6, 7]. Dessa två studier har liknande design och inkluderade barn från sex års ålder och vuxna med CF. Bronchitol blev dock endast godkänt för användning hos vuxna patienter. I ansökan till TLV har företaget även lämnat in resultat från ytterligare en fas III-studie, CF-303 [8].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
CF-301[7]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind. 26 veckor dubbelblind plus 26 veckor öppen, okontrollerad	Mannitol 2x400 mg/dag (aktiv dos*) Mannitol 2x50 mg/dag (subklinisk dos, kontrollarm)	Patienter 6 år och äldre. N (ITT**) = 295 (190 över 18 år), 177 i aktiv arm, 118 i kontrollarm.	Absoluta skillnaden i FEV1*** (över 26 veckor) för ITT var 85 ml större hos individer i mannitolgruppen jämfört med kontrollgruppen, p<0,001 (primärt effektmått). En relativ förbättring i ppFEV1 **** på 3,5 %
CF-302 [6]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind. 26 veckor dubbelblind plus 26 veckor öppen, okontrollerad	Mannitol 2x400 mg/dag (aktiv dos*) Mannitol 2x50 mg/dag (subklinisk dos, kontrollarm)	Patienter 6 år och äldre. N (ITT) = 305 (157 över 18 år), 184 i aktiv arm, 121 i kontrollarm	Absoluta skillnaden i FEV1 (över 26 veckor) för ITT var 54 ml större hos individer i mannitolgruppen jämfört med kontrollgruppen, p=0,059 (primärt effektmått). En relativ förbättring i ppFEV1 på 3,6 %
CF-303 [8]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind. 26 veckor dubbelblind	Mannitol 2x400 mg/dag (aktiv dos*) Mannitol 2x50 mg/dag (subklinisk dos, kontrollarm)	Patienter 18 år eller äldre. N (ITT) = 423, 209 i aktiv arm, 214 i kontrollarm	Absoluta skillnaden i FEV1 från baslinjen efter 26 veckor var 54,0 ml större hos individer i mannitolgruppen jämfört med kontrollgruppen, p=0,020 (primärt effektmått). Innebär en förbättring i ppFEV1 på 2,24%

*Den godkända dosen; ** ITT, intention to treat, *** FEV₁, forced expiratory volume in one second; ****ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second

Metod

CF-301, CF-302 och CF-303

CF-301, CF-302 och CF-303 var dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade fas III-studier, samtliga 26 veckor långa. Effekten av inhalerad mannitol (400 mg två gånger om dagen, dvs den godkända doseringen) jämfördes mot en subklinisk dos av mannitol (50 mg två gånger om dagen), båda i tillägg till bästa understödjande behandling. Patienterna randomiserades i förhållandet 3:2 (CF-301 och CF-302) och 1:1 (CF-303) till aktiv behandling eller subklinisk dos. Deltagare inkluderades med eller utan samtidig användning av dornas alfa (Pulmozyme), vilket stratifierades jämnt till de två grupperna vid randomiseringen. Om användningen av dornas alfa initierades eller ändrades under studiens gång påverkade detta inte gruppindelningen utan den indelning som gjordes innan studiestart behölls. Samtidig användning av beta-blockerare och HS var inte tillåtet under studien men andra standardterapi tilläts.

Efter avslut av den 26-veckor långa dubbelblindade fasen erbjöds samtliga patienter i båda grupperna i studie CF-301 och CF-302 att fortsätta delta i en 26 veckor lång öppen uppföljningsstudie där samtliga patienter fick aktiv behandling (400 mg mannitol två gånger per dag). I studie CF-303 fanns ingen uppföljande studie.

Primärt effektmått för samtliga tre studier utgjordes av absolut genomsnittlig förändring från baslinjen i forcerad utandningsvolym på en sekund (FEV₁) i milliliter.

Sekundära utfallsmått inkluderade bland annat förändringar i FVC², antalet protokolldefinierade exacerbationer (PDPE; definierat som närvaro av minst fyra symptom och sjukdomstecken plus användning av intravenösa antibiotika), antibiotikaanvändning (antal kurer samt antal dagar med behandling), antal sjukhusinläggningar, livskvalitet mätt med den så kallad Cystic Fibrosis Questionnaire Revised³ samt biverkningar.

Resultat

Alla patienter genomgick ett mannitoltoleranstest⁴ (MTT) innan inklusion. Patienter med positivt eller ofullständigt test exkluderades och randomiserades inte. Andelen som fick ett positivt test i respektive studie var 7,1 procent (CF-301), 5,3 procent (CF-302) och 5,1 procent (CF-303). Ytterligare 2,8 procent av patienterna från de tre studierna hade ofullständiga MTT.

I studien CF-301 var 64,4 procent av populationen vuxna och i studien CF-302 var 49,5 procent vuxna. I studien CF-303 var samtliga deltagare vuxna. Samtliga patienter tilläts behandling eller hade möjlighet till med dornas alfa under studiens gång. Femtiofem procent av samtliga patienter i studien CF-301 behandlades med dornas alfa. I studien CF-302 behandlades 75 procent av samtliga patienter med dornas alfa och i studien CF-303 var denna siffra 68 procent.

Absolut förändring i FEV₁ från baslinjen och förändring i ppFEV₁

Skillnaden mellan mannitol-behandlade patienter och patienter i kontrollgruppen (ITT-population) i förändring av FEV₁ från baslinjen var i studie CF-301, efter 26 veckors behandling, 85 ml (95% KI 53,5–116,6 ml; p=0,001). Denna skillnad var statistisk signifikant. I studie CF-302 var skillnaden i absoluta förändring av FEV₁ mellan mannitol-gruppen och kontrollgruppen,

² FVC: forced vital capacity; forcerad vitalkapacitet

³ Cystic Fibrosis Questionnaire Revised: CFQ-R är ett patientrapporterat livskvalitetsinstrument särskilt framtaget för patienter med andningsrelaterade sjukdomar. Skalan går från 0 till 100 och högre siffra betecknar bättre livskvalitet. CFQ-R omfattar tolv domäner, däribland en respiratorisk domän där frågorna avser till exempel hosta, andningssvårigheter, slembildning. För den respiratoriska domänen (CFQ-R-RD) brukar en ökning på fyra poäng betraktas som kliniskt relevant effekt.

⁴ Ett positivt MTT-test definierades som antingen 1) en minskning av FEV₁ >20 procent från baslinjen vid mittpunkten (steg 4) eller 2) en minskning från baslinjen >20 procent i slutet av testet som inte återgick till <20 procent inom 15 minuter eller 3) som hade en minskning av FEV₁ >50 procent från baslinjen i slutet av testet (steg 6) eller 4) som hade en minskning av SpO₂ till <89 procent under förfarandet.

efter 26 veckors behandling, 54 ml, en skillnad som inte uppnådde statistisk signifikans (95% KI -2–110,3 ml; p=0,059). I studie CF-303 var denna skillnad 54 ml (95% KI 8,0–100,0 ml; p=0,020), ett resultat som var statistiskt signifikant.

Forcerad vitalkapacitet

Den genomsnittliga förändringen av FVC från baslinjen under 26 veckor var 108,78 ml (95 % KI: 49,21–168,35) i studie CF-301, 71,4 ml (95 % KI: 10,57–132,13) i studie CF-302 och 40 ml (95 % KI: -12–92) i studie CF-303.

Exacerbationer

Det fanns ingen signifikant skillnad i frekvensen av PDPE i någon av studierna. Antalet patienter med PDPE var 18 procent i mannitol-gruppen och 28 procent i kontroll-gruppen i studie CF-301. I studie CF-302 hade 15 procent av patienterna i mannitol-gruppen och 19 procent av dem i kontroll-gruppen en PDPE. I studie CF-303 hade 13,4 procent av patienterna i mannitol-gruppen och 13,6 procent i kontroll-gruppen en PDPE.

Livskvalitet

I studie CF-301 var resultaten från CFQ-R likartade vid baslinjen och i slutet av studien, men det fanns en signifikant skillnad i medelförändringen från baslinjen (3,8 poäng) i respiratorisk poäng till förmån för mannitol efter fyra månaders behandling. I studie CF-302 och CF-303 fanns det inga signifikanta skillnader i livskvalitet från baslinjen för någon av behandlingsgrupperna eller mellan behandlingsgrupperna för någon av livskvalitetmåten.

Subgruppsanalyser

Vuxna patienter

I studierna presenterades även subgruppsanalyser för den så kallad vuxna modifierade ITT-populationen, omfattande alla vuxna patienter som erhöll minst en dos mannitol (n=269 i studie CF-301, n=297 i studie CF-302 och n=423 i studie CF-303).

Den absoluta förändringen i FEV1 från baslinjen i den vuxna modifierade ITT-populationen uppmätt efter 26-veckorsbehandling visas i Tabell 2. I tabellen presenteras även förändring i ppFEV1.

Tabell 2 Förändring från baslinjen i FEV1 och i ppFEV1 uppmätta efter 26 veckors aktiv behandling jämfört med kontrollen för den vuxna populationen.

	CF-301 (N= 171)		CF-302 (N=144)		CF-303 (N=423)	
	FEV1 (95% KI) aktiv behandling vs. Kontroll	p-värde	FEV1 (95% KI) aktiv behandling vs. kontroll	p-värde	FEV1 (95% KI) aktiv behandling vs. kontroll	p-värde
Absolut skillnad i FEV1 från baslinjen över 26 veckor, ml	108,5 (47,6; 169,4)	<0,001	85,9 (4,6; 167,3)	0,038	54 (8; 100)	0,020
Absolut ppFEV1	2,7 (0,9; 4,5)	0,004	2,3 (-0,4; 5,1)	0,095	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Relativt ppFEV1	4,3 (1,1; 7,7)	0,008	5,0 (0,2; 9,8)	0,040	2,3 (0,3; 4,2)	0,024

Samtidig behandling med dornas alfa

Behandlingseffekten av mannitol på FEV1 var lägre i subgruppen patienter som fick samtidig dornas alfa jämfört med hela populationen. Hos patienterna som i studie CF-301 samtidigt behandlats med dornas alfa var den relativa förändringen i ppFEV1 från baslinjen under 26 veckors behandling 2,83 (95 % KI -0,62- 6,27). För patienter som inte samtidigt behandlats med dornas alfa var den relativa förändringen i ppFEV1 14,30 (95 % KI 0,53–8,07). I studie CF-302 var den relativa förändringen för patienter som samtidigt behandlats med dornas alfa 3,21 (95 % KI -0,61-7,03) och för de som inte samtidigt behandlats med dornas alfa var förändringen 4,73 (95 % KI -1,93- 11,40). I studie CF-303 var den relativa förändringen för patienterna som samtidigt behandlats med dornas alfa 1,30 (95 % KI -0,91–3,51) och för de som

inte samtidigt behandlats med dornas alfa var förändringen 4,45 (95 % KI 0,52–8,38). Det tål att påpekas att inga av studierna hade tillräckligt med statistisk power för att kunna dra några slutsatser från dessa subgruppsanalyser.

Öppna uppföljningsfasen

Resultat från de 26 veckor långa öppna uppföljningsfaserna för studierna CF-301 och CF-302 visade att FEV₁ i gruppen som initialt behandlats med mannitol bibehölls i upp till 52 veckor. De patienter som bytte från subklinisk dos till en aktiv dos av mannitol i förlängningsfasen visade statistisk signifikant förbättring i FEV₁ på samma nivå som för patienter som fick aktiv behandling under den dubbelblindade delen av studien.

Biverkningar

Frekvensen biverkningar (AE⁵), mildare så väl som mer allvarliga (SAE⁶), var lika mellan behandlingsgrupperna, oberoende av ålder eller samtidig användning av dornas alfa. I den vuxna patientpopulationen var det 87 procent som upplevde minst en AE under studiens gång.

Den vanligaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol (uppträder hos fler än en av tio patienter) är hosta.

De allvarligaste biverkningar vid behandling med Bronchitol är bronkialspasm (förträngning av lungornas luftvägar) under bedömningen av insättningsdosen samt hemoptys (upphostning av blod) under behandlingen med Bronchitol. I sammanslagna data från CF-301 och CF-302 observerades hemoptys hos 15,8 procent av patienterna i mannitol-gruppen jämfört med 14,6 procent i kontrollgruppen. I studie CF-303 var motsvarande siffror 10,1 procent respektive 10,3 procent. Bronkialspasm var ovanligt förekommande i de kliniska studierna och förekom hos endast två patienter. Båda dessa patienter deltog i studie CF-301 och ingick i gruppen som fått aktiv behandling.

Andra biverkningar som rapporterades i de kliniska studierna hos en till tio procent av patienterna var minskad aptit, huvudvärk, astma, väsande andning, smärta i mun och svalg, kräkning och obehag i bröstet.

TLV:s diskussion

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har utvärderat de tre fas III-studierna och bedömt att det finns en positiv nytta/riskbalans vid behandling av vuxna patienter med CF [9]. Patienter som behandlades med mannitol (Bronchitol) uppmätte en absolut förbättring i ppFEV₁ på 2–3% jämfört med kontroll efter 26 veckor. En förbättring som EMA:s kliniska experter bedömer som en liten men ändå kliniskt relevant förbättring för patienter med CF.

I aktuell ansökan söker företaget subvention för en subgrupp av patienter som inte längre kan behandlas med HS. Det kliniska underlaget som företaget inkommit med innehåller inga studier där effekten av Bronchitol utvärderats hos patienter som inte längre kan behandlas med HS på grund av effekt och tolerabilitetsproblem men i de studier som inkluderats, och som visar på effektfördel för Bronchitol jämfört med kontroll, tilläts inte samtidig användning av HS under studiens gång. Från de kliniska studierna framgår dock inte om patienter som deltog i studierna hade slutat med HS på grund av avsaknad av effekt, om de inte längre tolererar behandlingen eller om de slutat enbart för att kunna delta i studierna. Företaget har i ett förtydligande till sin tidigare ansökan (dnr 237/2022) inkommit med kompletterande uppgifter från studie CF-303. I denna studie hade ca 75 procent av patienterna i båda armarna tidigare behandling med HS. 56 procent av patienterna i mannitol-gruppen mot 52 procent i kontrollgruppen hade avslutat behandlingen innan screening och 20 procent i mannitol-gruppen mot 19 procent i kontrollgruppen slutade HS-behandling i samband med screening för att kunna ingå i studien. Företaget anger vidare att resultaten från dessa grupper inte är särredovisade

⁵ AE: adverse event

⁶ SAE: severe adverse event

då detta inte var en frågeställning när studien designades. Företaget anser dock att det stora antalet patienter som avslutat behandling med HS (drygt 50 procent) av andra skäl än studiestart kan ge en indikation på effekten av Bronchitol i en patientpopulation där HS inte är ett alternativ.

TLV:s bedömning: TLV har i tidigare ärende (dnr 237/2022) bedömt, i likhet med EMA, att Bronchitol visar en förbättring i det primära effektmåttet FEV1 för vuxna patienter som inte samtidigt behandlas med HS. Vidare bedömde TLV i det ärendet att det är rimligt att anta att effekten för de patienter som *inte tolererar* HS inte skiljer sig åt från den effekt man såg hos patienterna i de pivotala studierna där HS inte var tillåtet. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i detta ärende.

1.4.2 Indirekta jämförelser

Företaget har kommit in med justerad indirekt jämförelse, en så kallad Bucher-analys, för att styrka antagandet om jämförbar effekt mellan mannitol (Bronchitol) och dornas alfa (Pulmozyme). För att identifiera relevanta studier att inkludera har företaget genomfört en systematisk litteratursökning i PubMed (t.om. 9 oktober 2022). [-----
--] inkluderades som söktermer i litteratursökningen.

[[

-----]]

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

Figur 1. [-----]

[

-----]

[

-----]

Tabell 3. [-----]

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

Resultaten från den justerade indirekta jämförelsen presenteras i tabell 4 samt även som en Forest Plot i figur 2 nedan.

Tabell 4. [-----]

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

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

Figur 2. [-----]

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]

TLV:s diskussion

Då det saknas direkt jämförande studier mellan mannitol och dornas alfa har företaget, i enlighet med TLV:s allmänna råd (TLVAR 2017:1), utfört en justerad indirekt jämförelse med en gemensam placeboarm enligt Bucher-metoden.

En justerad indirekt jämförelse förutsätter att studierna är jämförbara med avseende på studiedesign, studiepopulation och resultatmätningar. De kliniska studierna som ingår i företagets Bucher-analys har jämförbar studiedesign i form av jämförbara inklusionskriterier, liknande studielängd (24–26 veckor) samt att alla ingående studier är randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade multicenterstudier. Randomiserade kontrollerade studier innebär att kända och okända faktorer som kan snedvrider resultaten i studien fördelas lika mellan grupperna och risken för bias i resultaten minimeras.

När det gäller patientkaraktäristika i de jämförda studierna finns vissa skillnader. Genomsnittlig ålder skiljer sig åt mellan samtliga studier där den genomsnittliga åldern i dornas alfa-studien är lägre än genomsnittsåldern i samtliga övriga studier. Av förklarliga skäl skiljer sig genomsnittsåldern mellan dornas alfa-studien och samtliga jämförelser där enbart vuxna patienter från mannitol-studierna plockats ut. När det gäller genomsnittsåldern i mannitol-studierna där både barn och vuxna är med i analysen är åldern också något högre. Dock visar företagets analys att resultaten inte var känsliga för ålder då inga signifikanta skillnader i effekt sågs oavsett om enbart vuxna eller både vuxna och barn inkluderades från mannitol-studierna (CF-301 och CF-302). Det finns även skillnader i hur sjuka patienterna i de olika studierna är när de inkluderades, mätt som ppFEV₁ vid baslinjen. Minst sjuka, det vill säga patienter med högst ppFEV₁, är de patientgrupper som utgörs av både barn och vuxna i mannitol-studierna med ppFEV₁ på upp till [-----]. Sjukast är de patienter som ingår i dornas alfa-studien med ett ppFEV₁ på runt [-----]. Detta skulle kunna innebära en osäkerhet då effekten av det

slemmlösande läkemedlet skulle kunna vara olika beroende på hur svårt sjuka patienterna är när de börjar med behandlingen.

Antalet patienter som ingår i de olika inkluderade studierna skiljer sig åt. I dornas alfa-studien ingick drygt 900 patienter totalt och i mannitol-studierna inkluderades lite drygt 100 patienter i varje studie. [-----].

Ytterligare en aspekt som skiljer sig åt mellan de utvärderade behandlingarna är tidsperioden när de kliniska studierna har genomförts. Mannitol-studierna genomfördes mellan 2007 och 2017 medan dornas alfa-studien genomfördes betydligt tidigare (publikationen [-----] är från 1994). Det innebär en osäkerhet då det kan finnas skillnader i bland annat behandlingsrekommendationer mellan dessa två tidsperioder. Det har troligtvis dock en mindre men inte avgörande påverkan på effektutfallet i studierna.

I företagets Bucher-analys utvärderas effekten av mannitol och dornas alfa baserat på effektmåttet ppFEV₁. ppFEV₁ har tidigare bedömts som ett kliniskt relevant effektmått vid utvärdering av slemmlösande behandling för patienter med CF, bland annat i EMA:s utvärderingsrapport EPAR [9]. Detta mått utgör effektmått i samtliga studier som ingick i jämförelsen. Resultaten [-----] var konsekventa då samtliga analyser visar att det inte finns någon signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan mannitol- och dornas alfa-behandlingen avseende effektmåttet ppFEV₁. Dock visar mannitol en något lägre, men inte signifikant lägre, effekt än dornas alfa i samtliga analyser. Resultaten av de indirekta analyserna var inte känsliga för ålder och inte heller för om patienterna hade behandlats med en eller två dagliga doser av dornas alfa.

Sammantaget anser TLV att de grundläggande antagandena för en indirekt jämförelse (Bucher-analys) kan anses vara uppfyllda. Vidare bedömer TLV att då det inte finns någon tydlig evidens som talar för att något av läkemedlen skulle vara bättre eller sämre än det andra avseende det utvärderade effektmåttet ppFEV₁. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme för den aktuella patientpopulationen i aktuellt ärende.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultatet från en indirekt jämförelse är förknippad med högre osäkerhet än resultatet från en väl genomförd direkt jämförelse. Trots detta bedömer TLV, baserat på det underlag TLV tagit del av i aktuellt ärende, att det är rimligt att utgå ifrån att behandlingseffekten är jämförbar mellan behandling med mannitol (Bronchitol) och med dornas alfa (Pulmozyme) med avseende effektmåttet ppFEV₁ vid behandling av de patienter med cystisk fibros som aktuell subventionsansökan avser.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse, där läkemedelskostnaden för Bronchitol jämförs mot läkemedelskostnaden för Pulmozyme. Detta mot bakgrund av att företaget antar att Bronchitol och Pulmozyme är jämförbara avseende effekt och säkerhet. Företagets analys innefattar vuxna patienter med cystisk fibros som behöver ett tillägg till optimerad standardbehandling. Analysen inkluderar enbart läkemedelskostnader och företaget antar en tidshorisont på ett år i kostnadsjämförelsen. Företaget motiverar inte valet av tidshorisonten. Enligt företagets analyser är Bronchitol kostnadsneutralt jämfört med Pulmozyme.

Företaget hänvisar till produktresumén och noterar att Pulmozyme kan ges två gånger dagligen till några individer över 21 års ålder. Företaget har därför kommit in med en scenarioanalys där en andel patienter antas behandlas med Pulmozyme två gånger per dag. Företaget noterar ytterligare att en andel patienter kan komma att behandlas med Bronchitol och Pulmozyme samtidigt, eftersom Bronchitol även är godkänt för kombinationsbehandling med Pulmozyme. Företaget har därför inkommit med en scenarioanalys där en andel patienter antas behandlas med Bronchitol och Pulmozyme samtidigt.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Bronchitol och relevant jämförelsealternativ Pulmozyme, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering/administrering

Bronchitol

Rekommenderad dosering för Bronchitol är 400 mg två gånger om dagen, vilket motsvarar inhalation av innehållet i tio kapslar via inhalator två gånger om dagen.

Pulmozyme

Rekommenderad dos för Pulmozyme, är 2,5 mg en gång om dagen, vilket motsvarar inhalation av innehållet i en ampull via nebulisator en gång om dagen.

2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Bronchitol

Ansökt pris för Bronchitol är 125,45 kronor (AIP) eller 172,46 kronor (AUP) för en förpackning om tio kapslar i styrkan 40 mg och 3 512,72 kronor (AIP) eller 3 629,22 kronor (AUP) för en förpackning om 280 kapslar i styrkan 40 mg. Detta motsvarar en behandlingsskostnad på 94 684 kronor per patient och år. Enligt produktresumén bör Bronchitol inhaleras med inhalatorn som medföljer förpackningen. Läkemedelskostnaden för Bronchitol redovisas i tabell 5.

Tabell 5 Läkemedelskostnad för Bronchitol

Läkemedel	Styrka	Förpackning	AUP / förpackning	Daglig dos	AUP / kapsel	Läkemedelskostnad (AUP) per:	
						Dag	År
Bronchitol	40 mg	10 kapslar	172,46 kr	800 mg	17,25 kr	344,92 kr	125 982 kr
		280 kapslar	3 629,22 kr		12,96 kr	259,23 kr	94 684 kr

Pulmozyme

Pulmozyme kommer i en 75 ml förpackning (1 mg/ml) som innehåller lösning för nebulisator, och ges som 2,5 mg inhalation en gång dagligen. En förpackning Pulmozyme kostar 7 776,41 kronor (AUP) och motsvarar behandling i 30 dagar. Läkemedelskostnaden för Pulmozyme redovisas i tabell 6.

Tabell 6 Läkemedelskostnad för Pulmozyme

Läkemedel	Styrka	Förpackning	AUP / förpackning	Daglig dos	AUP / ampull	Läkemedelskostnad (AUP) per:	
						Dag	År
Pulmozyme	1 mg/ml	30 x 2,5 ml ampull	7 776,41 kr	2,5 mg	103,69 kr	259,23 kr	94 684 kr

Kostnader för administrering för Pulmozyme

För att inhalera Pulmozyme behöver patienter både tillgång till en nebulisator (ett medicintekniskt hjälpmedel som används för att omvandla flytande läkemedel till en fin spray), och en kompressor. Nebulisatorn består av olika komponenter varav vissa upphandlas av regionerna (t ex kompressor) och andra täcks av förmån. Enligt produktresumén administreras Pulmozyme med rekommenderade nebulisatorer såsom Pari eFlow Rapid eller Pari LL/LC. Pari eFlow består av olika komponenter inkl. en styr/basenhetsenhet, nebulisator och aerosolgenerator. Pari LL/LC består av nebulisator och en kompressor. Kostnaden för nebulisatorn är 413,31 kr per förpackning och en förpackning räcker till ett års användning. Kostnaden för kompressorn för Pari LL/LC är en engångskostnad på 4 460 kr [11], vilket motsvarar en årskostnad på 892 kronor om kompressorn byts varje femte år. Tabeller 7–8 redovisar respektive nebulisatorer och associerade kostnader för Pulmozyme.

Tabell 7 Kostnader för administrering för Pulmozyme

Nebulisator	Komponent	Pris per förpackning	Kostnad per år	Källa
Pari eFlow Rapid	Pari eFlow rapid eBase*	7 951,65 kr	1590,33 kr	[12]
	Pari eFlow rapid, nebulisator inkl aerosolgenerator	3 697,12 kr	739,42 kr	[13]
	Pari eFlow rapid Aerosolgenerator	3 128,30 kr	625,66 kr	[13]
	Pari eFlow rapid Förbindelsekabel styrenhet nebulisator	454,23 kr	90,85 kr	[13]
Pari LL/LC	Pari Turbo Boy, årsförpackning S, nebulisator	413,31 kr	413,31 kr	[13]
	Kompressor	4 460 kr	892 kr	[11]
Kostnad per år och nebulisator:				
Pari eFlow Rapid			3 046 kr	
Pari LL/LC			1 305 kr	

*Pris för styr/basenhetsenhet 7 232 kr justerat till 2023 priser [14]

Tabell 8 Kostnader för läkemedel och för administrering för Pulmozyme

Läkemedel	Läkemedelskostnad per patient och år	Administreringskostnad per patient, år och nebulisator	Totalkostnad per patient, år och nebulisator
Pulmozyme	94 684 kr	3 046 kr	97 730 kr
		1 305 kr	95 989 kr

2.1.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att övriga vårdkostnader och resursutnyttjande mellan Bronchitol- och Pulmozyme-gruppen är lika. I företagets analys inkluderas därför enbart läkemedelskostnader för Bronchitol och Pulmozyme.

Enligt produktresumén ska Bronchitol inte förskrivas innan en bedömning av insättningsdosen inkl. ett test för bronkiell hyperreaktivitet har gjorts på specialistmottagning av en erfaren läkare eller annan sjukvårdspersonal med rätt utbildning inom det specifika sjukdomsområdet [15]. Dessutom behöver patienter premedicineras med bronkdilaterande läkemedel 5–15 minuter före varje administration Bronchitol [15]. I produktresumén för Pulmozyme finns inget liknande besök eller premedicinering beskrivna [16]. TLV bad företaget att förklara varför kostnaderna för sjukvårdsbesöket och för premedicinering inte inkluderades för Bronchitolgruppen i kostnadsjämförelsen.

Enligt företaget ges alltid första dosen av ett nytt läkemedel i närvaro av sjukvårdspersonal. Detta gäller både Bronchitol och Pulmozyme, dvs det förekommer inget extra sjukvårdsbesök för Bronchitol-gruppen. Dessutom anger företaget att det är möjligt att det kommer att uppkomma ett extra besök för att testa eventuell bronkiell hyperreaktivitet hos ett fåtal patienter som behandlas med Bronchitol. [-----

-----]. Enligt företagets analys blir behandlingskostnaden under år 1 högre för Bronchitol än för Pulmozyme, och densamma för de kommande åren.

TLV noterar att enligt produktresumén ska alla patienter testas för bronkiell hyperreaktivitet innan behandling med Bronchitol påbörjas. TLV har varit i kontakt med läkaren Anders Lindblad på CF-centrum i Göteborg/Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, i syfte att få information om vilket typ av sjukvårdsbesök som krävs vid insättning av Bronchitol. Han uppgav att testning för bronkiell hyperreaktivitet och bedömning av insättningsdosen för Bronchitol kan utföras av en fysioterapeut, på ett CF-center, med rätt utbildning. Vidare bedömer han att det inte krävs något extra besök för den första behandlingen med Bronchitol, utan endast ett längre besök. Mot denna bakgrund anser TLV att det finns skillnader i resursutnyttjande mellan behandlingsgrupperna som bör beaktas i analysen. TLV anser därför att en kostnad på 2 999 kronor [17] motsvarande skillnaden i tidsåtgång för besök hos fysioterapeut mellan behandlingsgrupperna bör inkluderas i kostnadsjämförelsen och att kostnaden varierar i känslighetsanalysen.

När det gäller bronkdilaterande läkemedel, anger företaget salbutamol som den vanligaste bronkdilateraren för patienter med CF. Samtidigt utesluter företaget kostnaderna för bronkdilaterande läkemedel från analysen eftersom dessa är en del av standardbehandlingen för patienter med CF och att de används primärt före administration av slemlösningsläkemedel inkl. Pulmozyme. TLV noterar att Bronchitol administreras två gånger dagligen jämfört med en gång för Pulmozyme. Det innebär en högre kostnad för premedicinering för Bronchitol jämfört med Pulmozyme. Premedicineringskostnader redovisas i tabell 9.

Tabell 9 Premedicineringskostnader för Bronchitol och för Pulmozyme

Läkemedel	Förpackningsstorlek och styrka	Pris per förpackning (AUP)	Kostnad per dos (AUP)	Dos per dag	Kostnad (AUP) per	
					Dag	År
Salbutamol	Spraybehållare 200 doser, 0,1 mg/dos*	59,48 kr	0,30 kr	Bronchitol 0,2 mg Pulmozyme 0,1 mg	Bronchitol 0,59 kr Pulmozyme 0,30 kr	Bronchitol 217,25 kr Pulmozyme 108,63 kr

*Vnr 158883

TLV:s bedömning: Enligt produktresumén för Bronchitol måste alla patienter testas för bronkiell hyperaktivitet innan behandling med Bronchitol påbörjas. TLV bedömer, mot bakgrund av information inhämtad från CF-klinik, att behandlingsstart med Bronchitol inte kräver något extra vårdbesök utan endast ett längre vårdbesök för bedömningen av insättningsdos. TLV bedömer därför att kostnaden för ett sjukvårdsbesök för Bronchitol bör inkluderas i analysen.

TLV noterar att Bronchitol administreras två gånger dagligen jämfört med en gång för Pulmozyme. TLV bedömer därför att kostnaden för bronkdilaterare bör inkluderas i analysen för båda grupper.

TLV bedömer att företagets val att utesluta kostnaden för nebulisatorn för Pulmozyme är ett mycket konservativt antagande. Kostnaderna för nebulisatorn för Pulmozyme bör därför inkluderas i analysen.

3 Resultat

3.1 Företagets kostnadsjämförelse

3.1.1 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Företaget har endast inkluderat kostnader för läkemedlet i sin analys. Företagets resultat presenteras i tabell 10. I analysen jämförs genomsnittliga läkemedelskostnader per år för Bronchitol och Pulmozyme. Resultaten visar att behandlingens kostnad per patient och år för Bronchitol är densamma som för Pulmozyme. Bronchitol är därför kostnadsneutralt jämfört med Pulmozyme enligt företagets analys.

Tabell 10 Resultat i företagets kostnadsjämförelse

Produkt	Genomsnittlig kostnad/dag (AUP)	Genomsnittlig årskostnad (AUP)
Bronchitol	259 kr	94 684 kr
Pulmozyme	259 kr	94 684 kr
Kostnadsskillnad	-	Kostnadsneutralt

3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med tre scenarioanalyser. I den första analysen antar företaget att [-----] av patienterna behandlas med Pulmozyme två gånger dagligen, vilket innebär att Bronchitol blir kostnadsbesparande. I den andra analysen antar företaget att [-----] av patienterna använder Bronchitol i kombination med Pulmozyme, vilket innebär att kostnaderna för användning av Bronchitol blir högre än kostnaderna för Pulmozyme. Den tredje analysen inkluderar kostnaden för sjukvårdsbesöket för bedömningen av insättningsdos i Bronchitol-armen. [-----]. Resultaten i företagets scenarioanalyser presenteras i tabell 11 nedan.

Tabell 11 Företagets scenarioanalyser

Scenarioanalyser	Genomsnittlig kostnad (AUP) per:		Kostnadsskillnad för Bronchitol jämfört med Pulmozyme
	Dag	År	
Företagets grundscenario	259 kr	94 684 kr	Kostnadsneutralt
Pulmozyme [-----] dubbel-dos	[-----]	[-----]	[-----]
Bronchitol i kombination med Pulmozyme [-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdsbesök för bedömning av insättningsdos för Bronchitol-gruppen	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]

3.2 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV har tagit fram två analyser för att utreda Bronchitols kostnader i jämförelse med kostnader för Pulmozyme. I ett av TLV:s analyser jämförs Bronchitol med Pulmozyme som administreras med en nebulisator som kostar 3 046 kronor per år (Scenario 1). I den andra analysen blir kostnaden för nebulisatorn 1 305 kronor per år (Scenario 2). Nebulisatorns produktivitet antas vara fem år.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

Nedan listas de viktigaste antagandena tillämpade i TLV:s kostnadsjämförelse:

- TLV utgår från jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme för den patientpopulation som subventionsansökan avser.
- TLV antar en 5-årig tidshorisont i analysen.
- TLV inkluderar kostnaden för en förpackning om tio kapslar Bronchitol för år 1, patienter sedan byter till förpackningen om 280 kapslar.
- TLV inkluderar kostnaden för ett sjukvårdsbesök hos fysioterapeut på 2 999 kronor för bedömningen av insättningsdos av Bronchitol.
- TLV antar att patienter i respektive grupper premedicineras med salbutamol.
- Frekvensen av premedicinering med bronkdilaterare speglar frekvensen av administrationen av respektive Bronchitol och Pulmozyme.
- TLV inkluderar kostnaden för nebulisatorn för Pulmozyme med produktlivslängd på fem år.
- 100 % patientföljsamhet till behandling.
- Samtliga patienter behandlas med Bronchitol utan Pulmozyme, det vill säga inte i kombination.
- Ingen patient antas ta två doser Pulmozyme per dag.

3.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Läkemedelskostnaderna i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 12 nedan. Resultaten av TLV:s kostnadsjämförelser redovisas i Tabell 13 nedan. Vid en jämförelse av behandlingarkostnader mellan Bronchitol och Pulmozyme administrerat med nebulisator Pari Rapid eFlow är Bronchitol förknippat med högre kostnader på 104 kronor år 1 och besparingar på 2 938 kronor per år under år 2–5, eller besparingar på 11 648 kronor över fem år.

Vid en jämförelse av behandlingarkostnader mellan Bronchitol och Pulmozyme administrerat med nebulisator Pari LL / LC Sprint med kompressorn, förknippas Bronchitol med högre kostnader på 1 845 kronor år 1 och besparingar på 1 197 kronor per år under år 2 – 5, eller besparingar på 2 943 kronor över fem år.

Tabell 12 Läkemedelskostnader i TLV:s kostnadsjämförelse

Läkemedel	Förpackningsstorlek och styrka	Pris per förpackning (AUP)	Kostnad per kapsel / ampull (AUP)	Dos per dag	Daglig kostnad (AUP)	Läkemedelskostnad per patient per år (AUP)	
						År 1	År 2–5
Bronchitol	40 mg x 280 kapslar	3 629,22 kr	12,96 kr	800 mg	259,23 kr	94 727 kr*	94 684 kr
Pulmozyme	2,5 mg x 30 ampuller	7 776,92 kr	259,23 kr	2,5 mg	259,23 kr	94 684 kr	

*inkl. kostnad för startdosen baserad på en förpackning om tio kapslar

Tabell 13 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Kostnad per år	Bronchitol		Scenario 1	Scenario 2
	År 1	År ≥2	Pulmozyme	Pulmozyme
Läkemedel	94 727 kr	94 684 kr	94 684 kr	94 684 kr
Sjukvårdsbesök	2 999 kr		-	-
Bronkdilaterare	217 kr		109 kr	109 kr
Nebulisator	-		3 046 kr*	1 305 kr**
Kostnadsskillnad				
År 1			+ 104 kr	+ 1 845 kr
År 2–5			- 11 752 kr	- 4 778 kr
År 1–5			Kostnadsbesparande	Kostnadsbesparande

*Pari Rapid eFlow, **Pari LL/ LC Sprint med kompressor

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser där kostnaden för nebulisatorn och kostnaden för sjukvårdsbesök justeras. I analyserna undersöks effekten av variation i kostnaden för nebulisatorn för Pulmozyme med motsvarande variation i kostnaden för sjukvårdsbesöket för Bronchitol, inkl. ett längre vårdbesök som kostar 4 500 kronor. Resultaten i känslighetsanalyserna redovisas i tabell 14 nedan. Känslighetsanalyserna visar att resultaten är relativt robusta mot justeringar i parametrar som är förknippade med osäkerhet.

Tabell 14 TLV:s känslighetsanalys avseende kostnadsskillnad mellan Bronchitol och Pulmozyme med utgångspunkt för variation av kostnaden för nebulisator för Pulmozyme och sjukvårdsbesök för Bronchitol

Kostnad för sjukvårdsbesök		Kostnad för nebulisator (per år)					
		1 305 kr	3 046 kr	4 000 kr	5 000 kr	6 000 kr	7 000 kr
[-----]	[-----]						
Besök hos fysioterapeut (TLV)*	2 999 kr						
Längre besök hos fysioterapeut (TLV)**	4 500 kr						

* OV01167002A Lungmedicin Sjukvårdande behandling 60 minuter [17]

** OV01167002A x 1,5 (avrundat)

Kostnadsbesparande

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheter i analysen ligger främst i att bedömningen av jämförbar effekt baseras på underlag bestående av en indirekt jämförelse. Ytterligare osäkerheter rör kostnaden för nebulisatorn för Pulmozyme vilken kan variera beroende på typen av nebulisator som används. Därutöver finns en osäkerhet kring tidsåtgången för sjukvårdsbesöket för bedömningen av insättningsdosen för Bronchitol jämfört med motsvarande besök för Pulmozyme. Resultaten gäller under förutsättning att patienter behandlas med förpackningsstorleken om 280 kapslar och att den mindre förpackningen enbart används som en startförpackning.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget räknar med en fullskalig försäljning på cirka [-----] vid år 2027, se Tabell 15 nedan. Skattningen bygger på att antalet patienter som är aktuella för behandling med Bronchitol år 2027 är [-----] i prevalensen av cystisk fibros i Sverige.

Tabell 15 Företagets uppskattade fullskaliga försäljning, AUP, SEK

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

TLV:s diskussion

Företagets beräkning av fullskalig försäljning är förenat med osäkerhet vad gäller prevalensökning av CF, samt antalet patienter som är aktuella för behandling med Bronchitol. Enligt Socialstyrelsen är antalet patienter med CF 776 år 2021 [18]. Av dessa är cirka 60–65 procent av alla patienter med cystisk fibros i Sverige idag över 18 år [19]. Ökningen i prevalensen av CF inom specialiserad öppenvård för åldersgrupper +18 år mellan 2012 och 2021 har varit 1,4 % [18].

TLV:s bedömning: Företaget uppskattar att [-----] kommer att behandlas med Bronchitol år 2027. Utifrån Socialstyrelsens underlag avseende prevalensen av CF och antagandet att 62,5 procent av alla patienter med cystisk fibros i Sverige idag är över 18 år, bedömer TLV att företaget har underskattat antalet patienter som är aktuella för behandling med Bronchitol.

TLV bedömer att Bronchitol kommer att ta andelar av befintlig marknad inom läkemedelsförmånerna.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV utgår från jämförbar effekt mellan Bronchitol och Pulmozyme och gör därför en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s kostnadsjämförelser visar att behandlingens kostnaden för Bronchitol över fem år är lägre än behandlingens kostnaden för Pulmozyme.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har funnit information angående utvärderingen och subventionen av Bronchitol hos bl.a. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien, det norska läkemedelsverket (Legemiddelverket) och Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) i Tyskland. Mer information om utfallet i utvärderingar från andra länders myndigheter redovisas i avsnitt 4.2.

4.2 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.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 16 Företagets uppgifter om pris och subvention i andra länder

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

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

6 Sammanvägning

Bronchitol är avsett för behandling av cystisk fibros hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till bästa standardbehandling.

Bronchitol innehåller den aktiva substansen mannitol som är en naturligt förekommande sockeralkohol som kan främja osmos, det vill säga vätskeflödet över ett membran. Efter inandning antas mannitol orsaka vätskeinflöde i luftvägsutsöndringarna i lungorna, vilket gör slemmet i lungorna mindre visköst och därmed lättare att hosta upp.

Företagets subventionsansökan avser subvention för en begränsad patientpopulation, de patienter som tidigare har behandlats med som inte längre kan behandlas med hyperton saltlösning (HS) på grund av effekt- eller tolerabilitetsproblem. Företagets bedömning är att Bronchitol förväntas utgöra ett alternativ för just dessa patienter. Företaget anger att Bronchitol har samma användningsområde som Pulmozyme (dornas alfa) och att den patientgrupp som avses i subventionsansökan motsvarar de patienter som i dag erbjuds behandling med Pulmozyme. Enligt företaget bör Pulmozyme utgöra relevant jämförelsealternativ till Bronchitol.

Hyperton saltlösning (HS) är den behandling som i regel erbjuds först som slemlösande läkemedel till patienter med CF. Det finns dock patienter som inte är lämpliga för denna typ av behandling på grund av biverkningar och toleransproblematik. För dessa patienter finns få andra behandlingsalternativ. Trots att Bronchitol och HS har liknande verkningsmekanism samt att de på gruppnivå har stora likheter i biverkningsprofilerna anser TLV att individuella skillnader i biverkningar kan förekomma. Beredningsformen (pulver mot ånga) och administreringsätt (inhalator mot nebulisator) skiljer sig även åt mellan produkterna vilket ytterligare kan öka förutsättningarna för att fler patienter kan hitta en behandling som ger ett tillfredsställande behandlingsresultat.

För patienter med CF finns inom läkemedelsförmånerna Pulmozyme, ett annat slemlösande läkemedel som är avsett för inhalation. Bronchitol har inte samma verkningsmekanism som

Pulmozyme men produkterna antas ha samma användningsområde och de patienter som antas behandlas med Bronchitol omfattas av den grupp som erbjuds Pulmozyme.

TLV bedömer att Bronchitol kan utgöra ytterligare ett behandlingsalternativ för patienter som på grund av toleransproblem inte kan behandlas med hyperton saltlösning och att relevant jämförelsealternativ för denna patientsubgrupp utgörs av Pulmozyme.

Företaget hävdar i sitt underlag jämförbar effekt mellan Pulmozyme och Bronchitol. För att styrka antagandet om jämförbar effekt har företaget inkommit med en justerad indirekt jämförelse med en gemensam placeboarm enligt Bucher-metoden. I företagets Bucher-analys utvärderas effekten av mannitol (Bronchitol) och dornas alfa (Pulmozyme) baserat på effektmåttet ppFEV₁, ett effektmått som tidigare bedömts som ett kliniskt relevant effektmått vid utvärdering av slemlösande behandling för patienter med CF.

TLV bedömer att resultatet från en indirekt jämförelse är förknippad med högre osäkerhet än resultatet från en väl genomförd direkt jämförelse. Trots detta bedömer TLV, baserat på det underlag TLV tagit del av i aktuellt ärende, att det är rimligt att anta att behandlingseffekten är jämförbar mellan behandling med mannitol och med dornas alfa vid behandling av patienter med CF. Denna bedömning är behäftad med en viss osäkerhet. Baserat på tillgängligt underlag finns inte tillräcklig evidens för att göra bedömningen att något av läkemedlen skulle ha bättre eller sämre effekt. TLV bedömer därför det rimligt att utgå från att effekten är jämförbar mellan Bronchitol och det relevanta jämförelsealternativet Pulmozyme avseende ppFEV₁.

För att visa att kostnaderna för behandling med Bronchitol är rimliga har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Pulmozyme. I kostnadsjämförelsen antar företaget att Bronchitol och Pulmozyme är jämförbara avseende effekt och säkerhet. Med anledning av detta inkluderar företaget enbart läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen.


Ansökt pris för Bronchitol är 3 629,22 kronor per förpackning (AUP) och behandlingsskostnaden uppgår till 94 684 kronor per patient och år. Resultaten i företagets kostnadsjämförelse visar att behandlingsskostnaden per patient och år för Bronchitol är densamma som för Pulmozyme. Bronchitol är därför kostnadsneutralt jämfört med Pulmozyme i företagets analys.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedömdes vara jämförbar mellan Bronchitol och relevant jämförelsealternativ Pulmozyme, genomförde TLV en kostnadsjämförelse för att utreda och för att bedöma om kostnaden för Bronchitol är rimlig. Med anledning av detta redovisar TLV egna scenarioanalyser som räknar med kostnader för sjukvårdsbesök, bronkdilaterande läkemedel och för nebulisator för Pulmozyme över fem år.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala behandlingsskostnaden för Bronchitol är lägre än behandlingsskostnaden för Pulmozyme över fem år och att besparingarna över fem år varierar mellan 2 943 kronor och 11 648 kronor beroende på val av nebulisator för Pulmozyme.

Sammantaget och utifrån de genomförda scenarioanalyserna bedömer TLV att kostnaden för användning av Bronchitol är rimlig i förhållande till läkemedlets effekt och sjukdomens svårighetsgrad, och att kriterierna i 15 § förmånsslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånsslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som på grund av toleransproblem inte längre kan behandlas med hyperton saltlösning. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

7 Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd", Cystisk fibros, Senast reviderad: 2022-01-21."
- [2] A. L. Stephenson *et al.*, "Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study," *Ann Intern Med*, vol. 166, no. 8, pp. 537-546, Apr 18 2017, doi: 10.7326/M16-0858.
- [3] B. P. O'Sullivan and S. D. Freedman, "Cystic fibrosis," *Lancet*, vol. 373, no. 9678, pp. 1891-904, May 30 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5.
- [4] 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, no. 1, pp. 7-26, Mar 2005, doi: 10.1016/j.jcf.2004.12.002.
- [5] C. Castellani *et al.*, "ECFS best practice guidelines: the 2018 revision," *J Cyst Fibros*, vol. 17, no. 2, pp. 153-178, Mar 2018, doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- [6] M. L. Aitken *et al.*, "Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 185, no. 6, pp. 645-52, Mar 15 2012, doi: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
- [7] D. Bilton *et al.*, "Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study," *Eur Respir J*, vol. 38, no. 5, pp. 1071-80, Nov 2011, doi: 10.1183/09031936.00187510.
- [8] P. A. Flume *et al.*, "Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: An international, randomized controlled study," *J Cyst Fibros*, vol. 20, no. 6, pp. 1003-1009, Nov 2021, doi: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
- [9] "European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, "Assessment report - Bronchitol (EMA/H/C/001252)", European Medicines Agency, 2012.."
- [10] 
- [11] "Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). (2022, 2023-03-14). Underlag för beslut om subvention Bramitob (tobramycin) Dnr: 3684/2021. Available: https://www.tlv.se/download/18.6eea78fc17f96db5902805f7/1648204068023/bes20324_bramitob_3684-2021_underlag.pdf."
- [12] "Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). (2014, 2023-03-14). Inhalationsutrustning – Användningsområde: Inhalering av aerosol vid astma, KOL, cystisk fibros, m. fl. Available: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33837/1510316390365/underlag151119_active_care_sverup.pdf."
- [13] "Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). (2022, 2023-03-14). Pris- och beslutsdatabasen. Available: <https://www.tlv.se/medicinteknikforetag/beslut/sok-i-databasen.html>."
- [14] "Statistikmyndigheten SCB. Konsumentprisindex (KPI) efter varu-/tjänstegrupp och månad: 06 hälso- och sjukvård/Intern referenskod: 000003TJ. (2023, 2023-03-22). Available: <http://www.scb.se>."
- [15] "FASS. (2023, 2023-03-10). Bronchitol SmPC. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20100115000088&docType=6&scrollPosition=602.4000244140625>."
- [16] "FASS. (2023, 2023-03-10). Pulmozyme SmPC. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19930904000029&docType=6&scrollPosition=574.4000244140625>."
- [17] "Region Uppsala. Pris- och produktkatalog. (2023, 2023-03-15). Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping. Available: <https://www.xn--sjukvrdsregionmellan-ozb.se/samverkan/attachment/prislista2023region uppsala.pdf>."

- [18] "Socialstyrelsen. Statistikdatabas: Diagnoser - E84 Cystisk fibros. (2022, 2023-04-10). Available: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx. "
- [19] "Socialstyrelsen. Screening för cystisk fibros: Rekommendation om att inte införa ett screeningprogram Artikelnummer 2022-3-7824. (2022, 2023-04-15). Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2022-3-7824.pdf>."

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.

Bilaga 2 - Doseringar för Bronchitol och för Pulmozyme som använts i TLV:s kostnadsjämförelse

Substans	Förpackningsstorlek och styrka	Pris per förpackning (AUP)	Kostnad per kapsel / ampull (AUP)	Dos per dag	Daglig kostnad (AUP)	Läkemedelskostnad per patient per år (AUP)	
						År 1	År 2–5
Bronchitol	40 mg x 10 kapslar	172,46 kr	17,25 kr	800 mg	344,92 kr	125 982 kr	
Bronchitol	40 mg x 280 kapslar	3 629,22 kr	12,96 kr	800 mg	259,23 kr	94 727 kr*	94 684 kr
Pulmozyme	2,5 mg x 30 ampuller	7 776,92 kr	259,23 kr	2,5 mg	259,23 kr	94 684 kr	

*inkl. kostnad för startdosen baserad på en förpackning om tio kapslar