

Datum
2016-06-21**Vår beteckning**
71/2016**SÖKANDE**UCB Pharma AB
c/o UCB Nordic AS, Arne Jacobsens Alle 15
2300 Köpenhamn S, DANMARK**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Briviact, filmdragerad tablett och Briviact oral lösning ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

71/2016

ANSÖKAN

UCB Pharma AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Briviact	Filmdragerad tablett	25 mg	56 tablett(er)	486271	1209,60
Briviact	Filmdragerad tablett	10 mg	14 tablett(er)	144024	302,40
Briviact	Filmdragerad tablett	75 mg	56 tablett(er)	525456	1209,60
Briviact	Filmdragerad tablett	100 mg	56 tablett(er)	388813	1209,60
Briviact	Filmdragerad tablett	50 mg	56 tablett(er)	560527	1209,60
Briviact	Oral lösning	10 mg/ml	300 ml	157197	1296,00

UTREDNING I ÄRENDET

Patienter med epilepsi drabbas av epileptiska anfall som kännetecknas av kramper med eller utan medvetandeförlust. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2011 eftersträvas monoterapi i första hand vid läkemedelsbehandling. Uppnår inte patienten tillfredsställande behandlingseffekt kan andra läkemedel läggas till behandlingen. Det finns idag ett flertal läkemedel som kan användas som tilläggsbehandling vid fokala epileptiska anfall om basbehandlingen inte är tillfredsställande. Patienter med läkemedelsresistent epilepsi får systematiskt pröva alternativa monoterapier och/eller olika tilläggsbehandlingar med målsättning att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt. Turordningen som tillämpas beror på individuella faktorer hos patient och läkemedel eftersom bra underlag för rangordning saknas. TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög för patienter i behov av tilläggsbehandling.

Briviact med substansen brivaracetam är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella (fokala) anfall hos epilepsipatienter. Brivaracetam binder till det synaptiska vesikelproteinet 2A (SV2A) och förmodas därigenom påverka utsöndringen av neurotransmittorer.

I de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av Briviact behandlades patienterna med varierande basbehandling och fick antingen brivaracetam eller placebo som tilläggsbehandling. Brivaracetam minskade anfallsfrekvensen vid fokala anfall jämfört med placebo vid doser mellan 50 mg per dag och 200 mg per dag hos patienter som är 16 år och äldre. För de patienter som stod på levetiracetam som basbehandling visades brivaracetam som tilläggsbehandling inte ha någon ytterligare effekt jämfört med placebo.

Företaget anser att de relevanta jämförelsealternativen till Briviact är Zebinix (eslikarbazepin), Vimpat (lakosamid), Fycompa (perampanel) och Trobalt (retigabin). Detta motiveras med att dessa läkemedel används endast som tilläggsbehandling vid epilepsi, tillhör den senaste generationen epilepsiläkemedel och är de senaste epilepsiläkemedlen på den svenska marknaden. Företaget har inkommit med en nätverksmetaanalys där Briviact har jämförts med ovan nämnda fyra substanser. I nätverksmetaanalysen framkom få skillnader i effekt och biverkningsprofil mellan substanserna, vilket företaget anser visar att effekten av Briviact är jämförbar med effekten för denna grupp av läkemedel.

71/2016

Substansen levetiracetam verkar i likhet med brivaracetam på proteinet SV2A och är indikerat som monoterapi eller tilläggsbehandling. TLV anser att levetiracetam är det relevanta jämförelsealternativet till Briviact. Detta eftersom substanserna har liknande verkningsmekanism och patienter som fått levetiracetam som basbehandling inte fått någon ytterligare effekt av Briviact. Företaget hävdar att levetiracetam inte är ett relevant jämförelsealternativ eftersom levetiracetam är indikerat både som monoterapi eller tilläggsterapi och används som monoterapi i stor utsträckning.

Företaget har framfört att patienter som inte uppnått tillräcklig effekt eller inte tolererat levetiracetam kan använda Briviact. Företaget hävdar att Briviact orsakar mindre beteende biverkningar än levetiracetam. Detta baseras på en metaanalys av de kliniska studier som gjorts för levetiracetam och brivaracetam som tilläggsbehandling. I metaanalysen fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan levetiracetam och brivaracetam vad gäller beteendebiverkningar. Företaget har också hänvisat till en oblidad studie där patienter som haft biverkningar av levetiracetam gått över till Briviact och rapporterat skillnader i beteendebiverkningar¹.

Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys som jämför Briviact med Vimpat (lakosamid), Zebinix (eslikarbazepin), Trobalt (retigabin) och Fycompa (perampanel).

I den kostnadsminimeringsanalys TLV gjort jämförs Briviact med generiskt levetiracetam. I tablettform har Briviact en väsentligt högre kostnad och i oral lösning har Briviact en lägre kostnad per dag beräknat på lägsta dagliga dos, men en högre kostnad per dag beräknat på högsta dagliga dos och definierad dygnsdos (DDD - Defined Daily Dose).

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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 skadeverknningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att värden 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 värden samt

¹ Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J (2015) An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam, *Epilepsy Behav.* 52;165-168

71/2016

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.).

8 § 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.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Briviact är levetiracetam eftersom båda läkemedlen binder till samma protein, SV2A, och har indikationen tilläggsbehandling vid fokala anfall. I enlighet med TLV:s tidigare beslut jämför TLV med det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen som har en liknande verkningsmekanism och kan användas för behandling av samma patientgrupp. I prövningen av Xadagos subventionsansökan (dnr 3574/2015) jämfördes läkemedlet med det billigaste tillgängliga generiska rasagilinet på marknaden som har en liknande verkningsmekanism och används för behandling av samma patientgrupper.

I TLV:s tidigare fattade beslut (Trobalt dnr 1139/2011, Fycompa dnr 2235/2012 och Vimpat dnr 1900/2008) för läkemedel som används som tilläggsbehandling vid epilepsi har svårighetsgraden av sjukdomen beaktats och behovet av flera behandlingsalternativ med nya verkningsmekanismer eller annorlunda biverkningsprofil haft betydelse i utredningen. Detta har i dessa fall motiverat högre priser än för läkemedel som också kan användas som monoterapi. Dessa läkemedel har bidragit med en ny verkningsmekanism eller annorlunda biverkningsprofil och därigenom till sortimentsbredden.

För att företaget ska kunna anses ha motiverat att Briviact tillför något relevant till sortimentsbredden måste dessa skillnader visas med kliniska underlag. Om företaget ansöker om subvention för en specifik patientgrupp ska företaget inkomma med kliniskt underlag som visar att läkemedlet har en fördelaktig effekt eller biverkningsprofil för denna patientgrupp.

TLV anser att Briviact inte leder till ytterligare sortimentsbredd då det inte finns kliniskt underlag som tyder på att Briviact och levetiracetam ger olika effekt eller biverkningsprofil hos patienter som behöver tilläggsbehandling. Detta eftersom patienter i de kliniska studierna som stod på grundbehandling med levetiracetam inte uppnådde någon ytterligare effekt av tilläggsbehandling med Briviact, vilket visar att Briviact inte tillför någon ytterligare klinisk nytta jämfört med levetiracetam. Företaget har inte heller visat att biverkningsprofilen, med avseende på psykiatriska biverkningar, är annorlunda jämfört med levetiracetam i de studier som inkommit. I metaanalysen visades inga statistiskt signifikanta skillnader. Den oblindade studien kan i stor grad ha påverkats av subjektiva bedömningar och TLV bedömer därför att den inte styrker företagets påstående om skillnader i biverkningsprofil med avseende på psykiatriska biverkningar.

Den kostnadsminimeringsanalys företaget inkommit med bedömer TLV inte är relevant, eftersom den inte inkluderar det relevanta jämförelsealternativet.

71/2016

TLV har i en kostnadsminimeringsanalys jämfört priset på Briviact med priset på generiskt levetiracetam. Denna prisjämförelse visar att Briviact har en högre kostnad per dag än generiskt levetiracetam i tablettform. När de orala lösningarna jämförs har Briviact en lägre kostnad per dag vid lägsta dagliga dos, men en högre kostnad för högsta dagliga dos och för DDD. Baserat på detta bedömer TLV att det ansökta priset för Briviact inte står i rimligt förhållande till den nytta som erhålls. Om företaget som i detta fall vill ha ett högre pris på sitt läkemedel än priset på jämförelsealternativet är det företaget som ska visa att det finns fördelar som motiverar det högre priset. Av 8 § förmånslagen framgår att det är företaget som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och komma in med relevant underlag för sin ansökan och därmed lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Briviact ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge, f.d. läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Shima Momeni. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Katarina Gerefolk, medicinska utredaren Susanne Johansson, juristerna Cecilia Törnblom och Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Stefan Lundgren

Shima Momeni

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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