



**KLAGANDE**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Box 22520  
104 22 Stockholm

**MOTPART**

Eisai AB, 556683-3934

**Ombud:**

Advokat Helén Waxberg och Jur.kand. Sara Backman  
Mannheimer Swartling Advokatbyrå AB  
Box 1711  
111 87 Stockholm

**ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE**

Förvaltningsrätten i Stockholms dom den 9 maj 2012 i mål nr 27224-10,  
se bilaga A

**SAKEN**

Läkemedelsförmåner

---

**KAMMARRÄTTENS AVGÖRANDE**

Kammarrätten ändrar förvaltningsrättens dom endast på så sätt att det in-  
köpspris och försäljningspris som öppenvårdapoteken ska tillämpa för  
läkemedlet Zebinix fastställs till 1 629,90 kr respektive 1 709,50 kr för för-  
packningar om 30 tabletter á 800 mg.

**YRKANDEN M.M.**

**Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)** yrkar i första hand att kammarrätten upphäver förvaltningsrättens dom och fastställer TLV:s beslut att läkemedlet Zebinix, tabletter 800 mg, inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. I andra hand yrkar TLV att kammarrätten beslutar att läkemedlet Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har prövat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Av förvaltningsrättens dom framgår inte vilket pris domstolen fastställt. Eftersom subvention och pris ska fastställas i ett och samma beslut uppmärksammar TLV kammarrätten på att så bör göras om kammarrätten finner att Zebinix till någon del bör subventioneras.

TLV anför i huvudsak följande till stöd för sin talan. TLV har inte fått tillfälle att yttra sig över samtliga inlagor till förvaltningsrätten. Eisai AB (härefter Eisai) har lämnat in två yttranden till förvaltningsrätten som TLV inte givits tillfälle att yttra sig över. Av yttrandena framgår att Eisai åberopat ny information som grund för sin talan som TLV inte tidigare haft möjlighet att bemöta. Bland annat hänvisar Eisai till ett beslut som TLV fattat om läkemedlet Trobalt. Enligt TLV finns det stora skillnader mellan Trobalt och Zebinix som påverkar valet av relevant jämförelsealternativ och bedömningen av subventionsfrågan. TLV har inte getts möjlighet att tydliggöra detta i målet. Trots detta har förvaltningsrätten låtit det få betydelse för målets utgång. TLV anser att detta utgör ett allvarligt fel i handläggningen som medfört att målet avgjorts på ett ofullständigt och missvisande underlag.

Förvaltningsrättens val av relevant jämförelsealternativ strider mot rättspraxis. Förvaltningsrätten har först gjort samma bedömning som TLV och funnit att Trileptal utgör det mest relevanta jämförelsealternativet. Därefter har man lagt till ett ytterligare jämförelsealternativ. Att använda sig av flera

jämförelsealternativ är endast relevant om det nya läkemedlet utgör en ny verkningsmekanism, vilket medför att det finns flera relevanta alternativ som har samma indikation och användningsområde men som inte innehåller samma aktiva substans. Zebinix och Trileptal innehåller samma aktiva substans. Det framgår tydligt av tidigare praxis (Kammarrätten i Stockholms dom den 19 juli 2006, mål nr 3888-05, Xyzal-domen) att om det redan finns läkemedel inom förmånerna som innehåller samma aktiva substans ska den fortsatta jämförelsen ske mot dessa läkemedel. Att då jämföra med flera andra läkemedel som *inte* innehåller samma aktiva substans framstår som helt ologiskt.

Förvaltningsrättens bedömning av kostnadseffektivitet strider mot rättspraxis. Förvaltningsrätten i Stockholm har i dom den 31 mars 2010, mål nr 17903-10, uttalat följande. Kostnadseffektivitetsprincipen kan inte tolkas på annat sätt än att det innebär att rätt jämförelsealternativ är det likvärdiga läkemedel inom läkemedelsförmånerna som har lägst pris. Detta gäller oberoende av det läkemedlets nuvarande marknadsandel av den svenska marknaden för astmabehandling.

Att göra bedömningen att ett läkemedel är kostnadseffektivt om priset inte överstiger de högsta i gruppen jämförbara behandlingsalternativ, trots att priset är mer än dubbelt så högt som det mest relevanta jämförelsealternativet, är inte förenligt med förvaltningsrättens principuttalande.

Företaget har bevisbördan för att visa effekt av behandling med Zebinix. Den utredning som Eisai åberopat visar inte annat än att Zebinix är likvärdigt med Trileptal. TLV har hela tiden grundat sin bedömning på visad effekt i de tre registreringsstudierna som Eisai har lämnat till EMA (European Medicines Agency) och som legat till grund för marknadsföringsgodkännandet. EMA har uttalat att effekt och biverkningar för Zebinix är likvärdiga med Trileptal och att likheterna mellan preparaten gör att endast en direkt jämförande studie kan visa på eventuella skillnader.

Någon sådan studie har inte företaget presenterat. En direkt jämförande studie är inte ett orimligt krav utan något som ofta förekommer vid bedömningen av effekt och kostnadseffektivitet.

I andra hand yrkar TLV att Zebinix ska få en begränsad subvention i likhet med Trobalt. TLV beslutade i oktober 2011 att bevilja begränsad subvention för Trobalt, som innehåller den aktiva substansen retigabin och är indicerad endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall. Trobalt utgör en helt ny verkningsmekanism och en helt ny aktiv substans. En ren prisjämförelse visade att Trobalt var dyrare än den grupp av tilläggsbehandlingar som även rekommenderas till monoterapi enligt tabell III och tabell V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation vid epilepsi (1:2011). Tilläggsbehandling vid fokala anfall i klinisk praxis förefaller vara i två steg. Som förstahandsalternativ väljs två av preparaten som är listade enligt tabell III och tabell V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation. Om patienten inte svarar på eller tolererar den tilläggsbehandlingen används de övriga tilläggspreparaten som finns registrerade som tilläggsbehandling, men som inte är med i tabell III och tabell V i behandlingsrekommendationen som ett andrahandsalternativ. Av beslutet framgår att TLV ansåg att det var mest relevant att jämföra Trobalt med Vimpat, Zonegran och Lyrica som har samma indikation och användningsområde. TLV bedömde att företaget inte visat att Trobalt var kostnadseffektivt vid användning som förstahandsalternativ vid tilläggsbehandling. TLV beviljade därför begränsad subvention till läkemedelsresistenta patienter som prövat en tilläggsbehandling, men som inte tolererat eller fått effekt av den.

För det fall rätten finner att Zebinix utgör en ny verkningsmekanism vars dokumenterade högre kostnad motsvaras av dokumenterade kliniska fördelar ska subventionen begränsas i enlighet med TLV:s beslut om subvention för Trobalt. Zebinix bör då subventioneras endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har

prövat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

**Eisai** bestrider bifall till överklagandet och yrkar i första hand att förvaltningsrättens dom fastställs. I andra hand yrkar Eisai att Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna med den begränsning som har angetts i förvaltningsrätten.

Eisai anför till stöd för sin talan bland annat följande. Varje nytt antiepileptiskt läkemedel, oavsett verkningsmekanism och kemiskt släktskap, genererar fler anfallsfria patienter. Idag saknas kunskap om hur en enskild patient kommer att svara på ett visst läkemedel. Detta innebär att det enda tillvägagångssättet är att pröva olika alternativ. Detta följer av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer och bör därför vara ostridigt i målet. Det finns således alltid en nytta av att sätta in nya läkemedel för epilepsipatienter som inte svarat på andra behandlingar. Ett sådant läkemedel kan, men behöver inte ha, en ny verkningsmekanism för att tillföra nytta. Av värde är bland annat om det nya läkemedlet har en ny aktiv substans, metaboliseras på ett annat sätt i kroppen eller har andra egenskaper som påverkar läkemedlets effekt och/eller biverkningsprofil för den enskilde patienten. TLV:s argumentation om relevant jämförelsealternativ bygger på uppfattningen att den aktiva substansen i Zebinix, eslikarbazepinacetat, är densamma som den aktiva substansen i Trileptal, oxkarbazepin. Detta är felaktigt. Zebinix är godkänt av EMA som ett helt nytt läkemedel med en ny aktiv substans. Till skillnad från Xyzal-omen rör det sig således inte om två läkemedel med samma aktiva substans, utan Zebinix och Trileptal är två läkemedel med olika aktiva substanser, med olika indikationer, med olika användning i klinisk praxis, med olika biverkningsprofiler, med olika metabolisering och genomtränglighet till hjärnvävnaden och med olika administrationssätt (en gång per dag jämfört med flera gånger per dag). Dessutom är Zebinix godkänt för ett väsentligt svårare och mer svårbehandlat sjukdomstill-

stånd (epilepsi) än vad som gäller i fråga om Xyzal (astma). Vad gäller TLV:s andrahandsyrkande har Eisai styrkt att förutsättningarna för obegränsad subvention är uppfyllda. Skäl saknas att begränsa subventionen för Zebinix. Så har heller inte skett i fråga om Trileptal, Vimpat och Zonegran.

## **SKÄLEN FÖR KAMMARRÄTTENS AVGÖRANDE**

### **Kommuniceringsskyldighet**

Förvaltningsrätten har underlåtit att kommunicera aktbilagorna 31 och 34 med TLV. Dessa aktbilagor avser yttranden från Eisai som till viss del tillfört målet nya sakuppgifter. Det framgår emellertid inte av förvaltningsrättens dom att dessa sakuppgifter haft någon betydelse för utgången i målet. Det finns därför inte skäl för att återförvisa målet på grund av att något allvarligt handläggningsfel skulle ha begåtts.

### **Frågan om Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (läkemedelsförmånslagen) ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhälls-ekonomiska synpunkter (kostnadseffektivitetsprincipen). Vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet ska människovärdesprincipen och behovssolidaritetsprincipen beaktas. Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Behovssolidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården (prop. 2001/02:63 s. 43–44).

En ytterligare förutsättning för att ett läkemedel ska ingå i förmånerna är, enligt 15 § läkemedelsförmånslagen, att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som är att bedöma som väsentligt mer ändarnålsenliga (marginalnytta). Ett läkemedel är enligt 4 § läkemedelslagen (1992:859) ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Med begreppen kostnadseffektivitet och marginalnytta följer att ett nytt läkemedel som är förknippat med högre kostnader än likvärdig befintlig terapi i allmänhet inte bör ingå i förmånerna. Det är enligt 8 § läkemedelsförmånslagen sökanden som ska visa att villkoren enligt 15 § samma lag är uppfyllda.

Vad kammarrätten inledningsvis har att bedöma är om Zebinix tillför terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi något nytt eller om det finns någon likvärdig redan befintlig terapi.

Det framgår av EMA:s rapport av den 19 februari 2009 (EMEA/304525/2009) beträffande Zebinix att eslikarbazepinacetat i randomiserade multicenterstudier visat signifikant effekt mot placebo vid behandling enligt indikation. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har vidare bedömt att den utredning som förelegat vid tidpunkten för Eisais ansökan visat att Zebinix har en effekt liknande andra preparat i gruppen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi.

Sammantaget visar utredningen i målet att Zebinix har effekt avseende anfallsfrihet som är likvärdig med redan befintlig terapi. Den fortsatta jämförelsen av läkemedlets kostnadseffektivitet och marginalnytta bör därför ske med hela terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi, om det inte framgår att det inom terapiarsenalen finns ett läkemedel som är ett mer relevant jämförelsealternativ.

TLV har funnit att Zebinix ska jämföras med läkemedlet Trileptal eftersom både Zebinix och Trileptal i kroppen omvandlas till samma två verksamma huvudsubstanser (S-likarbazepin och R-likarbazepin). Trileptal är billigare än Zebinix, varför TLV bedömt att Zebinix varken är kostnadseffektivt eller tillför terapiarsenalen någon marginalnytta. Eisai har invänt att Zebinix innehåller en helt ny aktiv substans (eslikarbazepinacetat) som inte är densamma som den aktiva substansen i Trileptal (oxkarbazepin).

För det fall det finns godkända läkemedel inom det befintliga förmånssystemet som innehåller samma verksamma substans eller som omvandlas i kroppen till samma verksamma substans är det enligt kammarrättens mening naturligt att den fortsatta jämförelsen sker mot detta läkemedel. Detta förutsätter emellertid att medlens funktion och indikation är likvärdiga.

De verksamma substanserna i både Zebinix och Trileptals omvandlar sig till S-likarbazepin och R-likarbazepin, om än i olika mängder (i förhållandet 20:1 för Zebinix respektive 4:1 för Trileptal). S-likarbazepin och R-likarbazepin förhåller sig till varandra som lika men spegelvända molekyler. Med beaktande härav bedömer kammarrätten, i likhet med TLV, att en jämförelse i första hand bör ske med Trileptal, om inte bolaget kan visa att Zebinix skiljer sig från Trileptal vad gäller medlets funktion eller indikation.

Zebinix har åberopat ett stort antal studier av eslikarbazepinacetat samt utlåtanden av enskilda läkare för att styrka skillnaderna mellan Zebinix och Trileptal. Studierna har till stor del bestått av indirekta jämförelser mellan Zebinix och Trileptal. TLV har anfört att skillnaderna mellan de verksamma substanserna måste visas genom direkt jämförande studier



eftersom det är svårt vid indirekta studier att säga att förhållandena varit så likvärdiga att resultaten kan jämföras.

Kammarrätten instämmer i TLV:s bedömning att en sökande som huvudregel ska visa att ett läkemedel är kostnadseffektivt och tillför marginalnytta genom en direkt jämförande studie mellan det eller de läkemedel, som av TLV bedömts likvärdiga med det läkemedel som sökande marknadsför. En bedömning måste emellertid göras i varje enskilt fall om det är möjligt att genomföra en direkt jämförande studie mellan de aktuella läkemedlen.

Av Läkemedelsverkets rekommendation för läkemedelsbehandling av epilepsi (1:2011) framgår att mångfalden av kombinationsmöjligheter av läkemedel för tilläggsbehandling vid fokala anfall medför att antalet patienter på varje kombination i kliniska prövningar har varit för litet för att statistiskt säkerställa skillnader mellan de specifika kombinationerna och att inbördes jämförelser mellan olika tilläggspreparat saknas. Valet av läkemedel baseras därför på indirekta jämförelser av effekt och tolerabilitet, farmakokinetiska egenskaper och klinisk erfarenhet.

Av TLV:s beslut för de antiepileptiska läkemedlen Zonegran och Vimpat (den 21 december 2005 respektive den 3 mars 2009) framgår att experter inom området anger att det är svårt att rangordna läkemedlen efter klinisk effekt vid tilläggsbehandling. Detta beror delvis på avsaknad av studier, delvis på de skilda anledningarna till sjukdom, vilket gör förväntat behandlingssvar individuellt.

Läkemedelsverkets rekommendationer samt TLV:s beslut avseende Zonegran och Vimpat talar enligt kammarrättens mening för att läkemedelsbehandlingen av epilepsi är mycket komplicerad och att behandlingssvaren är individuella, varför det saknas direkt jämförande studier mellan antiepileptiska läkemedel. Under sådana förhållanden är det inte berätti-

gat att kräva att Eisai företer direkt jämförande studier mellan Zebinix och Trileptal för att visa att medlens funktion skiljer sig åt. En samman- tagen värdering får i stället göras av de indirekta studierna samt den öv- riga bevisning som åberopats av Eisai.

Av de studier som Zebinix åberopat framgår att biverkningsprofilen för Zebinix synes skilja sig från Trileptal vad gäller bl.a. förekomsten av hudutslag, huvudvärk, hyponatermi, yrsel och trötthet. Stor försiktighet bör iakttas vid bedömningen av dessa studier; en del har gjorts på friska försökspersoner och en del är inte vetenskapligt granskade. De resultat som uppvisas av studierna bekräftas emellertid till stor del av den övriga bevisning som Eisai inkommit med, bl.a. yttranden från forskare och en- skilda läkare. Den osäkerhet som finns vad gäller resultaten måste också relateras till att det i förevarande fall rör en läkemedelsbehandling av en svår sjukdom där behovet av sortimentsbredd är stort. Vid en sammanta- gen bedömning finner kammarrätten att Eisai i tillräcklig grad visat att Zebinix funktion skiljer sig från Trileptal vad gäller dess biverkningspro- fil. Den fortsatta bedömningen av Zebinix kostnadseffektivitet och mar- ginalnytta bör därför inte inskränkas till en jämförelse endast med Trilep- tal, utan en jämförelse bör ske med hela den befintliga terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi.

Priset för Zebinix är dubbelt så högt som för Trileptal men motsvarar det pris som finns för Vimpat och Zonegran. Eftersom Zebinix har en jäm- förbar effekt avseende anfallsfrihet och prisnivå som Vimpat och Zonegran måste det anses att Zebinix är kostnadseffektivt och tillför marginalnytta. Zebinix uppfyller därför förutsättningarna för att ingå i läkemedelsförmånerna.

### **Begränsad subvention**

TLV har i andra hand yrkat att läkemedlet Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har prövat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Om det finns särskilda skäl får TLV, enligt 11 § läkemedelsförmånslagen, besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

Förmånssystemet är produktinriktat och inte diagnosinriktat, vilket innebär att förmånerna utgår från användningen av ett visst läkemedel oavsett användningsområde. Av förarbetena framgår att man inte valt ett diagnosstyrt förmånssystem eftersom ett sådant system medför åtskilliga praktiska tillämpningsproblem och inbjuder till indikationsglidningar. Sådana system är också administrativt komplicerade och tungrodda. Nämnden bör endast undantagsvis kunna besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. Ett sådant beslut skulle kunna bli aktuellt exempelvis om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om kostnadseffektivitet (prop. 2001/02:63 s. 37 f. och 91).

I nu aktuellt fall har det inte framkommit annat än att Zebinix endast är godkänt för tilläggsbehandling vid fokala anfall. Zebinix har motsvarande pris som Vimpat och Zonegran, som har samma användningsområde som Zebinix. Varken Vimpat eller Zonegran har beviljats en begränsad subvention och det har inte framkommit särskilda skäl för att göra någon avvikelse vad gäller Zebinix. Zebinix ska därför ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsad subvention.

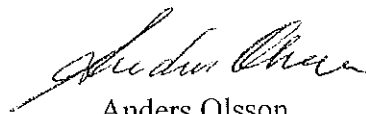
### Fastställelse av inköpspris och försäljningspris

Enligt 7 § läkemedelsförmånslagen ska TLV fastställa det inköpspris och försäljningspris som ska tillämpas av öppenvårdapoteken om TLV beslutar att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Kammarrätten fastställer, i enlighet med Eisais ansökan, det inköpspris och försäljningspris öppenvårdapoteken ska tillämpa för läkemedlet Zebinix i enlighet med vad som framgår av domslutet.

---

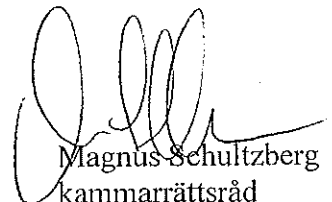
HUR MAN ÖVERKLAGAR, se bilaga B (formulär 1).



Anders Olsson  
kammarrättsråd  
ordförande



Eva Hammar  
kammarrättsråd



Magnus Schultzberg  
kammarrättsråd  
referent



Eveliina Kiviniemi  
föredragande



**FÖRVALTNINGSRÄTTEN  
I STOCKHOLM**  
Allmänna avdelningen

**DOM**  
2012-05-09  
Meddelad i  
Stockholm

Mål nr  
27224-10  
Enhet 13

1  
36

#### **KLAGANDE**

Eisai AB, 556683-3934

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

#### **MOTPART**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Box 22520  
104 22 Stockholm

#### **ÖVERKLAGAT BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut den 5 mars 2010,  
bilaga 1

#### **SAKEN**

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

---

#### **DOMSLUT**

Förvaltningsrätten bifaller överklagandet på så sätt att Zebinix, tabletter  
800 mg, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Domen gäller omedelbart.

Dok.Id 134932

Postadress	Besöksadress	Telefon	Telefax	Expeditionstid
115 76 Stockholm	Tegehuddsvägen 1	08-561 680 00 E-post: forvaltningsrattenistockholm@dom.se	08-561 680 01	måndag – fredag 09:00-15:00

### YRKANDEN

Eisai yrkar i första hand att Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna. I andra hand yrkas att Zebinix ska beviljas begränsad subvention enligt följande: "Zebinix ingår endast i högkostnadsskyddet för patienter med epilepsi som inte uppnått tillfredsställande anfallskontroll vid behandling med andra antiepileptiska läkemedel eller där andra antiepileptiska läkemedel inte anses vara lämpliga." Vidare yrkas att förvaltningsrättens dom ska gälla omedelbart.

TLV bestrider bifall till Eisais yrkanden.

### PARTERNAS UTVECKLANDE AV TALAN

Eisai anför, utöver vad som redan återgetts i det överklagade beslutet, bl.a. följande.

#### *Vimpat är relevant jämförelsalternativ*

Enligt gällande terapitraditioner prövar man alltid först att behandla med ett antiepileptiskt läkemedel i monoterapi. Om patienten inte svarar på eller inte tolererar detta läkemedel går man vidare med att prova med ett annat antiepileptiskt läkemedel (fortsatt monoterapi). När monoterapi har utprovats utan tillfredsställande effekt eller tolerans kan ytterligare läkemedel behöva läggas till (tilläggssterapi). Monoterapi och tilläggssterapi är två helt separata behandlingsindikationer som godkänns var och en för sig av Läke-medelsverket. Ett fåtal läkemedel har enbart tilläggssterapi som enda godkända indikation. De patienter som behandlas med tilläggssterapi har en

mer komplicerad form av epilepsi. Epilepsi är en svår sjukdom och många patienter svarar inte på tillgängliga preparat eller får oacceptabla biverkningar, varför behovet av ett brett läkemedelssortiment är mycket stort. Behandlingssvar och tolerans avseende biverkningar är mycket individuellt, vilket innebär att en behandling som inte fungerar för en individ kan fungera för en annan.

Priset för Zebinix ligger i nivå med priset för flera andra av de läkemedel som endast har indikationen tilläggsbehandling och som TLV godkänt under senare år, t.ex. Vimpat och Zonegran. TLV:s jämförelsepreparat Trileptal (oxkarbazepin, nedan Trileptal) har valts på en rent kemisk nivå utan hänsyn till den mycket begränsade användning det har som tilläggspreparat vid partiell epilepsi i den kliniska verkligheten. Det finns ingen direkt jämförande studie mellan Vimpat/Zonegran och andra antiepileptika. I TLV:s respektive beslut beträffande Vimpat och Zonegran anges att en indirekt jämförelse tyder på att preparaten har en liknande effekt. I respektive beslut framhålls vidare att man inte kunnat utvärdera vilket av tillgängliga läkemedel som är mest kostnadseffektivt vid tilläggsbehandling. TLV valde beträffande dessa läkemedel att jämföra med de senaste läkemedlen på marknaden som omfattas av läkemedelsförmånerna och man framhöll att det förelåg en osäkerhet vid prisjämförelsen eftersom priserna varierade kraftigt mellan de använda doserna. I besluten angavs även att TLV i ett senare skede planerar att starta en genomgång av läkemedel mot epileptiska sjukdomar. Ett nytt läkemedel mot epilepsi kommer in sist i behandlingsarsenalen. Zebinix kommer således att användas på ett motsvarande sätt som Vimpat. Eisai vidhåller att Vimpat, det senast godkända läkemedlet i terapigruppen, ska användas som relevant jämförelsealternativ.

#### *Jämförelsealternativet Trileptal*

För att en kostnadseffektivitetsanalys ska vara av värde i klinisk praxis bör den kliniska behandlingen vara överordnad det farmakologiska släktskapet i de fall då två substanser har ett farmakologiskt släktskap men olika an-

vändningsområden. Trileptal och Zebinix används på helt olika sätt och vid olika tidpunkter vid behandlingen av partiell epilepsi. Det är därför inte relevant att göra en kostnadseffektivitetsanalys mellan dessa två läkemedel. Inga anti-epileptika är dessutom utbytbara mot varandra, trots att de har samma aktiva substans. Grunden till detta är att det inte kan uteslutas att små skillnader i plasmakoncentrationer kan vara av betydelse för såväl effekt som risken för biverkningar hos den individuella patienten. Vid epilepsi är anfallsfrihet av yttersta vikt. Förutom yttrande från Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, som förordade att Zebinix skulle omfattas av läkemedelsförmånerna som tilläggsbehandling, har TLV kontaktat två neurologer som fått besvara frågan om Trileptal används som tilläggsbehandling. Den ena neurologen angav att han inte hade överblick av användningen av Trileptal i Sverige utan endast kunde ge en kvalificerad gissning. Hans gissning var att Trileptal används som monoterapi men att det *förekommer* som tilläggsbehandling. Den andra neurologen svarade att Trileptal används i praktiken som tilläggsbehandling, att det är svårt att säga hur mycket men att det i alla fall inte är ovanligt. Såvitt framkommit hade ingen av dessa neurologer tillfrågats om vilket läkemedel som är den mest använda tilläggsbehandlingen i Sverige. Av neurologernas uttalanden framgår att det med all sannolikhet inte är Trileptal. En professor samt en docent och överläkare har båda bekräftat att det finns ett stort behov av nya anti-epileptiska läkemedel. Den sistnämnda har även anfört att Trileptal används i väldigt liten utsträckning i Sverige, vilket hon trodde berodde på att det inte har några stora fördelar i förhållande till karbamazepin samt att eslikarbazepin (dvs. Zebinix) i kliniska studier visat sig ha gynnsamma farmakokinetiska egenskaper som teoretiskt sett gör preparatet lämpligt som tilläggsbehandling vid svår epilepsi. Vidare har en professor uppgett att den stora utmaningen består i att finna en effektiv behandling som patienten tolererar och att hyponatremi var en biverkning man ville undvika, varför Trileptal inte används i någon större utsträckning i Sverige samt att



flera läkemedel har ett kemiskt släktskap med varandra och att små förändringar i molekylen kan förändra en substans egenskaper.

Trots att Zebinix och Trileptal är kemiskt besläktade skiljer de sig från varandra, vilket framförallt yttrar sig i skilda biverkningsprofiler. Verkningsmekanismen är inte helt känd men effekten av de båda substanserna antas delvis bero på blockering av natriumkanaler. Det finns likheter mellan de flesta antiepileptiska läkemedel. Trots dessa likheter uppvisar preparaten olika egenskaper. Antiepileptika som karbamazepin, fenytoin och lamotigrin betraktas samtliga som natriumblockerare men skiljer sig fundamentalt från varandra, varför man kan anta att det finns andra avgörande mekanismer – även om de ej än är helt kända – som bidrar till skillnaderna. Detta förhållande kan vara en möjlig förklaring till högre giftighet med Trileptal än med Zebinix, eftersom icke-metaboliserat oxkarbazepin är mer neurotoxiskt. Detta kan antas vara kopplat till att flera av de mycket vanligt förekommande biverkningarna med Trileptal, såsom yrsel, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar och dubbelseende, endast klassificeras som vanligt förekommande med Zebinix. Hyponatremi, låga natriumnivåer som kan orsaka förvirring, kramper, illamående, koma och död, är en allvarlig och vanlig biverkning av Trileptal. För patienter med epilepsi innebär låga natriumnivåer en ökad risk för anfall. 12,4 % av patienterna som använder Trileptal har denna biverkning. Motsvarande nivå för Zebinix är 0,9% (Elger et al 2009). Studier visar även att biverkningar såsom hudutslag, tolerabilitet samt andelen patienter som avbryter sin behandling är lägre för Zebinix än för Trileptal (Shorvon et al 2000, Barcs et al 2000, Gil-Nagel et al 2009, Elger et al 2009). En ytterligare betydande skillnad mellan Zebinix och Trileptal är att Zebinix endast doseras med en tablett en gång dagligen medan Trileptal på grund av biverkningar kan behöva doseras 2-4 gånger per dag. Att ta sin medicin är mycket viktigt för en person med epilepsi, studier har visat att färre doseringar ökar följsamheten vad gäller medicineringsplaner. Bristande följsamhet utgör inte bara en risk för patienters hälsa som kan vara livshotande utan det leder också till färre antal sjuk-

husinläggningar. Zebinix är en helt ny substans med unika egenskaper som skiljer sig från Trileptal, såväl avseende biverkningsprofil som doseringsförfarandet.

TLV har hänvisat till den bedömning av "mest näraliggande läkemedel" som gjordes i Kammarrättens i Stockholm dom den 19 juli 2006 i mål nr 3888-05 (Xyzal-domen). I den domen fastställde kammarrätten de skäl som angavs i länsrättsdomen, utan att redovisa några som helst omständigheter eller rättsliga frågor. Xyzaldomen har således begränsat prejudikatvärde. Vidare var det i det målet fråga om ett preparat med samma effekt och kostnad som ett annat preparat som beviljats subvention med stöd av tidigare lagstiftning, vilket det inte är fråga om i förevarande fall. Vidare gällde Xyzaldomen subvention inom terapiområdet antihistaminer. Såvitt kan utläsas föreligger inte samma behandlingsproblematik som för epilepsi och därmed inte samma behov av sortimentsbredd. Tvärtom anses flera antihistaminer vara utbytbara och anses således i stor utsträckning medicinskt likvärdiga medan motsatsen gäller inom nu aktuellt terapiområde. Vidare användes Xyzal som förstagångsbehandling och inte som tilläggsbehandling. Den mest väsentliga skillnaden är frågan om biverkningsprofil mellan jämförelsepreparaten, den frågan saknades i Xyzalmålet. I Xyzaldomen bekräftades dock att med näraliggande läkemedel i första hand avses dess funktion och indikationer, dvs. medicinsk användning och nytta. Vidare bör noteras att domstolen vilade sin bedömning på preparat med samma aktiva substans. Den aktiva substansen i Zebinix är eslikarbazepin medan den i Trileptal är oxkarbazepin. Det är således inte fråga om samma aktiva substans.

TLV har nyligen beviljat subvention för läkemedlet Trobalt, ett antiepileptiskt läkemedel som liksom Zebinix är indiceret för tilläggsbehandling vid fokala anfall. I Trobalt-beslutet anges att de relevanta jämförelsealternativen är Vimpat, Zonegran och Lyrica.

*Begreppet marginalnytta*

Marginalnyttan ska bedömas på grundval av en avvägning mellan kostnaden och den uppnådda hälsovinsten, dvs. den kliniska nyttan. Den kliniska nyttan kan inte bedömas på grundval av kemisk substans. Den måste istället bedömas utifrån sjukdomens svårighetsgrad, behovet av sortimentsbredd inom den relevanta terapigruppen och den förväntade hälsovinst det nya läkemedlet kan medföra. TLV:s mycket begränsade jämförelse med ett preparat är ensidig och står i direkt strid mot den etablerade uppfattningen om behovet av sortimentsbredd inom detta område. Detta strider i sin tur mot såväl människovärdesprincipen som behovs-solidaritetsprincipen. I de tre registreringsstudierna för Zebinix ingick svårt refraktära patienter som tidigare hade provat flera andra antiepileptiska läkemedel. Studierna visade att 18% av patienterna nådde anfallsfrihet samt 42% en anfallsreduktion på mer än 50%. Nyss nämnda registreringsstudier tyder på att Zebinix tillför nytta i förhållande till befintligt läkemedelssortiment.

Zebinix är det senast godkända läkemedlet för tilläggsbehandling av epilepsi. Enligt terapitradition kommer det att provas som ett av de sista alternativen efter att andra alternativ redan provats i monoterapi och efter det att andra tilläggsbehandlingar har provats. Detta förhållande bekräftas i sig självt av indikationen som sådan, vilken begränsar användandet till den patientgrupp med svårt sjuka patienter som inte har blivit anfallsfria med annan behandling. Av European Medicines Agencys (EMA) bedömning framgår att frekvensen av biverkningar är lägre för Zebinix än Trileptal. Trots detta har TLV valt att ifrågasätta detta förhållande genom att hänvisa till att fler studier behövs för att *bekräfta* detta förhållande. Vidare anger TLV att patienter som behandlas med Tegretol (karbamazepin) kan få effekt av Zebinix men att det utifrån nuvarande dokumentation *inte går att utesluta* att behandling med Trileptal skulle ha gett samma resultat. TLV tillämpar således mycket höga beviskrav vid bedömningen av effekt för Zebinix ("bekräfta") medan lägsta tänkbara beviskrav ("inte går att ute-

sluta”) tillämpas vid bedömningen av eventuell effekt avseende Trileptal. Det bör i detta avseende påpekas att TLV i dess praxis inte ställt krav på motsvarande studier beträffande Vimpat och Zonegran. Jämförande studier krävs inte av EMA vid registrering av ett nytt läkemedel och de studier som EMA grundar sitt godkännande på är placebo-kontrollerade studier utan jämförelse med annat läkemedel.

Även om det är orimligt att ställa krav på jämförande studier med andra läkemedel i detta tidiga skede kan ändå hänvisas till en nyligen publicerad studie, där Zebinix och Trileptal har jämförts med avseende på kognition (tankeprocess, såsom minne, uppmärksamhet och medvetande) och psykomotoriska funktioner (muskelaktivitet som har ett samband med en mental process i hjärnan) samt biverkningar hos friska frivilliga (Milovan et al 2010). Studien visar bl.a. att Zebinix har en mer fördelaktig biverkningsprofil jämfört med Trileptal.

Vidare pågår för närvarande en retrospektiv studie, vilken är den första och enda studien som har studerat användningen av Zebinix i klinisk praxis. Syftet med studien är att studera effekten och säkerheten av Zebinix som tilläggsbehandling till tidigare antiepileptisk behandling hos patienter med partiell epilepsi samt att få uppgifter om den praktiska kliniska användningen. Studien inkluderar svårt sjuka patienter som i genomsnitt har haft epilepsi i tjugio år och som har stått på ett till fem antiepileptiska läkemedel innan Zebinix. Summeringen av resultaten visar en minskad medel- och mediananfallsfrekvens sex månader efter att Zebinix sattes in. Mer än 60% fick färre biverkningar jämfört med tidigare antiepileptisk behandling. Så många som 79% respektive 67% erhöll fortfarande behandling med Zebinix efter tre respektive sex månader. Data från studien indikerar således att Zebinix är ett läkemedel som patienterna tolererar väl och utgör ett nytt antiepileptiskt läkemedel som är ett värdefullt tillskott till nuvarande antiepileptisk behandling.

Läkemedelsverket har utfärdat nya behandlingsrekommendationer för farmakologisk behandling av epilepsi. Av rekommendationerna kan bl.a. utläsas *att* Zebinix rekommenderas som tilläggsbehandling vid partiella anfall och *att* det inte på något ställe anges att kemiskt släktskap utesluter skillnader i klinisk effekt/biverkningar eller att det finns något som tyder på att så skulle vara fallet. Tvärtom framhålls att det på förväg inte går att avgöra vilken patient som förväntas svara på ett speciellt läkemedel eller en specifik kombination, varför patienter med läkemedelsresistent epilepsi systematiskt får prova olika behandlingar med målsättningen att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt. Vidare framgår *att* det saknas bra underlag för rangordning och att det stora antalet kombinationsmöjligheter har medfört att antalet patienter på varje kombination i kliniska prövningar varit för litet för att statistiskt säkerställa skillnader mellan respektive kombination och inbördes jämförelser mellan olika tilläggspreparat saknas. Läkemedelsverket konstaterade därför att valet av läkemedel baseras på indirekta jämförelser av effekt och tolerabilitet, farmakokinetiska egenskaper och klinisk erfarenhet.

I beslutet beträffande Trobalt har TLV accepterat att jämförelser gjorts enbart mot placebo. Trots detta och trots att man konstaterat att Trobalt är kopplat till en relativt hög andel biverkningar gör TLV en sammantagen bedömning att effekten och andelen biverkningar är i paritet med andra antiepileptika, trots avsaknaden av jämförande studier. I TLV:s nyligen uppdaterade handbok för subventionsansökningar anges att det är möjligt att använda sig av indirekta studier då inga direkt jämförande studier finns gjorda.

TLV anför till stöd för talan bl.a. följande. Den sk. människovärdesprincipen är överordnad de två andra principerna. När det gäller behovs- och solidaritetsprincipen kontra kostnadseffektivitetsprincipen ska TLV göra en sammanvägning av dessa. Kostnadseffektivitetsprincipen måste balanseras mot kravet på behov och solidaritet så att kostnadseffektiviteten alltid

vägs mot tillståndets svårighetsgrad. Kravet på kostnadseffektivitet, dvs. kostnad per hälsovinst, bör ställas högre vid mindre svåra tillstånd än vid tillstånd med hög svårighetsgrad eller med stort lidande.

#### *Valet av jämförelsealternativ*

Av EMA:s guidelines för godkännande av antiepileptika framgår tydligt att nya läkemedel först ska prövas som tilläggsbehandling. Först i ett senare skede och vid ett tillräckligt bra utfall kan det bli aktuellt att pröva läkemedlet som singelterapi. Alla nya antiepileptika som godkänns till försäljning får därför indikationen tilläggsterapi. Trileptal har en *vidare* indikation än Zebinix men Trileptals indikation omfattar tilläggsbehandling i samma utsträckning som Zebinix. Trileptal kan definitivt användas i de fall Zebinix enligt indikation skulle kunna utgöra ett behandlingsalternativ. För det fall en patient står på Trileptal som monoterapi kan varken Trileptal eller Zebinix användas som tilläggsbehandling, eftersom dessa är kontraindicerade. Av Zebinix produktresumé framgår att "Samtidig användning av Zebinix och oxkarbazepin (Trileptal) rekommenderas ej eftersom detta kan förorsaka överexponering av aktiva metaboliter". Däremot skulle både Vimpat och Zonegran kunna utgöra tilläggsbehandlingar i sådana fall. Det faktum att ett läkemedel används för viss indikation i liten utsträckning behöver inte utesluta att det kan vara det mest relevanta jämförelsealternativet vid bedömningen av kostnadseffektiviteten. Att TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar anger "t.ex. det mest använda" innebär inte att det alltid ska vara det läkemedel som uppnår störst användning eller har en viss marknadsandel som ska användas som jämförelsealternativ. Att det av de allmänna råden framgår att *ekonomiska beräkningar* ska utgå ifrån den praxis som gäller i svensk sjukvård innebär att *kostnadsberäkningar* ska spegla svenska förhållanden. Att ett läkemedel som har liten användning i klinisk praxis kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ slogs fast i förvaltningsrättens dom den 31 mars 2010 i mål nr 17903-10 (Asmanex-domen).

Om det inom terapigruppen finns ett läkemedel med samma verksamma ämne eller som vid användning ombildas till samma verksamma ämne i kroppen följer det av TLV:s praxis att en jämförelse ska ske mot detta ämne eller substans. TLV tar hänsyn till de effekter och hälsovinster som det ansökande företaget har visat. TLV kan inte acceptera en dubbelt så hög behandlingskostnad om de förväntade hälsovinster inte är visade med tillräckligt hög grad av sannolikhet. Om det kan anses finnas fördelar som är visade och priset är högre än det mest relevanta jämförelsealternativet, måste en hälsoekonomisk utvärdering göras. Någon sådan beräkning har inte Eisai lämnat in till TLV. Istället har man lämnat in marknadsundersökningar.

#### *Studier åberopade av Eisai*

De registreringsstudier som enligt Eisai "tyder på" att Zebinix tillför nytta i förhållande till befintligt läkemedelssortiment visar effekt av Zebinix i förhållande till placebo. Eisai har inte redovisat någon direkt jämförande studie där Zebinix jämförs med andra antiepileptika. I Scientific Discussion konstaterade EMA att Zebinix hade en effekt i förhållande till placebo och att det fanns ett dos-effekt-samband, dvs. högre dos bättre effekt. Zebinix och Trileptal omvandlas till samma två verksamma huvudsubstanser, om än i olika mängder. Eftersom Zebinix inte tillför något nytt i form av en ny verksamt substans eller annorlunda verkningsmekanism finns ingen marginalnytta i den bemärkelse att vården genom Zebinix får en större sortimentsbredd som motiverar det högre priset. Av TLV:s beslut beträffande Vimpat och Zonegran framgår att TLV har tagit hänsyn till att dessa läkemedel tillför nya verksamma ämnen och därigenom en utökad sortimentsbredd.

EMA har i Scientific Discussion konstaterat att det på grund av det nära farmakologiska förhållandet mellan Zebinix och Trileptal är mycket troligt att biverkningar som inträffar vid intag av Trileptal också kan inträffa vid intag av Zebinix. Vidare anför EMA att generellt liknar biverkningsprofi-

len av Zebinix i registreringsstudierna den för Trileptal och att frekvensen av biverkningar inte ger anledning till allvarlig oro. EMA anger även att vissa biverkningar (huvudvärk, diplopi, illamående och kräkningar) föreföll uppträda mer sällan med Zebinix men att dessa eventuella skillnader endast kunde bekräftas genom direkt jämförande studier.

De studier som Eisai hänvisat till vad gäller den allvarliga biverkningen hyponatremi är inga jämförande studier mellan Trileptal och Zebinix. Eisais argumentation angående frekvensen av hyponatremi beträffande baseras dessutom delvis på en tidig studie där Trileptal jämfördes med placebo på ett liknande sätt som den av Eisai återopade registreringsstudien med Zebinix, vilket inte alltid är detsamma som frekvensen som uppmätts när ett läkemedel börjar användas i större skala i klinisk praxis. Det är inte visat att förekomsten av hyponatremi skiljer sig åt mellan Trileptal och Zebinix. Dessa läkemedel uppvisar dessutom en betydligt närmare släktskap än de övriga exemplifierade läkemedel som den professor som Eisai återopat tagit upp, i synnerhet eftersom de två läkemedlen omvandlas till samma aktiva ämnen i kroppen. Det är märkligt att Eisai inte valt att visa eventuella skillnader mellan Trileptal och Zebinix när man ansöker om ett högre pris. Eisai har vidare hänvisat till posterpresentationer (t.ex. Alves et al 2009). Generellt sett tar TLV inte hänsyn till posterpresentationer utan kräver publicerade artiklar som blivit vetenskapligt granskade för att styrka påståenden. En poster kan dock godtas om den och dess underlag genomgått en vetenskaplig granskning (t.ex. ingått i godkännandemyndighetens underlag). Eisai har vidare gjort gällande att tolerabiliteten är högre för Zebinix än för Trileptal och har hänvisat till tre indirekt jämförande studier (Barcs 2000, Gil-Nagel 2009 och Elger 2009). Det är dock svårt att dra slutsatser genom att direkt jämföra studier eftersom det inte går att säga att förhållandena varit jämförbara. De indirekt jämförda studierna ger således inte tillräckligt stöd för slutsatsen att Zebinix har en bättre biverkningsprofil.



Eisai har också hänvisat till en nyligen publicerad studie, Milovan et al 2010, och hävdar att Zebinix har en mer fördelaktig biverkningsprofil än Trileptal. Den studien utgör en icke-randomiserad och en icke-dubbelblind studie med 56 friska frivilliga, som delats in i två grupper och som studerades under tre veckor. Patienterna i grupperna behandlades inte exakt lika, eftersom Zebinixgruppen kom till kliniken en gång per dag medan Trileptalgruppen kom in två gånger per dag. Studien visade att de båda grupperna inte skilde sig åt när man jämförde kognitiva, psykometriska och psykomotoriska variabler och slutsatsen var därför att båda läkemedlen visade ”overall similar cognitive profiles”. En studie på ett fåtal friska frivilliga under mycket kort tid kan inte överföras till en jämförande klinisk behandlingssituation under lång tid på patienter. Studien är en explorativ studie (ett uppslag för vidare studier) med lågt bevisvärde.

Eisai har vidare åberopat yttrande från en läkare som genomför en pågående studie med Zebinix. Av den skrivelse som Eisai åberopat framgår bl.a. att man efter sex månaders behandling noterat ett antal subjektiva effekter som i skrivelsen beskrivs minskad *upplevd* trötthet, yrsel och kognitiva besvär. Det framgår av skrivelsen att effekt för natriumnivå i plasma, som har betydelse för att utveckla hyponatremi, inte har visats. Studien har pågått under en mycket kort tid (tre till sex månader) och såvitt framkommit saknas en kontrollgrupp. TLV tar normalt inte hänsyn till opublicerade data från pågående studier. Den nya bevisning som åberopats medför därför inte att Eisai visat att Zebinix har en dokumenterad klinisk nytta eller att Zebinix är kostnadseffektivt till det begärda priset.

Eisai har åberopat studier för att visa att det föreligger bättre följsamhet vid färre antal doseringar (Claxton et al 2001, Cramer et al 2002 och Munjunath et al 2008). I Claxon-studien visades ingen signifikant skillnad. I Cramer-studien fick patienter svara på tio frågor per post, vilket inte kan jämföras med en kliniskt kontrollerad studie, varför studien får anses ha ett lågt bevisvärde. Den retrospektiva studien av Munjunath visar endast gene-

rellt att för antiepileptisk behandling innebär missade doser att risken för anfall ökar. En sådan slutsats är inte förvånande då syftet med antiepileptisk behandling är att förhindra anfall. Dessa studier ger således inget stöd för fördelar med behandling med Zebinix jämfört med Trileptal.

Att Eisai hävdar att Zebinix kan ha fördelar, kan ha bättre biverkningsprofil eller kan utgöra ett tillskott till patienter som inte får tillräcklig effekt är således inte samma sak som att man har visat att Zebinix har sådana fördelar som motsvarar den betydligt högre behandlingstkostnaden. Att det krävs någon form av klinisk dokumentation framgår även av förvaltningsrättens dom i mål nr 1436-08 (Reductil).

*Begreppen marginalnytta och kostnadseffektivitet*

Marginalnytta innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet, ska eftersträvas. Sökande företag måste således visa på förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet vid läkemedlets användning enligt godkänd indikation eller för en begränsad grupp patienter. Om ett läkemedel kan bedömas ha likvärdig effekt kan en kostnadsjämförelse ofta vara tillräcklig. TLV kan inte acceptera en dubbelt så hög behandlingstkostnad som jämförelsealternativet om de förväntade hälsovinsterna inte är visade med tillräckligt hög grad av sannolikhet.

Prisjämförelser mellan antiepileptika är osäkra eftersom doseringen är individuell och jämförelsen beror på vilka doser som jämförs. Eisai har inte visat att Zebinix har bättre effekt eller andra fördelar jämfört med Trileptal. Inte heller representerar Zebinix en helt ny verkningsmekanism och därigenom ett tillskott i behandlingsarsenalen att en högre kostnad kan anses motiverad. Zebinix är därför inte ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till det sökta priset.

Läkemedelsverkets nya behandlingsrekommendationer innehåller enbart uppräknningar i bokstavsordning av vilka läkemedel som har tilläggsbehandling som godkänd indikation. Av Läkemedelsverkets utredning fram-

går vidare att antalet patienter på olika kombinationsbehandlingar i kliniska prövningar varit för litet för att statistiskt säkerställa skillnader och att andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling är relativt litet. Dessa uttalanden ger således inte stöd för att Zebinix är ett rekommenderat, kostnadseffektivt läkemedel som bör inkluderas i läkemedelsförmånerna. Att Läkemedelsverket uttalar att valet av läkemedel endast baseras på indirekta jämförelser visar tydligt på bristen beträffande bra studier på detta område, något som TLV påtalat i ärendet och som inte ger stöd för att Zebinix har några fördelar.

## DOMSKÄL

### *Grundläggande principer*

Enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna (subventioneras) om kostnaderna för läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter (kostnadseffektivitetsprincipen).

Vid bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet ska de grundläggande kraven i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) beaktas, dvs. människovärdesprincipen och behovssolidaritetsprincipen. Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Behovssolidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården (prop. 2001/02:63 s. 44).

En allmän utgångspunkt för de överväganden som ska göras i detta slag av ärenden är de mål och riktlinjer för prioriteringar som ställts upp för hälso- och sjukvården. Riktlinjerna baseras på de grundläggande etiska principerna människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen samt de

prioriteringsriktlinjer för hälso- och sjukvård som riksdagen ställt sig bakom. Med utgångspunkt häri bör en bedömning i varje enskilt fall göras rörande ett läkemedels kostnadseffektivitet och marginalnytta. Ett läkemedel som ur ett samhällsligt helhetsperspektiv är kostnadseffektivt och minst likvärdigt i fråga om ändamålsenlighet jämfört med andra liknande behandlingsmetoder bör subventioneras av allmänna medel. Prioriteringsriktlinjerna bygger på en indelning i fyra grupper där grupp I innefattar bl.a. vård av livshotande akuta sjukdomar och vård av svåra kroniska sjukdomar (jfr a.prop. s. 28, s. 43 ff. samt RÅ 2008 ref. 85).

Sjukdomen epilepsi räknas till prioriteringsgrupp I. Parterna är ense om att epilepsi är en allvarlig sjukdom och att behovet av sortimentsbredd är stort mot bakgrund av att olika patienter svarar olika på behandling.

#### *Jämförelsepreparat*

Enligt förarbetena (prop. 2001/02:63 s. 46) bör ett läkemedels ändamålsenlighet i medicinskt hänseende bedömas i relation till andra tillgängliga läkemedel. Förutom att ett läkemedel ska vara kostnadseffektivt får det alltså inte finnas andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar är att bedömas som väsentligt mer ändamålsenliga (marginalnytta). Lagstiftaren har i detta sammanhang särskilt framhållit de bedömningar rörande marginalnytta som görs av Läkemedelsverket. Någon generell vägledning därutöver angående hur valet av jämförelsepreparat ska gå till saknas i förarbetena och i praxis, sannolikt på grund av de individuella överväganden som måste göras i varje enskilt fall. I förvaltningsrättens (dåvarande länsrättens) dom i mål nr 24854-04 den 27 april 2005 angående läkemedlet Xyzal anges bl.a. följande. En jämförelse ska göras med det mest näraliggande läkemedlet, i första hand avseende funktion och indikationer. Om det inom förmånssystemet finns godkända läkemedel som därutöver även innehåller samma aktiva substans ska den fortsatta jämförelsen ske mot dessa läkemedel. Förvaltningsrättens bedömning delades av Kammarrätten i Stockholm i

dom den 19 juli 2006 (mål nr 3888-05). Kammarrättens dom vann laga kraft genom att dåvarande Regeringsrätten den 25 juli 2008 beslutade att inte meddela prövningstillstånd (mål nr 5564-06).

Eisai har åberopat Läkemedelsverkets nya rekommendation för läkemedelsbehandling av epilepsi (1:2011). I den anges bl.a. följande.

”Läkemedelsbehandling vid epilepsi är symtomatisk. Indikation för behandling föreligger när nyttan av behandling förväntas överväga nackdelarna. (...) Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi behöver individualiseras avseende läkemedelsval, dos och behandlingstidens längd.(...) Vid behov av tilläggsbehandling kan två av de läkemedel som listas i tabellerna III och V kombineras. Därutöver är följande läkemedel registrerade för tilläggsbehandling vid fokala anfall: eslikarbazepin (Zebinix, förvaltningsrättens anmärkning), felbamat, laktosamid, pregabalín, vigabatrin och zonisamid. Av dessa har felbamat och vigabatrin så potentiellt farliga bieffekter att de endast bör användas i undantagsfall. Mångfalden av kombinationsmöjligheter medför att antalet patienter på varje kombination i kliniska prövningar har varit för litet för att statistiskt säkerställa skillnader mellan de specifika kombinationerna och inbördes jämförelser mellan olika tilläggspreparat saknas. Valet av läkemedel baseras därför på indirekta jämförelser av effekt och tolerabilitet, farmakokinetiska egenskaper och klinisk erfarenhet. Andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling är relativt liten oavsett vilket läkemedel som används. ”

Av vad som kan utläsas ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation är det möjligt att använda ett stort antal läkemedel som tilläggsterapi vid behandling av den typ av epilepsi som är aktuell i målet. Vidare framgår att läkemedelsbehandlingen är mycket komplicerad och att det bl.a. därför saknas inbördes jämförelser mellan olika tilläggspreparat. Förvaltningsrätten finner med hänsyn härtill att det därför framstår som lämpligt att använda mer än ett jämförelsepreparat. Förvaltningsrätten finner vidare, av samma skäl som anges i det överklagade beslutet, att ett av dessa jämförelsepreparat ska vara Trileptal. Till skillnad från TLV finner förvaltnings-

rätten dock att Vimpat, som såvitt framkommit har samma indikation och användningsområde och som av TLV tidigare bedömts vara kostnadseffektivt i jämförelse med andra läkemedel som också används som tilläggsbehandling, också är lämpligt som alternativt jämförelsepreparat (jfr TLV:s beslut angående Vimpat, dnr 1900/2008 av den 9 mars 2009).

*Tillför Zebinix marginalnytta?*

Såsom framgår av den ovan nämnda Xyzal-domen är frågan om ett läkemedels kostnadseffektivitet och marginalnytta tätt sammanknutna. Frågan om ett läkemedels kostnadseffektivitet blir således avhängig av dess marginalnytta; desto större marginalnytta, desto högre kan priset vara och ändå bedömas som rimligt. Förvaltningsrätten finner det därför lämpligt att först pröva frågan om Zebinix marginalnytta, alltså dess relation mellan kostnader och effekt mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet.

I målet är ostridigt att direkt jämförande studier mellan olika preparat saknas. Flera anledningar till denna ordning har presenterats i målet; den mest framträdande är att det handlar om en allvarlig sjukdom där det finns många olika sjukdomsförlopp och individuella komplikationer, varför man i klinisk praxis förefaller basera val av läkemedel på indirekta jämförelser av effekt och tolerabilitet. Det kan därför inte anses rimligt att vid sådana förhållanden avkräva direkt jämförande studier av företag som för ett nytt läkemedel ansöker om att få ingå inom läkemedelsförmånerna.

Såsom framgår av det överklagade beslutet och av EMA:s rapport beträffande Zebinix av den 19 februari 2009 (EMEA/304525/2009) har Zebinix i randomiserade multicenterstudier visat signifikant effekt mot placebo vid behandling enligt indikation. Av EMA:s rapport framgår därutöver att Zebinix effekt över tid var påvisbar, att biverkningsprofilen liknade den för oxkarbazepin (Trileptal) samt att vissa biverkningar som huvudvärk, dubbelseende, illamående och kräkningar föreföll vara mer ovanliga jämfört med oxkarbazepin. Det angavs dock att detta förhållande behövde bekrä-

FÖRVALTNINGSRÄTTEN  
I STOCKHOLM  
Allmänna avdelningen

DOM

tas genom jämförande studier. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i yttrande den 8 april 2010 bl.a. anfört att Zebinix har effekt liknande andra preparat i gruppen (och en jämförbar prisnivå), varför det ansågs kunna utgöra ett tillskott för det fåtal patienter som inte svarar på gängse behandling. Eisai har åberopat ett yttrande från en överläkare och docent, daterat den 16 februari 2010, där det bl.a. anges att det finns ett stort behov av att utveckla fler läkemedel mot epilepsi samt att Zebinix (eslikarbazepin) har visat sig ha gynnsamma farmakokinetiska egenskaper och därför är lämpligt som tilläggsbehandling vid svår epilepsi. Eisai har även hänvisat till yttranden och preliminära resultat från en pågående studie. Liksom TLV finner förvaltningsrätten att preliminära resultat av pågående studier inte i sig kan visa att Zebinix tillför marginalnytta. Vidare har Eisai hänvisat till ett antal andra studier, som TLV huvudsakligen bedömt som icke jämförbara. Förvaltningsrätten finner dock vid en sammantagen bedömning av den utredning Eisai presenterat att Zebinix får betraktas som minst likvärdigt och att det kan anses tillföra något i förhållande till den befintliga terapiarsenalen, även om den effekten endast förefaller gälla en begränsad grupp patienter.

*Är Zebinix kostnadseffektivt?*

I målet får anses vara tillförlitligt utrett att Zebinix pris är dubbelt så högt som Trileptals, men i allt väsentligt samma som de av TLV dessförinnan beslutade inom samma område; Vimpat och Zonegran. Förvaltningsrätten finner att det inte framkommit annat än att Zebinix får anses vara kostnadseffektivt som tilläggsterapi hos vuxna vid epileptiska anfall som börjar vid en viss del av hjärnan (partiella anfall) med eller utan vidare spridning till hela hjärnan (sekundär generalisering).

Förvaltningsrätten gör således bedömningen att det överklagade beslutet ska upphävas och att Zebinix, tabletter 800 mg, ska ingå i läkemedelsför

FÖRVALTNINGSRÄTTEN  
I STOCKHOLM  
Allmänna avdelningen

DOM

månerna. I enlighet med 27 § läkemedelsförmånslagen ska domen gälla omedelbart.

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



Anna Lönnestav

Rådman



Lena Forsmark

Förvaltningsrättsfiskal

I avgörandet har även deltagit nämndemännen Britt Synnerholm, Per Hådell och Marina Petsava.



**TLV**TANDVÅRDS- OCH  
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET**BESLUT**Datum  
2010-03-05Vår beteckning  
2044/200928  
1 (9)**SÖKANDE**Eisai AB  
Svärdvägen 3A  
182 33 Danderyd  
Företrädare: Helene Plank**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Zebinix, tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna.

2044/2009

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förpackning	Varunummer
Zebinix	Tablett	800 mg	30 tablett(er)	059756

## UTREDNING I ÄRENDET

Zebinix, tabletter, innehåller eslikarbazepinacetat och har indikationen tilläggsterapi hos vuxna vid epileptiska anfall som börjar i en viss del av hjärnan (partiella anfall) med eller utan vidare spridning till hela hjärnan (sekundär generalisering). Zebinix är tänkt att förskrivas i ett sent skede i läkemedelsbehandlingen av epilepsi, då patienten inte svarar på behandling med bara ett antiepileptiskt läkemedel.

Inom läkemedelsförmånerna ingår ett flertal läkemedel som kan användas som tilläggsterapi vid partiella epileptiska anfall, samt läkemedel som både kan användas som monoterapi och tilläggsterapi vid denna diagnos. Ett av de senare är Trileptal (oxkarbazepin). Både Zebinix och Trileptal omvandlas i kroppen till samma två verksamma huvudsammansattnar om än i helt olika mängder (i förhållandet 20:1 för Zebinix respektive 4:1 för Trileptal).

Företaget anser att Vimpat (lakosamid) är det relevanta jämförelsealternativet till Zebinix. Skälet är att Vimpat är det senaste av TLV godkända antiepileptiska läkemedlen och det har samma användningsområde som Zebinix.

Företaget redovisar i sin ansökan tre randomiserade multicenterstudier. I dessa har Zebinix visat signifikant effekt jämfört med placebo (mätt som anfallsfrekvens samt proportion patienter som svarat på behandlingen (andel patienter som hade  $\geq 50\%$  reduktion av anfallsfrekvens)) vid behandling enligt indikationen.

Företaget har inte redovisat några direkt jämförande studier där Zebinix jämförs med andra antiepileptika.

Företaget anför att det finns indikationer i studierna på att verkningsmekanismen för Zebinix delvis är annorlunda än för karbamazepin (ett läkemedel som ofta används vid monoterapi och som också uppvisar kemisk släktskap med Trileptal och Zebinix) eftersom de flesta patienterna även behandlades med karbamazepin som basbehandling men ändå fick effekt av Zebinix. Företaget anför vidare att det finns indikationer på att Zebinix skulle ha en lägre frekvens av vissa biverkningar jämfört med Trileptal, t ex hyponatremi.

2044/2009

Den europeiska godkännandemyndigheten EMA konstaterar i Scientific discussion att biverkningarna i studierna liknade dem för Trileptal. Exempelvis var frekvensen av hudutslag hög. Kliniskt signifikant hyponatremi som biverkan var ovanlig men EMA skriver att "en värdering av frekvensen av symptomatisk hyponatremi samt tiden för insättande av hyponatremi efter behandlingsstart med Zebinix fattas och borde presenteras". EMA anger vidare att studierna visade indikationer på att frekvensen av vissa biverkningar (huvudvärk, diplopi, illamående och kräkningar) var lägre för Zebinix än för Trileptal men att fler studier krävs för att befästa dessa skillnader.

Till ansökan har företaget bifogat en hälsoekonomisk modell. Modellen bygger på en indirekt jämförelse mellan Zebinix och Vimpat. Zebinix förefaller vara billigare att behandla med än Vimpat, men är avsevärt dyrare än Trileptal. TLV har begärt att företaget ska lämna in en hälsoekonomisk modell som belyser Zebinix kostnadseffektivitet i förhållande till Trileptal. Något sådant underlag har företaget inte lämnat in.

Istället har företaget framfört att Trileptal används i ytterst begränsad omfattning som tilläggsbehandling vid partiell epilepsi. Som stöd för detta har företaget kompletterat sin ansökan med fyra marknadsundersökningar. Företaget har vidare uppgivit att de tillfrågat flertalet epileptologer angående användningen av Trileptal. Dessa har bekräftat att Trileptal är ett preparat som i stort sett inte används som tilläggsbehandling vid partiell epilepsi, utan enbart vid monoterapi.

TLV har kontaktat två neurologer som är experter på epilepsi för att fråga om Trileptal kan användas vid tilläggsbehandling av partiell epilepsi. Av samtalen med neurologerna framgick att Trileptal kan användas som tilläggsbehandling och att det används men i begränsad utsträckning. Neurologerna uppgav vidare att det inte finns någon turordning för vilket preparat som väljs för tilläggsbehandling eftersom det saknas jämförande studier. Vidare framkom två orsaker till att Trileptal inte används så mycket som tilläggsterapi i klinisk praxis, dels att Trileptal från början lanserades som ett alternativ till karbamazepin och dels att många neurologer är tvekan till att använda en tilläggsbehandling som är besläktad med karbamazepin till patienter som i sin basbehandling ofta redan behandlas med karbamazepin.

I produktresumén för Zebinix framgår följande: "Samtidig användning av Zebinix och oxkarbazepin (Trileptal) rekommenderas ej eftersom det kan förorsaka överexponering av aktiva metaboliter".

Företaget har vidare anfört att det finns ett stort behov av sortimentsbredd inom området refraktär epilepsi då patienterna reagerar individuellt på behandling. Företaget hänvisar till två studier<sup>1,2</sup> i vilka författarna menar att oavsett hur många antiepileptika patienter provat så finns det alltid chans att den individuella refraktära patienten svarar på nästa terapi. Vidare

<sup>1</sup> Callaghan et al. Likelihood of Seizure remission in an Adult Population with Refractory Epilepsy. 2007. American Neuro Ass.

<sup>2</sup> Luciano et al. Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy. 2007 American Neuro Ass.

2044/2009

menar författarna att en faktor som inte påverkar svaret hos patienten är vilken typ av nytt antiepileptikum som sätts in. Företaget anför vidare att antiepileptika inte är upptagna i Läke-medelsverkets riktlinjer över utbytbara läkemedel eftersom det inte kan uteslutas att små skillnader i plasmakoncentration vid behandling av epilepsi kan vara av betydelse för effekt och biverkningsrisk hos den individuella patienten.

Företaget här också framfört att det finns likheter mellan antiepileptisk behandling och antidepressiv behandling och hänvisar till att TLV i sin rapport Depression,<sup>3</sup> bland annat skriver om vikten av sortimentsbredd och att vissa läkemedel som har väldigt lika egenskaper och helt likvärdiga behandlingseffekter kan ha särskiljande effekter på individnivå.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anförts att Zebinix har effekt liknande andra preparat i gruppen och en jämförbar prisnivå och kan därför utgöra ett tillskott för ett fåtal patienter som inte svarar på gängse behandling. Vid tilläggsbehandling kan Zebinix accepteras med begärt pris.

TLV har haft överläggning med företaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

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

TLV gör följande bedömning.

Epilepsi är en sjukdom med hög svårighetsgrad.

I randomiserade multicentersstudier har Zebinix visat signifikant effekt mot placebo vid behandling enligt indikationen. Zebinix har inte jämförts i studier mot något annat antiepileptiskt läkemedel. Inom läkemedelsförmånerna ingår ett antal läkemedel som kan användas som tilläggsbehandling vid partiella epileptiska anfall. Trileptal har indikationen monoterapi eller tilläggsbehandling av partiella epileptiska anfall hos vuxna patienter. Vimpat har indikationen tilläggsbehandling.

<sup>3</sup> Depression,<sup>3</sup> Genomgång av läkemedel mot depression”, december 2008, sid 79-84.

2044/2009

Företaget har anfört att Vimpat är det mest relevanta jämförelsealternativet och lämnat in en hälsoekonomisk analys baserat på en indirekt jämförelse mellan Vimpat och Zebinix.

Det är enligt lagen det sökande företaget som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda. Enligt 15 § ska ett läkemedel inte subventioneras om det finns andra terapier som kan bedömas som väsentligt mer ändamålsenliga. Detta innebär bland annat att ett läkemedel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte kan subventioneras om dess pris är för högt. Om ett läkemedel har samma effekt men högre läkemedelskostnad, krävs således att företaget visar att läkemedlet har andra fördelar och därigenom kan vara kostnadseffektivt.

Länsrätten i Stockholm har i dom, sedermera fastställd av Kammarrätten i Stockholm,<sup>4</sup> uttalat att vid bedömningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna blir det nödvändigt att göra en bedömning av dess marginalnytta och kostnadseffektivitet jämfört med något eller några av de läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Denna jämförelse ske mot det mest närliggande läkemedlet, i första hand avseende funktion och indikationer. Om det inom förmånssystemet redan finns godkända läkemedel som därutöver även innehåller samma aktiva substans ter det sig dock naturligt att den fortsatta jämförelsen skall ske mot dessa läkemedel och rimligt att det mest använda medlet av dessa skall tjäna som referens.

Både Zebinix och Trileptal omvandlas i kroppen till samma två verksamma huvudsubstanser om än i olika mängder (i förhållandet 20:1 för Zebinix respektive 4:1 för Trileptal). De två huvudsubstanserna kallas S-likarbazepin och R-likarbazepin och de förhåller sig till varandra som lika men spegelvända molekyler (så kallade enantiomerer). Enantiomererna kallas tillsammans för ett racemat. Racematet benämns i litteraturen OH-karbazepin, MHD eller likarbazepin.

Eslikarbazepinacetat (i Zebinix) omvandlas i kroppen i mycket hög utsträckning till eslikarbazepin (= S-likarbazepin), som i sin tur kan omformas till R-likarbazepin och brytas ner till oxkarbazepin. Efter intag av eslikarbazepinacetat kan man uppmäta höga halter av eslikarbazepin i plasma, men endast mycket låga halter av R-likarbazepin och oxkarbazepin. Oxkarbazepin (i Trileptal) omvandlas i kroppen i hög grad till eslikarbazepin, och i mindre grad till R-likarbazepin. Efter intag av oxkarbazepin kan man uppmäta höga halter av eslikarbazepin i plasma, och betydligt lägre halter av R-likarbazepin samt mycket låga halter av oxkarbazepin.

Såväl eslikarbazepin som R-likarbazepin har farmakologisk effekt. Det är oklart om det finns någon kliniskt betydelsefull skillnad mellan dem. Även oxkarbazepin har farmakologisk effekt. Zebinix tillför därför inte någon ny verkningsmekanism i förhållande till de läkemedel som redan finns inom läkemedelsförmånerna.

Att Zebinix och Trileptal är nära besläktade framgår också av produktresuméns skrivning: "Samtidig användning av Zebinix och oxkarbazepin rekommenderas ej eftersom det kan förorsaka överexponering av aktiva metaboliter".

<sup>4</sup> Kammarrätten i Stockholm, dom den 19 juli 2006, mål nr 3888-05,

2044/2009

Som skäl för att inte jämföra Zebinix med Trileptal anför företaget att Trileptal används i ytterst liten omfattning som tilläggsbehandling. Från experter har TLV inhämtat att Trileptal kan användas vid tilläggsbehandling och faktiskt används, om än i begränsad omfattning. TLV anser att det faktum att ett läkemedel används för en viss indikation i liten utsträckning inte utesluter att det kan vara det mest relevanta jämförelsealternativet. Företaget har inte framfört något övertygande skäl att anta att Trileptal generellt skulle vara olämpligt att använda som tilläggsbehandling, eller inte kunna användas i de fall Zebinix skulle kunna utgöra ett behandlingsalternativ.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att Trileptal utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Zebinix.

Företaget har vidare anfört att det finns ett stort behov av sortimentsbredd inom området refraktär epilepsi då patienterna reagerar individuellt på behandling och har som stöd för detta hänvisat till två studier.

Systemet med läkemedelsförmåner är i huvudsak produktinriktat. Om särskilda skäl föreligger kan subventionen begränsas till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. Som exempel nämns i förarbetena att om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet. (prop. 2001/02:63 s. 37f. och s. 91). TLV har emellertid ingen möjlighet att bevilja individuell subvention.

Det kan alltid finnas individuella skillnader i hur enskilda patienter reagerar på en behandling. TLV bedömer emellertid ett läkemedels effekter på gruppnivå, inte på individnivå. Zebinix tillför inte någon ny verkningsmekanism och bidrar därför inte till någon utökad sortimentsbredd. Några direkt jämförande studier mellan Zebinix och något annat behandlingsalternativ finns inte. Företaget har inte heller presenterat någon indirekt jämförelse mellan Zebinix och Trileptal. Av EMA:s uttalanden i Scientific discussion framgår att det med nuvarande dokumentation är svårt att skilja Zebinix och Trileptal åt, både effektmässigt och biverkningsmässigt. Därför anser TLV att det för närvarande inte är visat att Zebinix tillför någon marginalnytta som motiverar det högre priset jämfört med Trileptal.

Företaget anför vidare att anti-epileptika inte är upptagna i Läkemedelsverkets riktlinjer över utbytbara läkemedel, dvs. det generiska utbytet. Det förhållandet att Läkemedelsverket inte medger byte av preparat för en redan inställd patient under pågående behandling medför enligt TLV:s mening inte att ett visst behandlingsalternativ inte kan vara det mest relevanta jämförelsealternativet vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet.

Företaget menar även att det finns likheter mellan anti-epileptisk behandling och antidepressiv behandling och hänvisar till att TLV i sin rapport Depression, bland annat skriver om vikten av sortimentsbredd. Det aktuella avsnittet i rapporten handlar om pristolerans i samband med genomgångar av befintliga terapigrupper. TLV skriver att "storleken på pristoleransen avspeglar det värde TLV anser att sortimentsbredd har inom ett visst område". Av rapporten framgår också att TLV har funnit att effekten för dessa läkemedel är likvärdig men att de har viktiga skillnader i form av olika verkningsmekanismer och olika biverkningar. Någon

2044/2009

motsvarande genomgång för terapiområdet antiepileptika har TLV ännu inte genomfört. TLV anser att företaget inte har visat ett mervärde för Zebinix jämfört med Trileptal som motsvarar ett högre pris.

TLV bedömer att patienter som behandlas med karbamazepin kan få effekt av Zebinix, men att det utifrån nuvarande dokumentation inte går att utesluta att behandling med Trileptal skulle ha gett samma resultat. Patienter som behandlas med Zebinix kan eventuellt ha en lägre frekvens av vissa biverkningar. Av EMA:s bedömning framgår dock att erfarenheten av behandling med Zebinix ännu inte är tillräckligt stor för att kunna fastslå en lägre frekvens av dessa biverkningar och att fler studier krävs för att bekräfta eventuella skillnader.

Prisjämförelser mellan antiepileptika är osäkra eftersom doseringen är individuell och jämförelsen beror på vilka doser som jämförs. Dygnskostnaden för behandling med Zebinix till det begärda priset är dock betydligt högre än motsvarande kostnad för Trileptal. Företaget har inte genom en hälsoekonomisk analys visat att värdet av eventuella fördelar i effekt eller en annorlunda biverkningsprofil svarar mot den högre kostnaden vid behandling med Zebinix. Företaget har inte heller visat att Zebinix har en bättre antiepileptisk effekt eller andra fördelar jämfört med Trileptal som motsvarar det högre priset. Då behandlingsskostnaden är högre med Zebinix än med Trileptal bedömer TLV att det inte är visat att Zebinix är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till det ansökta priset.

Inte heller representerar Zebinix en helt ny verkningsmekanism och därigenom ett sådant tillskott i behandlingsarsenalen att den höga kostnaden kan anses motiverad. Det saknas även stöd för slutsatsen Zebinix skulle kunna vara ett behandlingsalternativ för att de patienter som inte kan behandlas med Trileptal. Företaget har således inte gjort sannolikt att kostnaden för Zebinix är rimlig ur medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv.

Sammantaget finner TLV att företaget inte visat sådan marginalnytta av Zebinix som skulle kunna motivera den högre behandlingsskostnaden. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

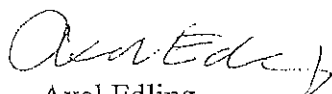
## HUR MAN ÖVERKLAGAR

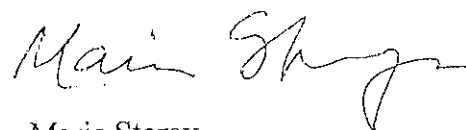
Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars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

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson (skiljaktig), överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin (skiljaktig), överläkare Rurik Löfmark (skiljaktig), specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, docent Sigurd Vitols, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson,

2044/2009

förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Maria Storey. I handläggningen har även deltagit Marianne Aufrecht-Gustafsson och Fredrik Nilsson.

  
Axel Edling

  
Maria Storey

## SKILJAKTIG MENING

Per Carlsson, Rurik Löfmark och Lars-Åke Levin hade skiljaktig mening och anförde:

Vi delar inte uppfattningen att Trileptal är det mest relevanta jämförelsealternativet till Zebinix. Majoritetens avslagsbeslut grundas på att Trileptal har delvis samma indikation (tilläggsbehandling) och att Trileptal och Zebinix är lika ur farmakologisk synvinkel då de metaboliseras till samma verksamma ämnen i kroppen, dock i olika mängder. Därav följer också att biverkningsprofilerna kan vara olika.

Nuvarande regelverk för godkännande av nya läkemedel kräver inga jämförande studier varför man inte säkert känner till vare sig skillnader i önskad effekt eller oönskade bieffekter.

Epilepsi är en svår sjukdom och många patienter svarar inte på tillgängliga preparat eller får oacceptabla biverkningar av dem, varför det i högsta grad är önskvärt med ett brett sortiment.

Zebinix är endast godkänt för tilläggsbehandling d.v.s. det ska endast användas i kombination med ett eller flera andra antiepileptiska läkemedel. Kostnaden för Zebinix är minst dubbelt så hög per dag jämfört med Trileptal men avviker inte väsentligt från kostnaden för flera andra av de läkemedel som endast får användas som tilläggsbehandling och som TLV godkänt under senare år (t ex Vimpat och Zonegran). Företaget har också framhållit att Zebinix inte verkar ha samma biverkningar som Trileptal - i alla fall inte på kort sikt.

Vi uppfattar att motiveringen för att nämnden tidigare accepterat dyrare läkemedel är att epilepsi är en svår sjukdom samt att behandlingssvaret och toleransen för specifika biverkningar vid antiepileptisk behandling varierar stort. Därför utformas behandlingen för patienter med epilepsi individuellt med avseende på effekten av olika alternativ. Bland annat Landstingens förmånsgrupp konstaterar att för ett fåtal patienter som inte svarat på gängse behandling kan Zebinix vara till nytta. Företaget hävdar att Trileptal visserligen även har indikation för tilläggsbehandling men att det nästan uteslutande används vid monoterapi. Det framgår att Zebinix har en effekt medan det saknas jämförande studier med andra läkemedel.





2044/2009

Även andra anti epileptiska läkemedel som accepterats såsom Zonegran och Vimpat har saknat direkta jämförelser. TLV:s beslut har då motiverats av att de förväntas användas om tilläggsbehandling till annan behandling vid epilepsi. Dessutom motiverades besluten med att dessa läkemedel skiljer sig kemiskt från andra epilepsiläkemedel. Verkningsmekanismen är delvis annorlunda. Vi menar att det finns en risk om bedömningar av likhet i effekt och biverkningar görs på kernisk nivå. Det kan leda till både över- och underskattningar av den faktiska effekten. Även om det föreligger likheter mellan Trileptal och Zebinix så kan vi inte utesluta att det faktiskt föreligger en skillnad i såväl önskade som oönskade effekter. Det har visserligen inte företaget visat men det har vi inte heller krävt av andra företag som ansökt om subvention för samma indikation som Zebinix. Majoritetens beslut skulle innebära en ny praxis där farmakologiskt likartade läkemedel skulle avkrävas direkt jämförande studier medan olikartade accepteras utan detta krav. Till skillnad från tidigare snarlika fall som TLV avslagit på grund av kemisk likhet, drar vi slutsatsen att Zebinix endast ska användas som en tilläggsbehandling och inte som ett alternativ till Trileptal.

När det finns en osäkerhet om den faktiska effekten och om kostnaden står i rimlig relation till effekten har vi i detta fall vägt in det stora behovet av sortimentsbredd, att behandlingen utformas individuellt och att det rör sig om en svår sjukdom.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Den som vill överklaga kammarrättens avgörande ska skriva till Högsta förvaltningsdomstolen. Skrivelsen ställs alltså till Högsta förvaltningsdomstolen *men ska skickas eller lämnas till kammarrätten.*

Överklagandet ska ha kommit in till kammarrätten *inom tre veckor* från den dag då klaganden fick del av beslutet. Om beslutet har meddelats vid en muntlig förhandling, eller det vid en sådan förhandling har angetts när beslutet kommer att meddelas, ska dock överklagandet ha kommit in inom tre veckor från den dag domstolens beslut meddelades. Tiden för överklagande för det allmänna räknas dock från den dag beslutet meddelades.

Om sista dagen för överklagande infaller på en lördag, söndag eller helgdag, midsommar-, jul- eller nyårsafton, räcker det att skrivelsen kommer in nästa vardag.

För att ett överklagande ska kunna tas upp i Högsta förvaltningsdomstolen krävs att *prövningstillstånd* meddelas. Högsta förvaltningsdomstolen lämnar prövningstillstånd om det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas eller om det finns synnerliga skäl till sådan prövning, såsom att det finns grund för resning eller att målets utgång i kammarrätten uppenbarligen beror på grovt förbiseende eller grovt misstag.

Om prövningstillstånd inte meddelas står kammarrättens beslut fast. Det är därför viktigt att det klart och tydligt framgår av överklagandet till Högsta förvaltningsdomstolen varför man anser att prövningstillstånd bör meddelas.

### Skrivelsen med överklagande ska innehålla följande uppgifter;

1. den klagandes namn, person-/organisationsnummer, postadress, e-postadress och telefonnummer till bostaden och mobiltelefon. Dessutom ska adress och telefonnummer till arbetsplatsen och eventuell annan plats där klaganden kan nås för delgivning lämnas om dessa uppgifter inte tidigare uppgetts i målet. Om klaganden anlitar ombud, ska ombudets namn, postadress, e-postadress, telefonnummer till arbetsplatsen och mobiltelefonnummer anges. Om någon person- eller adressuppgift ändras är det viktigt att anmälan snarast görs till Högsta förvaltningsdomstolen
2. det beslut som överklagas med uppgift om kammarrättens namn, målnummer samt dagen för beslutet
3. de skäl som klaganden vill åberopa för sin begäran om att få prövningstillstånd
4. den ändring av kammarrättens beslut som klaganden vill få till stånd och skälen för detta
5. de bevis som klaganden vill åberopa och vad han/hon vill styrka med varje särskilt bevis.