



FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM
 Allmänna avdelningen
 Enhet 12

DOM
 2013-05-31
 Meddelad i
 Stockholm

Mål nr
 7850-12

TLV

2013 -06- 03

Dnr.....1250/2012.....

KLAGANDE

H. Lundbeck Aktiebolag, 556039-8462

Ombud: Advokaterna Jonas Löfgren och Ludvig Holm
 Advokatfirman Lindahl KB
 Box 1065
 101 39 Stockholm

MOTPART

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
 Box 22520
 104 22 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut 2012-03-22, se bilaga 1

SAKEN

Läkemedelsförmåner

FÖRVALTNINGSRÄTTENS AVGÖRANDE

Förvaltningsrätten avslår överklagandet.

Dok.Id 337569

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

YRKANDEN M.M.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat att avslå H. Lundbeck AB:s ansökan om att Sycrest, resoriblett, (Sycrest) ska få ingå i läkemedelsförmånerna. Skälen till beslutet framgår av bilaga 1.

H. Lundbeck AB överklagar beslutet med yrkanden – såsom bolaget slutligen bestämt sin talan – att Sycrest ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det senast ansökta priset

- i första hand med generell subvention,
- i andra hand med begränsningen ”vid behandling av patienter som redan har eller löper risk att få en metabol påverkan/ökad vikt,
- i tredje hand med begränsningen ”som andrahandsalternativ för patienter som inte har uppnått behandlingsmålet med olanzapin, risperidon eller quetiapin”,
- i fjärde hand med begränsningen ”som tredjehandsalternativ då behandlingsmålet inte uppnåtts efter behandling med litium eller risperidon” eller
- i femte hand med den begränsning som domstolen finner lämplig.

I sista hand yrkar bolaget att det överklagade beslutet ska undanröjas och att förvaltningsrätten ska återförvisa målet till TLV för ny handläggning. Till stöd för sin talan uppger H. Lundbeck AB bl.a. följande.

Handläggningen

I TLV:s beslut redogörs inte för de fördelar som myndighetens eget vetenskapliga råd tillskrivit Sycrest; bl.a. i fråga om dess sederande (rogivande) effekt och värde för patienter i behov av byte till läkemedel som leder till mindre viktökning. De nya kliniska riktlinjer som H. Lundbeck AB hänvisat till omnämns inte heller i beslutet och dessutom finns bolagets ansökan

– såsom den slutligen kommit att utformas – inte redovisad vare sig i TLV:s förslag till beslut eller i det slutliga beslutet. TLV kan inte anses ha beaktat det vetenskapliga rådets yttrande i tillräcklig omfattning och det förefaller vara oklart om Nämnden för läkemedelsförmåner ens har fått tillgång till all relevant utredning i ärendet. TLV borde dessutom, när man insåg att myndighetens tjänstemän och det egna vetenskapliga rådet hade olika uppfattning, ha inhämtat kompletterande synpunkter från andra utomstående experter. Det vetenskapliga rådets ståndpunkt, liksom TLV:s skäl till att bortse från denna, borde hur som helst ha framgått av beslutet.

Det är inte klart med vilken begränsning av subventionen som ansökan har prövats. Det framstår som att prövning skett i förhållande till en generell subventionsansökan, vilket var vad bolaget först ansökte om, trots att ansökan sedermera begränsats. Myndigheten har även ställt för höga beviskrav på bolaget. Det bör beaktas att adekvat bevisning i vissa fall kan vara svårt eller omöjligt att prestera, särskilt vad gäller sjukdomstillstånd där kunskapen är begränsad och där det inte är möjligt att sammanställa en hälsoekonomisk modell som kan anses visa kostnadseffektiviteten hos läkemedlet.

Sammantaget har TLV brutit i sin handläggning och målet ska därför återförvisas till myndigheten för förnyad handläggning.

Det mest relevanta jämförelsealternativet

Mani/BP-1 är en allvarlig sjukdom som inte sällan är svårbehandlad, såttillvida att patienten ofta är svår att motivera vad gäller medicinering och ofta har svårt att tåla biverkningarna av de medel som finns tillgängliga. Det är därför angeläget att behandlande läkare har ett stort utbud av aktiva medel att välja mellan, som skiljer sig åt vad gäller grad av sedering, risk för

viktuppgång, risk för diabetesutveckling, risk för hyperprolaktinemi-framkallad sexuell dysfunktion och risk för motoriska biverkningar.

TLV:s val av jämförelsealternativ innebär att en jämförelse inte görs med hela det relevanta utbudet inom läkemedelsförmånen, trots att bland andra TLV själva anser att det i och för sig behövs en bredd inom terapiområdet. I detta fall har även myndighetens eget vetenskapliga råd tydligt uttalat att det finns ett behov av en sortimentsbredd samt att Sycrest har förmåga att fylla detta. Att inte göra en jämförelse med hela det relevanta utbudet riskerar allmänt att leda till utestängningseffekter för nya läkemedel som i och för sig kan fylla viktiga funktioner som alternativ, och som är bättre än andra subventionerade läkemedel. I detta fall är ett sådant förfarande dessutom otillfredsställande eftersom behovet av sortimentsbredd inom terapiområdet beror på individuella skillnader hos patienterna. Att endast risperidon och olanzapin inte medför en tillräcklig bredd inom terapiområdet bör inte vara tvistigt. Prövningen bör därför ske – i vart fall i viss utsträckning – också mot andra (subventionerade) läkemedel inom samma terapiområde. Relevanta jämförelser är i detta hänseende aripiprazol, olanzapin, quetiapin och risperidon.

Kostnadseffektivitet

Vad Sycrest – med den aktiva substansen asenapin – tillför är en delvis annan biverkningsprofil i förhållande till redan godkända antipsykotiska läkemedel. Det samlade utfallet från de två studier som har gjorts varvid Sycrest jämfördes med olanzapin, kan inte tas till intäkt för att en större effektivitet hos olanzapin har visats. Frågan huruvida det finns någon skillnad mellan de två medlen vad avser effektivitet får anses vara obesvarad och att mot den bakgrunden kräva att de hälsoekonomiska analyserna ska baseras på det icke bevisade antagandet att asenapin är mindre effektivt än

olanzapin är att ställa orimligt höga krav. Man borde istället utnyttja tillgängliga data från jämförelsen mellan Sycrest och olanzapin för att bilda sig en allmän uppfattning om användbarheten av Sycrest, och därefter fråga sig om detta medel kan förväntas tillföra något till den totala arsenalen av medel mot mani, istället för att lägga stor vikt vid jämförelsen med just olanzapin. Sycrests effekt ska i jämförelse med olanzapin – vid tillämpning av lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. – i vart fall anses vara likvärdig.

TLV har i sitt beslut angett att asenapin jämfört med olanzapin ger en något högre risk för extrapyramidala biverkningar – såsom parkinsonism m.m. – vid terapeutisk dos. I de studier för den indikation som är ifråga i målet förelåg dock inte någon sådan högre risk. Vidare kan den måttliga viktuppgång som Sycrest visats framkalla till del förklaras av att matvarorna hos patienter vars maniska symptom dämpas med effektiv behandling kan förväntas normaliseras. Att den aktuella viktökningen till del kan vara uttryck för denna mekanism och därmed inte bör ses som oönskad, vinner stöd i det faktum att den främst sågs hos normalviktiga, dvs. inte hos patienter med benägenhet för övervikt.

TLV:s beslut tar som ovan angivits inte hänsyn till att asenapin till skillnad från risperidon är sederande (rogivande). Även om denna effekt inte är unik i förhållande till antipsykotiska läkemedel generellt, bör det vara ostridigt att effekten är unik i förhållande till risperidon. TLV borde inom ramen för en saklig prövning ha lyft fram den omständigheten. Jämfört med risperidon bör även beaktas att Sycrest inte är associerat med ökade blodnivåer av hormonet prolaktin.

Alla läkemedel med effekt vid bipolär sjukdom typ 1 saknar klarlagd verkningsmekanism. Det som görs är antaganden om hur de inhiberar/hämmar

vissa receptorer som påverkar produktionen av och därmed balansen mellan serotonin och dopamin i hjärnan. Man kan dock med säkerhet säga att verkningsmekanismerna inte är desamma jämfört med den övriga behandlingsarsenalen – dvs. den hämmar inte samma receptorer – eftersom bi-verkningsprofilen inte är densamma. TLV:s uttalande i sitt beslut att asenapin inte representerar ”en helt ny verkningsmekanism” stämmer därför inte. Asenapin har till vissa delar en unik verkningsmekanism och utgör ett sådant tillskott som den kliniska expertisen eftersöker.

Begränsning av subventionen

Både Landstingens läkemedelsförmånsgrupp och TLV:s vetenskapliga råd har identifierat klara patientgrupper som en begränsning av subventionen skulle kunna avse. Bolagets begränsningsyrkanden är således väl underbyggda. Det är dock inte möjligt – varken av vetenskapliga eller ekonomiska skäl – att arbeta fram nya hälsoekonomiska modeller som ger en rättvisande bild av den fördel som ett visst medel mot mani kan ha för en subgrupp av patienter. Det finns heller inte något stöd för att kräva sådana.

Sammanfattning

Sycrest är billigare än flera relevanta jämförelsealternativ och enligt all utredning i ärendet tillför substansen därtill ett välbehövligt tillskott till behandlingsarsenalen. De krav TLV uppställt på utredningen i ärendet går utöver rimliga legala beviskrav och är närmast omöjliga att uppfylla i det konkreta fallet. TLV:s inställning synes också till stor del bero på felaktiga uppfattningar och omotiverat ifrågasättande av mindre relevanta omständigheter. Den faktiska utredning som har presterats ger stöd åt ansökan och vinner dessutom stöd från bl.a. TLV:s eget vetenskapliga råd och från

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp. Sycrest ska därför tillåtas ingå i läkemedelsförmånerna.

TLV bestrider bifall till H. Lundbeck AB:s talan och uppger bl.a. följande.

Handläggningen

Den kommunikation som föregår ett beslut saknar självständig betydelse. TLV:s handläggning har skett i enlighet med gällande lagstiftning. Vad som beslutats och vilka bedömningar myndigheten står bakom framgår av det slutliga beslutet och inte av något annat. Det vetenskapliga rådets yttranden har varit en del av beslutsunderlaget.

TLV ställer inte andra beviskrav på det aktuella behandlingsområdet än på andra. Att ett underlag kan vara svårt att ta fram kan inte ses som ett skäl för TLV att acceptera grundläggande felaktigheter i detsamma. Bolaget skulle i sin hälsoekonomiska modell ha tagit hänsyn till att det inte är visat att Sycrest har lika bra effekt som olanzapin. För att göra en kostnadsjämförelse så som bolaget gjort i sin ansökan, måste effekten av läkemedlen vara jämförbar, vilken den nu inte är.

Myndigheten har under utredningens gång beaktat huruvida en begränsning i subventionen skulle kunna vara möjlig, men har inte funnit skäl för en sådan begränsning.

Det mest relevanta jämförelsealternativet

TLV har som praxis att jämföra med det mest relevanta jämförelsealternativet, inte med alla läkemedel som finns tillgängliga på den svenska marknaden. Behovet av en sortimentsbredd och Sycrests eventuella förmåga att

möta detta behov är det upp till H. Lundbeck AB att visa. Det finns i dagsläget fyra atypiska antipsykotiska preparat med indikation för behandling av måttlig till svår manisk episod. Utöver dessa finns fyra antipsykotiska preparat med besläktade indikationer; t.ex. maniska episoder av moderat svårighetsgrad, maniska fasen av manisk depressiv sjukdom och maniska psykosor. Det finns med andra ord redan mellan 4-9 läkemedel att välja på beroende på exakt indikation och biverkningsprofil. Jämfört med vissa andra sjukdomsområden är detta en ganska stor sortimentsbredd. Detta har TLV inkluderat i sin utredning och vägt in i beslutet.

Kostnadseffektivitet

TLV har aldrig ifrågasatt att Sycrest har en bättre metabol biverkningsprofil än olanzapin, men Sycrest saknar inte metabola biverkningar. Till exempel har även Sycrest visat på viktuppgång, främst hos normalviktiga. Enligt EMA (European Medicines Agency) hade Sycrest även avsevärt fler allvarliga biverkningar av psykisk karaktär. Detta har av EMA tolkats som att symtomen från grundsjukdomen slår igenom och att Sycrest därmed har en något sämre effekt än olanzapin. EMA drar i sitt utredningsprotokoll slutsatsen att effekten av Sycrest inte kan sägas vara lika god som olanzapin; något som H. Lundbeck AB också själva uttrycker i sin ursprungliga ansökan. Eftersom det vad TLV känner till inte har tillkommit några ytterligare studier som jämför Sycrest med olanzapin, framstår det som ogrundat av H. Lundbeck AB att nu hävda att Sycrest skulle ha visats ha lika god effekt som olanzapin. Hänsyn borde som ovan angivits ha tagits till denna skillnad i en hälsoekonomisk modell. Det underlag som H. Lundbeck AB har lämnat in tar dock inte hänsyn till alla relevanta skillnader mellan olanzapin och Sycrest. I underlaget är Sycrests effekt i förhållande till olanzapin överskattad (Sycrest antas ha samma effekt som olanzapin) samtidigt som andra skillnader gällande biverkningar än i metabola effekter och

viktuppgång inte inkluderats. Dessutom kommer de uppgifter som H. Lundbeck AB använt sig av vad gäller behandling av asenapin jämfört med generiskt risperidon från en studie med tveksam design. De doser av läkemedlen som gavs kan inte anses vara ekvivalenta. Risperidon ges i en relativt hög dos och Sycrest i en relativt låg dos. Det är därför svårt att utifrån enbart denna studie säga att Sycrest skulle ha några fördelar över risperidon vad gäller viktuppgång och metabola biverkningar.

Enligt produktresumén är viktökning en vanlig biverkan för risperidon (mellan 1 av 100 till 1 av 10 personer som drabbas). Det är samma incidens som anges i Sycrests produktresumétext. Även EMA fastslår att Sycrest kan leda till betydande viktuppgång främst hos normalviktiga. Att patienter går upp i vikt p.g.a. Sycrest ska ses som något önskvärt eller normalt och som en del av tillfrisknandet, medan de som gör det p.g.a. risperidon gör det som en biverkan av läkemedlet ter sig osannolikt. TLV har dock aldrig påstått att det inte skulle finnas biverkningsfördelar med asenapin, utan betonat att möjliga sådana fördelar inte värderats i förhållande till den högre kostnaden och den sämre effekten. Det är H. Lundbeck AB själva som i sina hälsoekonomiska jämförelser valt att enbart inkludera metabola biverkningar. Det är också det marknadsförande bolaget som ska visa att läkemedlet uppfyller kriterierna för att ingå i högkostnadsskyddet. En jämförelse som inkluderar alla fördelar, t.ex. sedering, och nackdelar för Sycrest jämfört med de relevanta jämförelsealternativen skulle ha varit ett mer relevant beslutsunderlag.

Sammanfattningsvis kan Sycrest inte anses vara bättre än vare sig risperidon eller olanzapin. Vad gäller olanzapin är Sycrests effekt däremot att anse som sämre. Skillnaden i biverkningsprofil mellan Sycrest och risperidon och olanzapin väger inte upp den högre kostnaden för Sycrest. Sycrest är därmed inte kostnadseffektiv i jämförelse med risperidon och olanzapin

Liksom andra atypiska antipsykotiska läkemedel så antas effekten av Sycrest utgöras av en kombination av att framförallt dopamin- och serotoninreceptorer hämmas. Det är detta TLV avser med lika verkningsmekanism. Att olika substanser sedan kan ha olika egenskaper (att de binder olika mycket till de olika receptorerna) som gör att både effekt och biverkningsprofil kan variera för läkemedel inom en och samma läkemedelsgrupp har TLV aldrig ifrågasatt.

Begränsning av subventionen

Att Sycrest skulle ha effekt där andra läkemedel inte haft det finns det inga belägg för, så en möjlig begränsning måste luta mot biverkningar. För att Sycrest skulle ha en nisch är det bara situationer där biverkningsprofilen talar för en mindre risk med Sycrest, dvs. just viktökning/metabol biverkan av olanzapin och besvärande prolaktinstegring med risperidon. En sådan tredjehandsbegränsning är krånglig och icke-robust i klinisk vardag. TLV har dock under utredningens gång beaktat eventuella möjligheter till en begränsning av subventionen men har inte kunnat identifiera någon tydlig definierad patientgrupp för vilken Sycrest kan anses vara kostnadseffektiv. De ekonomiska jämförelser som har gjorts av H. Lundbeck AB avser dessutom inte någon speciell grupp patienter och kan inte tolkas på annat sätt än att de avser en generell subvention. En begränsad subvention för Sycrest är sammantaget därför inte möjlig.

SKÄLEN FÖR AVGÖRANDET

Inledningsvis konstateras att det i målet inte har visats på sådana brister vad gäller handläggningen hos TLV att det finns grund för återförvisning. Förvaltningsrätten övergår i och med detta till prövningen av om TLV haft

fog för sitt beslut att avslå H. Lundbeck AB:s ansökan om att Sycrest ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

Ett beslut om subventionering ska baseras på tre principer; människovärdeprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen. Den sistnämnda principen har lagfäst i 15 § första punkten lagen om läkemedelsförmåner m.m. och innebär att kostnaderna för användningen av läkemedlet ska framstå som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Tätt sammanknuten med frågan om ett läkemedels kostnadseffektivitet är också frågan om dess marginalnytta. Kravet på marginalnytta innebär att det inte får finnas 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, 15 § andra punkten lagen om läkemedelsförmåner m.m. Men marginalnyttan kan även sägas höra ihop med kostnadseffektiviteten på så sätt att ju större marginalnytta en produkt har – dvs. ju bättre effekt och mindre skadeverkningar ett läkemedel har i jämförelse med andra sådana – desto högre kan priset vara och ändå bedömas som rimligt. På samma sätt ska dock ett läkemedel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte godkännas om priset är för högt (jfr Kammarrätten i Stockholms avgörande den 19 juli 2006 i mål nr 3888-05; Högsta förvaltningsdomstolen beslutade att inte bevilja prövningstillstånd).

För att kunna göra ovanstående bedömningar är det nödvändigt att jämföra med andra läkemedel. Förvaltningsrätten finner dock här – i anledning av vad TLV anfört i sitt beslut om att asenapin inte representerar en helt ny verkningsmekanism – anledning att notera att för det fall det saknas jämförbara behandlingsalternativ, t.ex. därför att det rör sig om ett nytt läkemedel som är avsett att behandla ett tillstånd som det tidigare inte har fun-

nits någon behandling för, bortfaller av naturliga skäl kriteriet avseende marginalnytta. Dock ska i en sådan situation en kostnadseffektivitetsbedömning ändå göras varvid kostnaden för uppnådda relevanta hälsovinster ska stå i rimlig relation till merkostnaden vid alternativet att inte ge någon behandling alls (jfr prop. 2001/02:63 s. 47). Sycrest är dock inte ett sådant nytt läkemedel som avses i detta uttalande och är heller inte avsett att behandla ett tillstånd som det inte finns någon behandling för. En jämförelse med andra läkemedel är därför nödvändig både vad avser marginalnytta och kostnadseffektivitet.

Det eller de mest relevanta jämförelsealternativen utgörs av de mest närliggande läkemedlen som har lägst pris; i detta fall de atypiska antipsykotiska läkemedlen generiskt risperidon och generiskt olanzapin. I viss mån måste dock i ett fall som detta en jämförelse även göras med andra läkemedel inom läkemedelsförmånerna eftersom det inom detta sjukdomsområde finns ett behov av en sortimentsbredd. Förvaltningsrätten finner emellertid lika med TLV att det inte är visat att asenapin tillför något ur ett effektmässigt perspektiv jämfört med övriga antipsykotikaläkemedel på marknaden; något som H. Lundbeck AB heller inte gör gällande. Däremot har asenapin en annan och i vissa delar bättre biverkningsprofil än övriga läkemedel. Så t.ex. framhålls läkemedlets biverkningar i fråga om viktökning, det ringa utbudet av icke vikthöjande återfallsförebyggande läkemedel och behovet av antipsykotiska läkemedel med sederande effekt av TLV:s eget vetenskapliga råd. Asenapin har dock såsom TLV funnit även nackdelar sett till dess biverkningar; bl.a. förekommer allvarliga biverkningar av psykisk karaktär samt biverkningar i fråga om viktuppgång hos tidigare icke överviktiga patienter.

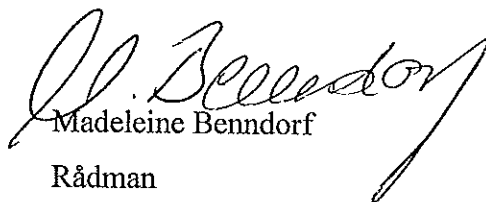
Det är H. Lundbeck AB som enligt 8 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. har att visa att asenapin uppfyller kraven både vad gäller marginalnytta och

kostnadseffektivitet. Utredningen i målet ger dock inte tillräckligt stöd för antagandet att kostnaderna för användandet av asenapin – med beaktande av läkemedlets avsedda effekt och biverkningar – är rimliga i jämförelse med generiskt risperidon och generiskt olanzapin. Priset för läkemedlet är med andra ord för högt i förhållande till den av bolaget visade marginalnyttan. Förvaltningsrätten har vid denna bedömning även beaktat behovet av sortimentsbredd inom området samt möjligheten att begränsa subventionen. H. Lundbeck AB har vad gäller den sistnämnda möjligheten inte visat att det finns skäl att göra avsteg från huvudregeln om en produktbaserad subventionering.

Sammanfattningsvis har H. Lundbeck AB inte visat att villkoren för subventionering är uppfyllda. Det saknas därför grund för att bifalla bolagets talan. Överklagandet ska således avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Detta avgörande kan överklagas. Information om hur man överklagar finns i bilaga 2 (DV 3109/1A)


Madeleine Benndorf
Rådman

Nämndemännen Anita Cronstedt, Bo Kahn och Anders Ödmark har också deltagit i avgörandet.

Håkan Jöngren har föredragit målet.