



**FÖRVALTNINGSRÄTTEN
I STOCKHOLM**

Avdelning 32

BESLUT
2017-11-02
Meddelat i Stockholm

Mål nr
15586-16

TLV
2017 -11- 07

Dnr.....

KLAGANDE

Ucb Pharma AB, 556071-1185

Ombud: Advokaterna Camilla Appelgren och Odd Swarting
Calissendorff Swarting Advokatbyrå KB
Hamngatan 11
111 47 Stockholm

MOTPART

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 22520
104 22 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut 2016-06-21, se bilaga 1

SAKEN

Läkemedelsförmåner

FÖRVALTNINGSRÄTTENS AVGÖRANDE

Förvaltningsrätten undanröjer Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslut och återförvisar målet till verket.

Dok.Id 908836

Postadress	Besöksadress	Telefon	Telefax	Expeditionstid
115 76 Stockholm	Tegeluddsvägen 1	08-561 680 00	08-561 680 01	måndag – fredag 08:00–16:30
		E-post: forvaltningsrattenistockholm@dom.se www.domstol.se/forvaltningsratt		



YRKANDEN M.M.

Ucb Pharma AB (bolaget) överklagar beslutet från Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) och yrkar att förvaltningsrätten ska besluta att läkemedlet Briviact, filmdragerad tablett och Briviact, oral lösning, ska ingå i läkemedelsförmånerna och subventioneras endast för patienter för vilka Levetiracetam inte är lämpligt.

Till stöd för sin talan anför bolaget i huvudsak följande. Det vidhålls i och för sig att förutsättningarna för full subvention i enlighet med bolagets ansökan är uppfyllda. Av klinisk praxis följer dock att Briviact endast kommer att användas i de fall Levetiracetam inte är lämpligt. Utifrån ett patientperspektiv kan det också vara till nytta för patienterna att Briviact snarast kommer dem till del. Yrkandet om subvention överensstämmer med vad TLV har godtagit.

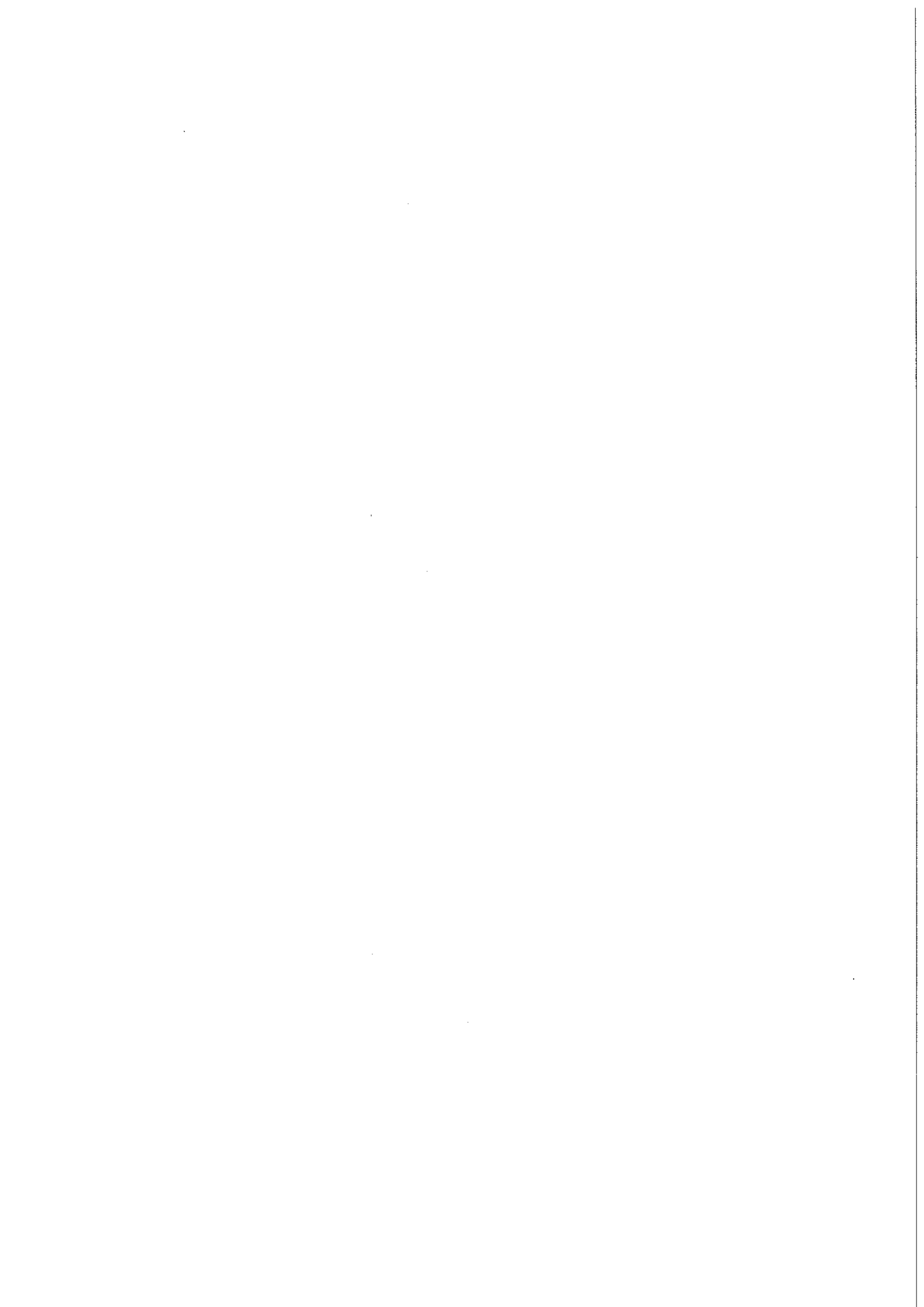
Det saknas grund för att återförvisa målet till TLV för förnyad prövning av frågan om subvention för Briviact. Bolaget har inte framfört några nya omständigheter som innebär att saken i målet har förändrats. Inte heller har tyngdpunkten i ärendets utredning förskjutits till domstolen. Kleinstudien (Klein et al 2015 [NO1358]) har återopats vid ett flertal tillfällen under verkets handläggning och utgör alltså inte nytt material i målet. Studien är en av tre registreringsstudier för Briviact som bifogades bolagets ansökan. Registreringsstudierna utgör en huvudsaklig grund för godkännandet om marknadsföringstillstånd och är en mycket väsentlig del av Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) beslutsunderlag inför marknadsföringsgodkännande. Registreringsstudierna är högst relevanta för TLV:s bedömning. Under handläggningen hos TLV har bolaget vid ett flertal tillfällen tillhandahållit verket data och material från Kleinstudien, samt upptagit Kleinstudien i referenslistan. Kleinstudien har även behandlats under telefonsamtal mellan bolaget och verket och har redovistats i samband med möte

med Nämnden för läkemedelsförmåner. Bolaget har hänvisat till den aktuella studien i det underlag som skickades till Nämnden för läkemedelsförmåner inför beslutsfattandet.

TLV yrkar i första hand att målet ska återförvisas till verket för förnyad prövning av frågan om subvention för läkemedlet Briviact. Om förvaltningsrätten ändå prövar målet i sak yrkar verket i andra hand att förvaltningsrätten ska besluta att Briviact ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention endast för patienter för vilka Levetiracetam inte är lämpligt.

TLV anför i huvudsak följande. Sedan beslutstillfället har det tillkommit nya omständigheter som är relevanta vid prövningen av om Briviact uppfyller kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (läkemedelsförmånslagen) för att beviljas subvention. Bolaget har i förvaltningsrätten lämnat in nytt material i form av nya studier, däribland studien av Klein (2015). Studien har visserligen omnämnts tidigare, men det är först i förvaltningsrätten som bolaget har gett in studien i dess helhet. Kleinstudien är relevant för bedömningen av om priset för Briviact kan anses vara rimligt i förhållande till den effekt läkemedlet ger för en avgränsad patientgrupp, det vill säga för patienter som tidigare behandlats med Levetiracetam men som avbrutit behandlingen till följd av utebliven effekt eller oacceptabla biverkningar. I och med detta har nya omständigheter tillförts målet. Det nya materialet är av komplicerad natur och verket är mest lämpat att pröva och bedöma materialets relevans. I enlighet med instansordningsprincipen bör målet återförvisas till verket, eftersom det inte är rimligt att utreda det nya kliniska materialet inom ramen för överklagandeprocessen.

TLV har bedömt att relevant jämförelsealternativ för Briviact är generiskt Levetiracetam, som till följd av ett betydligt lägre pris och avsaknad av stöd för effektskillnader är att betrakta som ett av de mest kostnadseffektiva be-

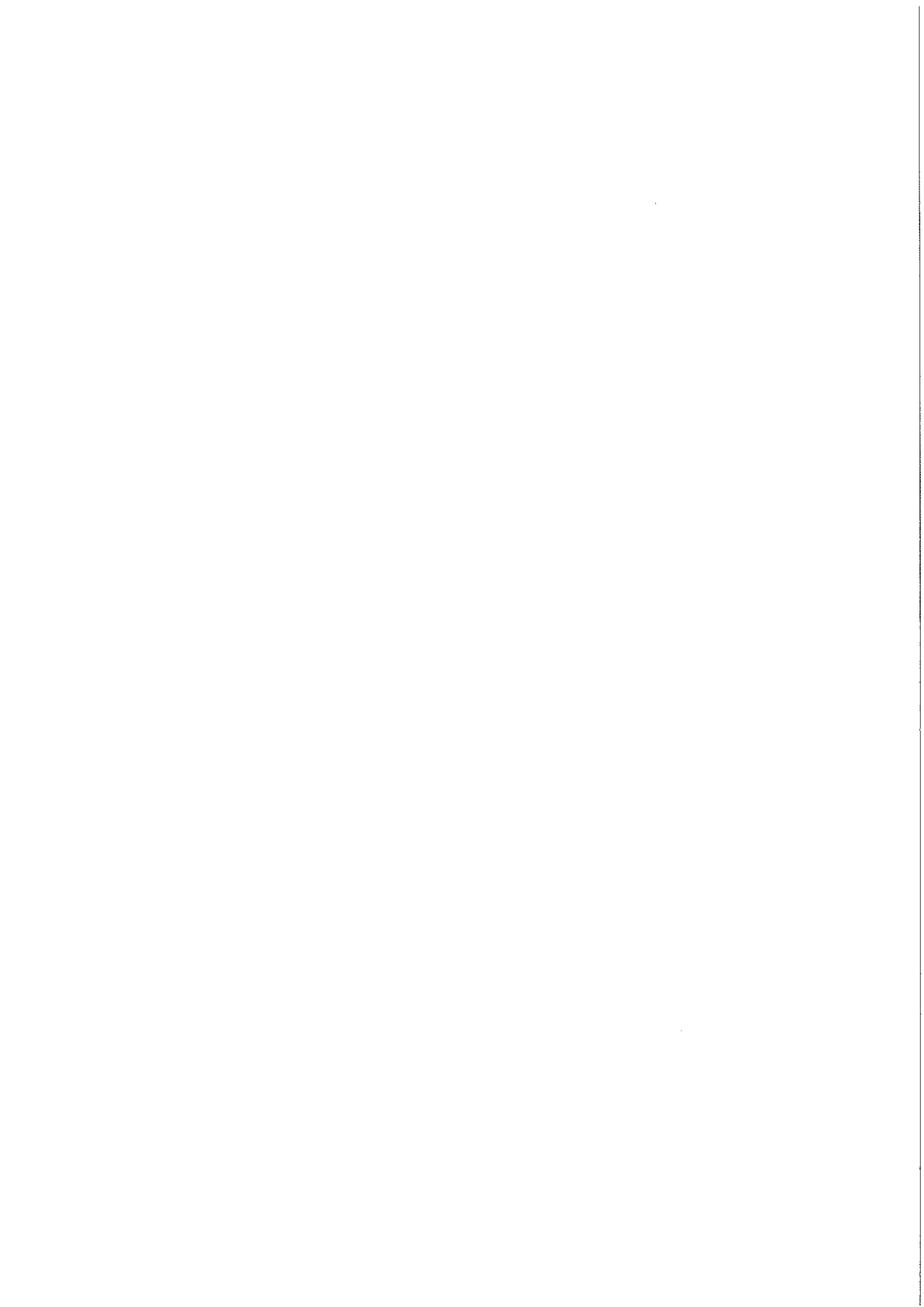


handlingsalternativen. Levetiracetam uppvisar dessutom stora likheter med Briviact, både kemiskt och farmakologiskt. I subgruppsanalyser i studien av Klein (2015) framstår det som att Briviact kan ha en anfallsförebyggande effekt även hos patienter som tidigare behandlats med Levetiracetam, särskilt om orsak till behandlingsavbrott var biverkningar. Denna studie skulle kunna användas som argument för en andrahandsbegränsning, det vill säga begränsad subvention för Briviact till patienter som avbrutit behandling med Levetiracetam på grund av utebliven effekt eller intolerans/biverkningar eller till patienter där Levetiracetam av andra skäl inte är lämpligt. Studien har inte i sin helhet tillhandahållits av bolaget eller analyserats i samband med verkets utredning, vilket innebär att en andrahandsbegränsning efter Levetiracetam inte har kunnat motiveras i samband med beslutet. Det nya materialet är inte konklusivt i strikt vetenskaplig mening, utan behöver utredas närmare hos verket.

Om det inte finns grund för att återförvisa målet till verket för ny prövning av frågan om subvention för Briviact, ska Briviact subventioneras endast för patienter för vilka Levetiracetam inte är lämpligt. Detta eftersom bolaget inte har kunnat visa att Briviact tillför marginalnytta mätt i förbättrad hälsa eller livskvalitet i förhållande till Levetiracetam hos patienter där Levetiracetam är ett tänkbart behandlingsalternativ. Bolaget har inte gjort sannolikt att kostnaden för Briviact är rimlig ur medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv för patienter där Levetiracetam är ett behandlingsalternativ, varför generell subvention inte ska beviljas.

SKÄLEN FÖR AVGÖRANDET

Frågan i målet är om läkemedlet Briviact ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med läkemedelsförmånslagen.



Med läkemedelsförmåner avses enligt 5 § läkemedelsförmånslagen ett skydd mot höga kostnader vid inköp av sådana förmånsberättigade varor som avses i bl.a. 15 § samma lag.

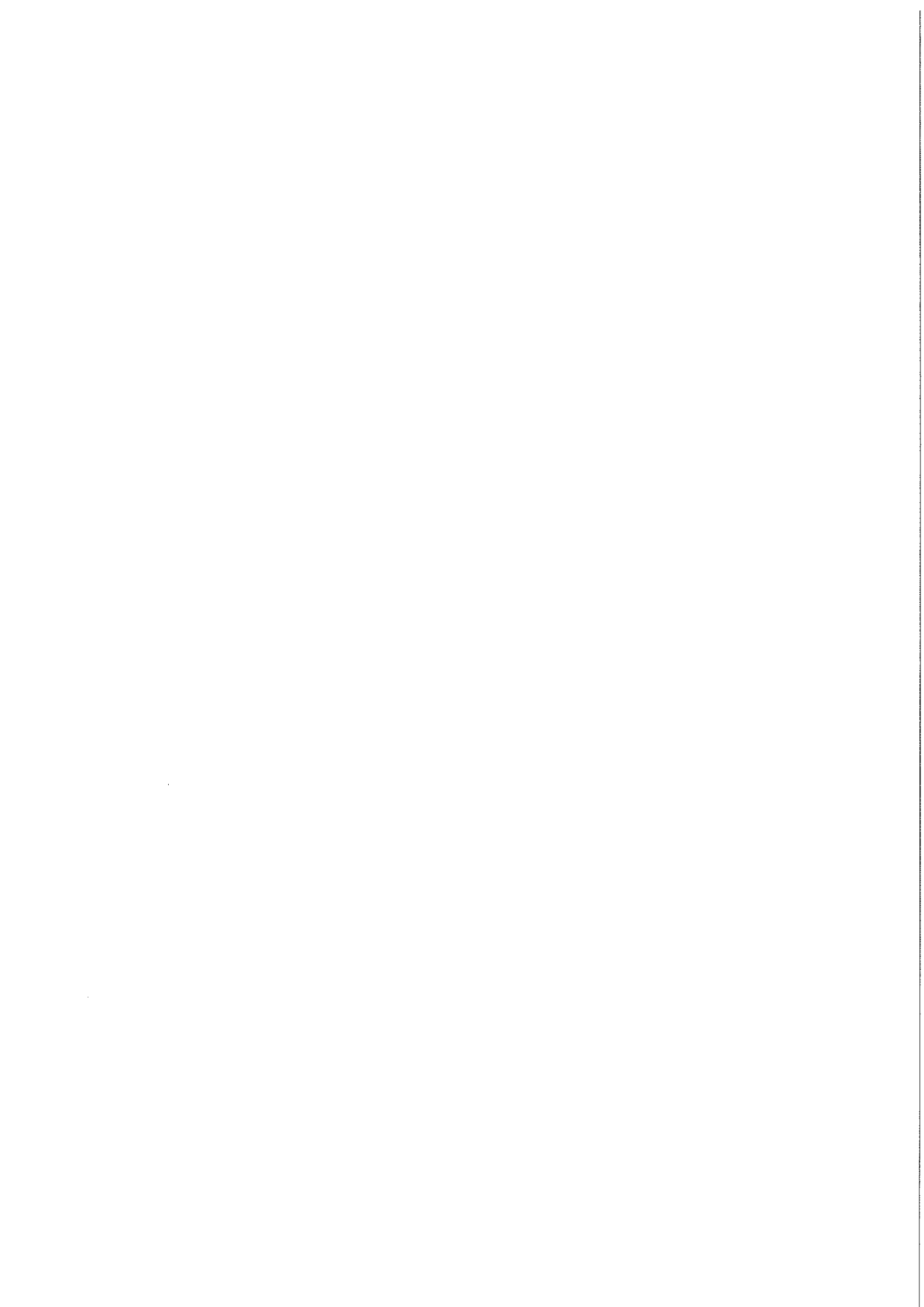
Enligt 15 § läkemedelsförmånslagen ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter (kostnadseffektivitetsprincipen). Vid bedömning av ett 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 ändamålsenliga (marginalnytta). Ett läkemedel är enligt 4 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Det är enligt 8 § läkemedelsförmånslagen sökanden som ska visa att villkoren enligt 15 § samma lag är uppfyllda.

Förvaltningsrättens bedömning

Förvaltningsrätten har i målet att ta ställning till om det på grund av utredningsskäl finns grund för att återförvisa målet till TLV för förnyad prövning av frågan om subvention av läkemedlet Briviact. Enligt TLV bör målet åter-



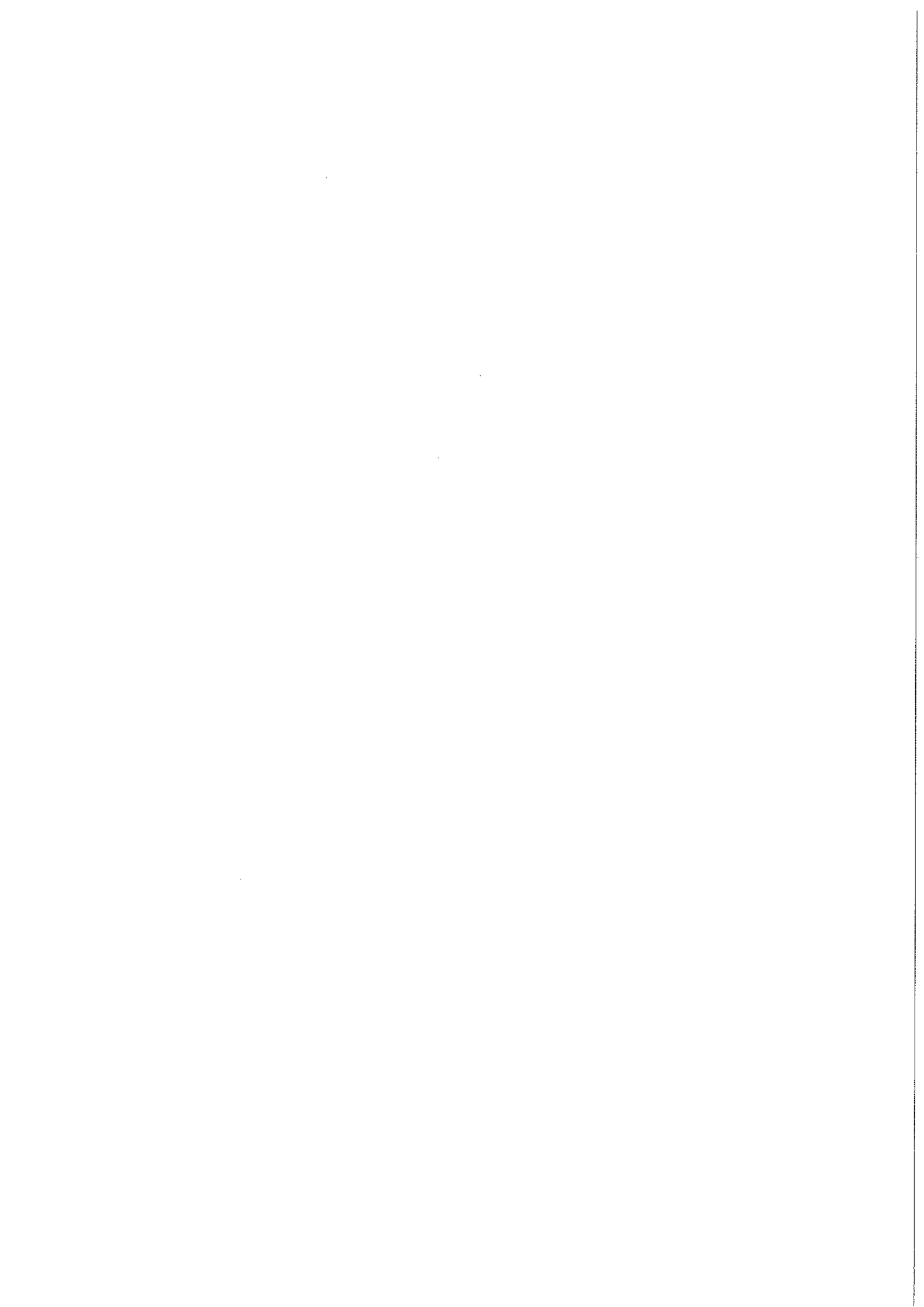
förvisas eftersom nytt relevant material i form av Kleinstudien har getts in i förvaltningsrätten. TLV bedömer att materialet är av komplicerad natur och att ytterligare utredning inom verket behövs för att bedöma frågan om subvention.

Bolaget motsätter sig återförvisning av målet utifrån att den aktuella Kleinstudien inte utgör något nytt material som innebär att saken i målet har förändrats. Bolaget framhåller vidare att studien tidigare har åberopats under handläggningen av ansökan hos TLV.


Förvaltningsrätten konstaterar att det enligt allmänna förvaltningsrättsliga principer kan finnas grund för återförvisning av utredningsskäl, om nya omständigheter tillkommer i målet som visserligen inte innebär att saken ändras, men där målet mot bakgrund av syftena med instansordningsprincipen ändå inte bör prövas. Avgörande för om de nya omständigheterna ska leda till en återförvisning är materialets karaktär och komplexitet (jfr von Essen, Förvaltningsprocesslagen m.m., kommentaren till 30 och 34 §§, upplaga 7, 2017).

Parterna är överens om att den aktuella studien är relevant i bedömningen av om Briviact ska subventioneras. Oaktat att studien har åberopats av bolaget under handläggningen hos TLV, har inte framkommit skäl att ifrågasätta TLV:s bedömning att ytterligare utredning behövs med anledning av studien, för att bedöma frågan om subvention av läkemedlet Brivact. Den ingivna studien är av komplicerad natur och en ny prövning av frågan om subvention bör därför ske i första beslutsinstans. Vad bolaget anför medför ingen annan bedömning.

Mot denna bakgrund ska det överklagade beslutet undanröjas och målet återförvisas till TLV för ny prövning av frågan om subvention av läkemedlet Briviact.



Förvaltningsrättens avgörande kan enligt 34 § andra stycket förvaltningsprocesslagen (1971:291) inte överklagas.



Erik Mellstrand

Rådman

Förvaltningsrättsfiskalen Catharina Nordler har föredragit målet.

TLVTANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET**BESLUT**

1 (5)

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

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

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



71/2016

ANSÖKAN

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

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

UTREDNING I ÄRENDET

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

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

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

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

71/2016

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

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

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

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

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

- 15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmåner och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
 2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverknningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdeprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen - att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt

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

71/2016

kostnadseffektivitetsprincipen -- att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

TLV gör följande bedömning

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

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

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

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

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

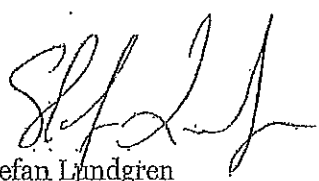
71/2016

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

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

Se nedan hur man överklagar.

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



Stefan Lundgren



Shima Momeni

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

