

Datum
2020-09-28**Vår beteckning**
1076/2020**SÖKANDE**GW Pharma (International) B.V.
Databankweg 26
3821AL Amersfoort
Nederländerna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Epidyolex, oral lösning, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

1076/2020

ANSÖKAN

GW Pharma (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Epidyolex	Oral lösning	100 mg/ml	100 ml	400959	11 535,05

I april 2020 beviljades Epidyolex tillfällig subvention enligt 16 a § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (dnr 1120/2020). Det innebär att Epidyolex endast subventioneras för patienter som vid beslutstillfället redan behandlades med Epidyolex eller med ett licensläkemedel som ersätts av Epidyolex. Ett beslut om tillfällig subvention gäller endast till dess ansökan enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. har prövats eller TLV beslutar annat.

UTREDNING I ÄRENDET

Lennox-Gastauts syndrom (LGS) och Dravets syndrom (DS), är kroniska och svårbehandlade epileptiska syndrom. DS debuterar ofta före ett års ålder och LGS i förskoleåldern.

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid LGS eller DS, i kombination med klobazam, hos patienter från två års ålder. Det är ett narkotikaklassat särläkemedel och innehåller den aktiva substansen cannabidiol, som utvinns från växten Cannabis Sativa (marijuana). Epidyolex är en oral lösning och behandling ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Den kliniska effekten av cannabidiol (Epidyolex) har studerats i flera dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade kliniska studier. Företaget har kommit in med fyra korttidsstudier, två fas III studier med patienter med DS (GWPCARE 1 och 2) och två fas III studier med patienter med LGS (GWPCARE 3 och 4). I underlaget ingår även en öppen förlängningsstudie GWPCARE5 som enligt företaget beräknas avslutas i oktober 2020. GWPCARE5 inkluderar patienter från GWPCARE1-4.

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet är ingen tilläggsbehandling till standardbehandling. Standardbehandling innefattar farmakologisk behandling, eventuellt i kombination med ketogen kost, vagusnervstimulering och/eller kirurgi.

Ansökt försäljningspris för Epidyolex är 11 812,00 kronor per 100 ml flaska med 10 000 mg cannabidiol. Underhållsdosen är 10 mg per kilo kroppsvikt per dag. Detta ger upphov till en årsbehandlingskostnad på cirka 80 000 till 235 000 kronor för DS och 79 000 till 264 000 kronor för LGS, beroende på vikt.

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser som jämför Epidyolex i kombination med klobazam i tillägg till standardbehandling, jämfört med inget tillägg till standardbehandling, för patienter med DS och LGS från två års ålder.

I företagets grundscenario för DS vinner patienter som behandlas med Epidyolex 0,5 kvalitetsjusterat levnadsår, QALYs, och dess anhöriga vinner 0,66 QALYs jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 251 000 kronor.

1076/2020

I företagets grundscenario för LGS vinner patienter som behandlas med Epidyolex 1,00 QALY, och dess anhöriga vinner 1,63 QALYs jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 155 000 kronor.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för både Dravets syndrom (DS) och Lennox-Gastauts syndrom (LGS) som mycket hög. En stor andel av dessa patienter behöver tillsyn dygnet runt och oförutsägbarheten kring när anfallen kommer är en ständig källa till stress och oro. Båda syndromen är dessutom förknippade med mentala och fysiska handikapp och patienterna har ett stort och ofta livslångt vårdbehov. Samsjuklighet är vanligt och patienterna har en kraftigt förkortad livslängd.

TLV bedömer i enlighet med företaget att det relevanta jämförelsealternativet är ingen tilläggsbehandling till standardbehandling.

TLV bedömer att cannabidiol har en statistiskt säkerställd behandlingseffekt när den ges i kombination med klobazam och att effekten är kliniskt relevant. Cannabidiol har en annorlunda verkningsmekanism än övriga tillgängliga antiepileptiska läkemedel och TLV bedömer att det kan utgöra en fördel för vissa patienter. I de randomiserade kliniska studierna var medianreduktionen i anfallsfrekvens cirka 57 procent i behandlingsarmarna

och cirka 27 procent i placeboarmarna, hos patienter som samtidigt behandlas med klobazam.

Den långsiktiga behandlingseffekten av cannabidiol är osäker. Det finns höga osäkerheter med extrapolering av effekten då den baseras på data från 27 månader. Patienterna i förlängningsstudien GWPCARE5 behandlades med en genomsnittlig dos drygt två gånger så hög som den rekommenderade underhållsdosen om 10 mg/kg/dag. Därmed är det osäkert hur representativ förlängningsstudien är för patienter som behandlas med 10 mg/kg/dag. TLV bedömer liksom företaget att en grupp patienter inte kommer uppnå önskad effekt och därmed avslutar behandlingen med Epidyolex. Behandlingen kan även komma att avbrytas på grund av biverkningar, exempelvis somnolens/sedering och förhöjda leverenzymnivåer.

Anhörigas påverkan på livskvaliteten är den enskilt mest drivande parametern av resultatet i företagens hälsoekonomiska analyser av både DS och LGS. Liksom i tidigare utredningar (exempelvis dnr 1392/2018 och 1850/2018) har TLV valt att exkludera anhörigas livskvalitet i sitt grundscenari, men redovisar hur det påverkar resultatet i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att livskvalitetsvikter för patienter med DS och LGS är förknippade med mycket höga osäkerheter. Nyttan med behandling med Epidyolex påverkar i första hand livskvaliteten och inte överlevnaden. Det saknas livskvalitetsdata från kliniska studier på området och livskvalitetsvikter är skattade med olika metoder i injekt-studier. TLV bedömer att VAS-studien som initialt ingick i företagens grundscenari är lämplig att utgå ifrån i TLV:s grundscenari. Detta för att resultatet i studien ligger mest i linje med livskvalitetsvikter estimerade i andra studier för patienter med DS och LGS.

TLV bedömer att kostnader förknippade med behandling av Epidyolex är underskattade. Det råder höga osäkerheter kring doseringen av Epidyolex om 10 mg per kilo kroppsvikt och dag. Läkemedelskostnaderna har stor betydelse för resultatet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att det finns en risk att kostnaderna underskattas om en dosering om 10 mg per kilo per dag används i den hälsoekonomiska analysen. Vidare bedöms det bättre lämpat att använda medelvikt än medianvikt för att beräkna doseringen i den hälsoekonomiska analysen då det annars finns risk att doseringen underskattas, och därmed också kostnaderna. Kostnaderna för personlig assistans råder det även osäkerheter kring då det saknas evidens som visar på ett minskat behov av assistans vid färre anfall.

TLV presenterar två nya grundscenarier, ett för varje syndrom. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,36 miljoner kronor för patienter med DS och 1,43 miljoner kronor för patienter med LGS. Den betydligt högre kostnaden per vunnet QALY i TLV:s analyser beror på justerade antagande angående dosering, vikt, studie för att skatta livskvalitetsvikter, exklusion av anhörigas påverkan på livskvalitet samt kostnader för personlig assistent.

Kostnaden per vunnet QALY överstiger den kostnad som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Antaganden om patienternas livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen får stor påverkan på resultatet för LGS patienter. Injekt-studier har använts för att skatta livskvalitetsvikter och QALY-vinsten nästan fördubblas för LGS patienter då företaget har använt TTO-metodiken istället för en VAS-skala. Det finns en stor osäkerhet gällande hur effekten kommer att se ut i den kliniska vardagen beträffande stoppregeln, som i den hälsoekonomiska analysen gör att patienter som inte reducerar sina anfall med minst 30 procent avbryter behandling med Epidyolex. Denna parameter påverkar i stor utsträckning

1076/2020

resultatet i TLV:s känslighetsanalyser. Vidare bedömer TLV att företaget överskattar QALY-vinsten för patienter som avbryter behandling med Epidyolex. TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i samtliga analyser.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Epidyolex inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. 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: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Överläkaren Inge Eriksson, Universitetslektorn Martin Henriksson, Docenten Gerd Lärfars samt Överläkaren Maria Strandberg. Föredragande har varit den medicinska utredaren Maria Eriksson och hälsoekonomen Emma Olin. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Levin deltagit. Skiljaktig mening av Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, se nedan.

Staffan Bengtsson

Maria Eriksson

SKILJAKTIG MENING

Jag anser att Epidyolex bör ingå i förmånen utifrån ett patientnyttoperspektiv. Både Lennox-Gastauts syndrom och Dravets syndrom är mycket svåra tillstånd och innebär omfattande konsekvenser, för den som har diagnosen, men även för omgivningen, föräldrar och syskon. Vid så svåra tillstånd är det viktigt att på alla sätt och vis underlätta och minska belastningen. Även om antalet epileptiska anfall inte kan elimineras har det ett stort värde att antalet minskar. Av humanitära skäl anser jag därför att det bör ingå i förmån trots en hög kostnad.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.