

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Epidyolex (cannabidiol)

Utvärderad indikation

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Epidyolex
Aktiv substans	Cannabidiol
ATC-kod	No3AX24
Beredningsform	Oral lösning
Företag	GW Pharmaceuticals (international) B.V.
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2023-05-07
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder.
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande behandling.
Antal patienter i Sverige	Prevalensen av TSC i Sverige är 5-6 per 100 000.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 967 miljoner kronor (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Epidyolex	100mg/ml	100 ml	10 002,00	10 248,29

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sonny Larsson (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3638/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ Avser försäljning de senaste 12 månaderna (till och med oktober 2022), ATC-kod No3 (antiepileptika)

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Tuberös skleros är en medfödd sjukdom som kännetecknas av tumörliknande förändringar i hjärnan och andra organ. Eftersom förändringar vanligen finns i flera organ benämns sjukdomen ofta tuberös skleroskomplexet (TSC).
- Det vanligaste neurologiska symtomet vid tuberös skleros är epilepsi. Det beräknas förekomma hos 75–90 procent av alla med sjukdomen.
- TLV bedömer att patientgruppen aktuell för behandling med Epidyolex har ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Anfallsfrekvensen vid TSC är hög och inskränker i stor utsträckning vardagen och sänker livskvaliteten för dem som drabbas. TSC-associerade krampanfall medför även en förhöjd risk att dö i förtid.
- Epidyolex är avsett att användas som en tilläggsbehandling av krampanfall och TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är inget tillägg till standardbehandling.
- Den randomiserade placebokontrollerad fas III-studien GWPCARE6 uppnådde det primära effektmåttet där en statistiskt signifikant större andel deltagare fick en minskning av TSC-associerade krampanfall efter behandling med cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag (48 procent) än efter behandling med placebo (27 procent). TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter då studiepopulationen och deras standardbehandling huvudsakligen överensstämmer med svenska patienter och deras behandling.
- Patienter som slutförde studien erbjöds möjligheten att fortsätta behandling med cannabidiol inom ramen för en öppen förlängningsstudie, GWPCARE6 OLE.
- Baserat på produktresumén, tidigare expertutlåtanden och företagets redovisning av dosering i klinisk praxis från Tyskland bedömer TLV att en genomsnittlig underhållsdos på 12 mg/kg/dag är rimlig att utgå ifrån.
- Baserat på den öppna förlängningsstudien är det rimligt att anta att behandlingseffekten för vissa patienter kvarstår i upp till fyra år eller längre men att extrapolering av effekten över ett livstidsperspektiv medför stora osäkerheter.
- TLV bedömer liksom företaget att en grupp patienter inte kommer uppnå önskad effekt och därmed avslutar behandlingen med cannabidiol. TLV anser dock att det är osäkert var gränsen för önskad effekt går och bedömer att det är troligt att även patienter som inte uppnår den av företaget angivna nedre gräns för behandlingseffekt om minst 30 procent kommer att fortsätta behandlingen.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där behandling med Epidyolex i kombination med standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Behandling med Epidyolex resulterar i en minskad anfallsfrekvens jämfört med standardbehandling. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår uppgår i företagets grundscenariot till cirka 146 000 kronor om anhörigas livskvalitet exkluderas och cirka 66 000 kronor om anhörigas livskvalitet inkluderas.
- TLV bedömer att företaget inte har inkommit med en modell där placeboeffekten modelleras på ett rimligt sätt. TLV anser att företagets modellering sannolikt leder till en överskattning av den relativa behandlingseffekten över tid.
- TLV har givit företaget tillfälle att inkomma med en kompletterande modell där placeboeffekten exkluderas efter den kliniska studiens slut, både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen. TLV anser att den kompletterande modellen företaget skickade in inte modellerar placeboeffekten som efterfrågats utan endast justerar den marginellt.

- TLV bedömer att det inte går att på ett säkert sätt justera placeboeffekten och ta fram egna analyser baserat på den modell företaget har inkommit med. Mot bakgrund av detta har TLV inte redovisat egna analyser, då dessa skulle vara förknippade med alltför höga osäkerheter.
- Eftersom det inte finns en klinisk relevant modellerad effekt som går att utvärdera bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för Epidyolex är rimlig.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda för att Epidyolex ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag	1
2.1	Krampanfall vid tuberös skleroskomplexet	1
2.2	Läkemedlet	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	9
3.1	Effektmått	10
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	12
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
5	Regler och praxis.....	13
5.1	Den etiska plattformen	13
5.2	Författningstext m.m.	13
6	Sammanvägning.....	14
7	Referenser.....	16
	Bilagor.....	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17

1 Bakgrund

Epidyolex beviljades i september 2019 marknadsgodkännande för behandling av krampsjukdomarna Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. TLV har utrett Epidyolex för behandling av Dravets syndrom (DS) och Lennox-Gastauts syndrom (LGS) vid två tillfällen, dels vid ansökan med dnr 1076/2020 som ledde till ett avslagsbeslut och dels vid ansökan med dnr 389/2021 som återtog av företaget.

I april 2021 godkändes Epidyolex som tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder. TLV har tidigare utrett Epidyolex för behandling av krampanfall vid TSC, dnr 3445/2021, men ansökan återtog av företaget.

Nuvarande subventionsansökan avser endast indikationen tilläggsbehandling av krampanfall vid TSC.

2 Medicinskt underlag

2.1 Krampanfall vid tuberös skleroskomplexet

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd [Soc 2022]

Tuberös skleros är en medfödd sjukdom som i de flesta fall beror på en nyuppkommen förändring (sjukdomsorsakande variant) i en av två specifika gener. Sjukdomen kännetecknas av tumörliknande förändringar i hjärnan och i flera andra organ, framför allt i njurar, hjärta, ögon, lungor och hud. Eftersom förändringar vanligen finns i flera organ benämns sjukdomen ofta tuberös skleroskomplexet (TSC).

Symtomen, svårighetsgraden och förloppet varierar mycket mellan olika personer med sjukdomen. En del personer kan ha knappt märkbara symtom, som diskreta hudförändringar. Andra har symtom från lungorna eller tumörer i hjärnan och njurarna som kan leda till allvarliga komplikationer. Förändringar i hjärnan kan ge upphov till epilepsi, intellektuell funktionsnedsättning, autism och adhd.

Den exakta förekomsten av tuberös skleros är inte känd. Ungefär 1 av 6 000 nyfödda beräknas ha tuberös skleros, vilket betyder att det i Sverige föds cirka 15–20 barn om året med sjukdomen. Troligtvis finns det personer med lindriga former av sjukdomen som inte har fått diagnosen fastställd.

Vid tuberös skleros leder vanligen förändringar i hjärnan till de svåraste funktionsnedsättningarna.

Epilepsi

Epilepsi är det vanligaste neurologiska symtomet vid tuberös skleros. Det beräknas förekomma hos 75–90 procent av alla med sjukdomen. Vid tuberös skleros kan i stort sett alla typer av epileptiska anfall förekomma. Epilepsi kan debutera när som helst under livet, men börjar vanligen i tidig barndom.

Många barn med tidig epilepsidebut utvecklar en svårbehandlad epilepsi med flera olika anfallstyper som myokloniska anfall (korta ryck), toniska anfall (spändhet) och atypiska absenser (frånvaroattacker). Hos vuxna är de vanligaste anfallstyperna generaliserade tonisk-kloniska anfall och fokala anfall med medvetandepåverkan.

Neuropsykiatriska symtom vid tuberös skleros (TAND)

TAND (*tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders*) är ett samlingsbegrepp som används för att beskriva neuropsykiatriska symtom hos personer med tuberös skleros. Det kan till exempel vara svårigheter med inlärning, beteende, psykisk ohälsa och andra aspekter av individens utveckling. En person med tuberös skleros har en individuell TAND-profil, som förändras genom livet och som behöver följas upp regelbundet.

Svårigheterna varierar avsevärt både beroende på graden av intellektuell funktionsnedsättning och graden av påverkan på till exempel språk och tal, motorik, koncentrationsförmåga, uppmärksamhet, synnedsättning och förekomst av epilepsi.

Psykiska symtom

Mer än hälften med sjukdomen har någon form av psykiska symtom, exempelvis oro och ångest, nedstämdhet, humörsvängningar och aggressivitet. Det är viktigt att uppmärksamma, utreda och behandla dessa symtom.

Det är också vanligt med sömnstörningar, till exempel insomningssvårigheter, många uppvaknanden och minskat sömnbehov. Sömnsvårigheterna är ibland en följd av epilepsin.

2.2 Läkemedlet

Epidyolex innehåller den aktiva substansen cannabidiol. Det utgörs av ett extrakt från växten *Cannabis sativa* och är därför ett narkotikaklassat läkemedel i Sverige trots att cannabidiol inte orsakar något narkotiskt rus. Det utgör ett säräkemedel inom EU på indikationen TSC sedan april 2021.

Epidyolex godkändes på indikationen tilläggsbehandling av krampanfall vid Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), i kombination med klobazam, hos patienter från 2 års ålder i september 2019 i en centraliserad procedur. Indikationen tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder godkändes i april 2021 i en centraliserad procedur.

2.2.1 Indikation

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), i kombination med klobazam, hos patienter från 2 års ålder.

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder.

Nuvarande ansökan gäller enbart indikationen krampanfall vid TSC.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen bakom cannabidiols kramphämmande effekter hos människa är okänd, men substansen påverkar omsättningen av kalcium i celler och aktiviteten av adenosin i centrala nervsystemet. Cannabidiol har en verkningsmekanism som skiljer sig från övriga tillgängliga läkemedel vilket kan utgöra en behandlingsfördel för vissa patienter.

2.2.3 Dosering/administrering

Enligt produktresumén ska behandling med Epidyolex startas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Rekommenderad startdos av cannabidiol är 2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) under en vecka. Efter en vecka ska dosen ökas till en dos om 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag) och den kliniska responsen och tolerabiliteten ska utvärderas. Baserat på den enskilda patientens kliniska respons och tolerabilitet kan varje dos ökas veckovis i steg om 2,5 mg/kg administrerat två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) upp till den högsta rekommenderade dosen på 12,5 mg/kg två gånger dagligen (25 mg/kg/dag).

Vid dosökningar överstigande 10 mg/kg/dag, upp till den högsta rekommenderade dosen på 25 mg/kg/dag, ska nyttan med behandlingen avvägas mot riskerna för den enskilda patienten och riktlinjerna för monitorering följas (se avsnitt 4.4).

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd [1]

Det finns ingen behandling som botar tuberös skleros. Insatserna inriktas istället på att behandla de olika symtomen, förebygga medicinska komplikationer och så långt som möjligt kompensera för de funktionsnedsättningar som sjukdomen leder till.

Epilepsi behandlas främst med läkemedel. Eftersom epilepsi vid tuberös skleros kan vara svårbehandlad behövs det vanligen täta kontroller och justeringar av medicineringen.

Vid infantila spasmer används i första hand läkemedlet vigabatrin och i andra hand steroidbehandling. För andra epilepsiformer vid tuberös skleros används olika läkemedel enligt samma principer som vid epilepsi av andra orsaker.

Om inte två krampförebyggande läkemedel i adekvata doser har gett effekt remitteras barnet till ett regionalt epilepsiteam för bedömning och utredning. Det kan bli aktuellt med epilepsikirurgi som kan ge goda resultat i de fall då man kan operera bort det område i hjärnan som orsakar de epileptiska anfällen (oftast en eller flera tuberösa skleroshårdar).

Om kirurgisk behandling inte är möjlig är dietbehandling med ketogen kost ett alternativ. Studier visar att ketogen diet kan ha positiv effekt på de epileptiska anfällen, bland annat genom att hämma mTOR-signalvägen.

Ett annat behandlingsalternativ vid terapieresistent epilepsi är vagusnervstimulering (VNS), då en pulsgenerator med elektrod opereras in under huden. En nackdel med VNS är att det kan försvåra magnetkameraundersökning av hjärna och njurar, som bör göras regelbundet på grund av tumörutvecklingen vid tuberös skleros.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet till cannabidiol är ingen tilläggsbehandling till standardbehandling. Företaget definierar standardbehandling som farmakologisk behandling, eventuellt i kombination med ketogen kost, vagusnervstimulering och/eller kirurgi. Standardbehandlingen i studierna motsvarar i stor utsträckning den behandling som är tillgänglig för svenska patienter med TSC-associerade krampanfall.

TLV:s diskussion

Sedan den förra ansökan på den aktuella indikationen (dnr 3445/2021) har Socialstyrelsens kunskapsstöd uppdaterats med informationen att mTOR-hämmaren everolimus är godkänd i Sverige för behandling av epilepsi vid TSC, och har visat sig ge en betydande minskning av

antalet anfall. Utifrån att mTOR-hämmare har en direkt påverkan på tumörbildningen vid TSC bedömer TLV att användningen av mTOR-hämmare inte primärt används för att påverka antalet krampanfall och därför inte utgör ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Epidyolex.

TLV:s bedömning: Epidyolex är avsett att användas som en tilläggsbehandling av krampanfall och TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är inget tillägg till standardbehandling definierad som farmakologisk behandling, eventuellt i kombination med ketogen kost, vagusnervstimulering och/eller kirurgi.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden bedöms på en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

TSC är en kronisk sjukdom och variationen i svårighetsgrad är stor. Majoriteten av patienterna aktuella för behandling med Epidyolex har en svårbehandlad epilepsi och har trots flera behandlingar inte blivit fria från epileptiska anfall. Flera av behandlingarna är dessutom förknippade med allvarliga biverkningar. Sjuttio procent av de med TSC får epilepsi redan under första levnadsåret, vilket är förknippat med utvecklingsstörningar och nedsatta kognitiva, adaptiva och sociala förmågor [1,2].

Anfallsfrekvensen vid TSC är i regel hög och inskränker i stor utsträckning vardagen och sänker livskvaliteten för de som drabbas. Många med svårbehandlad epilepsi behöver tillsyn dygnet runt och hjälp med vardagliga aktiviteter. Oförutsägbarheten kring när anfällen kommer är en ständig källa till stress och oro för patienterna och deras familjer. Runt hälften av de med epilepsi orsakad av TSC har en mental utvecklingsstörning och flertalet av de drabbade har ett stort vårdbehov även som vuxna. De epileptiska anfällen utgör bara en del av en komplex sjukdomsbild som förutom patienten även drabbar, föräldrar, syskon och andra anhöriga hårt.

Epileptiska anfall utgör en risk för skador, bestående men och plötslig död. Risken för plötslig oväntad död är högre för dem med farmakologiskt terapieresistent epilepsi jämfört med övriga befolkningen [3].

TLV:s diskussion

Patienter med epilepsi har en kronisk sjukdom som kan orsaka betydande olägenhet och leda till för tidig död. TLV har tidigare bedömt att svårighetsgraden är hög för de epilepsipatienter som är i behov av tilläggsbehandling (Briviact, dnr 3305/2017) och har en terapieresistent epilepsi (Ontozry, dnr 1105/2021).

TLV anser att epilepsiformen TSC-associerade krampanfall har en högre svårighetsgrad än andra former av terapieresistent epilepsi, orsakad av exempelvis stroke eller skalltrauma. Dels debuterar syndromen oftast i tidig ålder vilket medför att de som drabbas har en kraftigt sänkt livskvalitet under hela sin livstid. Deltagarna i företagets kliniska studie hade i genomsnitt två TSC-associerade krampanfall per dag. Dels medför syndromen en mer omfattande neuropsykiatrisk påverkan än andra former av epilepsi. Det faktum att TSC-associerade krampanfall oftast debuterar tidigt och är terapieresistent korrelerar med de kognitiva svårigheter patienterna uppvisar och medför att krampanfallen är en betydande orsak till samsjukligheten hos personer med TSC [2].

En retrospektiv studie genomfördes i Sverige mellan 2004 och 2014 med syfte att undersöka prevalens, samsjuklighet och dödlighet hos personer med TSC-associerade krampanfall. Studien identifierade totalt 551 patienter med diagnostiserad TSC och mediantiden för deltagande i studien var 8,82 år. Under studieperioden avled 30 (7,8 procent) av deltagarna och i 23 procent av fallen orsakades dödsfallet sannolikt av ett TSC-associerat krampanfall [2]. Resultat visar att TSC-associerade krampanfall medför en förhöjd risk att dö i förtid.

Bedömningen att patienter med TSC-associerade krampanfall har ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad stöddes i den förra ansökan av TLV:s kliniska expert som då framhöll att den aktuella patientgruppen har en förhöjd dödlighet och lever med en kronisk, progressiv sjukdom med en svår och oberäknelig epilepsi. TLV finner inte skäl att ompröva den tidigare svårighetsgradsbedömningen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att patientgruppen aktuell för behandling med Epidyolex har ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta på grund av att anfallsfrekvensen vid TSC är hög och i stor utsträckning inskränker vardagen och sänker livskvaliteten för dem som drabbas samt på grund av att TSC-associerade krampanfall även medför en förhöjd risk att dö i förtid.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företaget har genomfört en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad fas III studie, GWPCARE6, för att utvärdera effekt av cannabidiol som tilläggsbehandling till patientens standardbehandling vid TSC-associerade krampanfall. Patienter som slutförde studien erbjöds möjligheten att fortsätta behandling med cannabidiol inom ramen för en öppen förlängningsstudie, GWPCARE6 OLE, se tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
GWPCARE6 (Thiele et al, 2021)	Randomiserad, dubbelblindad studie med baslinjeobservation under 4 veckor, dostitrering under 4 veckor följt av underhållsbehandling 12 veckor	Placebo som tillägg till patientens standardbehandling	224 patienter mellan 1 och 65 år med diagnos på TSC och epilepsi som inte var kontrollerad med nuvarande antiepileptiska läkemedel.	Procentuell minskning av TSC-associerade krampanfall var 48,6% i gruppen cannabidiol 25 mg/kg/dag jämfört mot 26,5% i gruppen med placebo
GWPCARE6 OLE	Öppen förlängningsstudie	–	199 patienter som fullföljt GWPCARE6	Primärt säkerhet och tolerabilitet. Interimsanalyser vid 48 och 72 veckor har redovisats i ansökan.

Metod

GWPCARE6 var designad som en 16 veckor lång 1:1:1 randomiserad, dubbelblindad studie med tre parallella armar: som tillägg till deltagarnas ordinarie antikonvulsiva behandling användes placebo, cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag eller cannabidiol upp till 50 mg/kg/dag. Före randomisering observerades deltagarna avseende antal TSC-associerade krampanfall under fyra veckor för att etablera en jämförande baslinje. Ett exklusionskriterie var pågående peroral behandling med mTOR-hämmare.

Patienter som fullföljt GWPCARE6 erbjöds att delta i en öppen förlängningsstudie med fortsatt behandling med cannabidiol i dos upp till 50 mg/kg/dag.

Resultat

Det primära utfallsmåttet i GWPCARE6 utgjordes av förändringen i antal TSC-associerade krampanfall jämfört med antalet vid baslinjen. Som TSC-associerade krampanfall räknades fokala motoriska anfall utan medvetandepåverkan; fokala anfall med medvetandepåverkan; fokala anfall som utvecklas till bilaterala generaliserade konvulsiva anfall och generaliserade anfall (tonisk-kloniska, toniska, kloniska eller atoniska anfall). Dessa typer av anfall utgjorde

94 procent av anfallen hos patienterna vid baslinjen. Exkluderade anfall utgjordes av absenser, myokloniska anfall, fokala sensoriska anfall och infantila spasmer.

I gruppen med cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag (genomsnittlig mediandos 24 mg/kg/dag) minskade antalet krampanfall med 48,6 procent, i gruppen med cannabidiol upp till 50 mg/kg/dag (genomsnittlig mediandos 36 mg/kg/dag) minskade antalet krampanfall med 47,5 procent, och i placebogruppen minskade antalet anfall under studien med 26,5 procent.

Det sekundära effektmåttet om andel som uppnår minst 50 procentig reduktion i antal krampanfall var i studien 36 procent vid dosering upp till 25 mg/kg/dag, 40 procent vid dosering upp till 50 mg/kg/dag respektive 22 procent i gruppen som erhöll placebo.

Den öppna förlängningsstudien följde primärt säkerhet och tolerabilitet under upp till 4 år, men utvärderade även fortsatt effekt för initialt 199 patienter från GWPCARE6. Skillnader från den randomiserade delen inkluderade att alla titrerades till en dos om 25 mg/kg/dag initialt med möjlighet att justera såväl uppåt som nedåt utifrån kliniskt svar, och att behandling med mTOR-hämmare under studietiden var tillåten. Företaget har i ansökan redovisat interrim-sanalys från vecka 48 och 72. Resultaten visar att av de patienter som kvarstår på behandling vid vecka 48 och vecka 72 hade cirka 60 procent av patienterna vid båda tillfällena en minskning motsvarande minst 50 procent i antalet krampanfall. Vid vecka 48 kvarstod 78 procent av deltagarna och vid vecka 72 kvarstod 42 procent deltagarna i studien.

Biverkningar

Biverkningar var vanliga i den kliniska studien och rapporterades av 93 procent av deltagarna i gruppen med cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag, 100 procent i gruppen med cannabidiol upp till 50 mg/kg/dag, respektive av 95 procent av deltagarna som erhöll placebo.

De vanligaste biverkningarna var milda till medelsvåra och vanligast var diarré, aptitnedsättning och trötthet. Av allvarliga biverkningar var förhöjning av levertransaminaser vanligast. Inga dödsfall relaterade till cannabidiol inträffade under studien.

TLV:s diskussion

GWPCARE6 är en multicenter studie som utfördes i Europa, USA och Australien där baslinjekarakteristika hos studiepopulationen tidigare har bedömts huvudsakligen överensstämma med den svenska patientpopulationen. TLV finner inte anledning att ompröva denna bedömning i nuvarande ansökan.

Dosering av läkemedlet

Utifrån den kliniska studien finns flera osäkerheter kring underhållsdosen av cannabidiol vid TSC-associerade kramper. Eftersom ingen dos-responsstudie har genomförts och biverkningar är vanligare vid dosering om 50 mg/kg/dag utan klar effektfördel på minskning av antalet anfall baseras marknadsföringsgodkännandet på en rekommenderad maxdos om 25 mg/kg/dag. Den fastställda produktresumen för Epidyolex rekommenderar en titrering upp till 10 mg/kg/dag med påföljande utvärdering och individuell bedömning om ytterligare doshöjningar anses motiverat. Därmed har den regulatoriska myndigheten slagit fast att effekten uppmätt i de kliniska studierna kan förväntas uppnås vid dosen 10 mg/kg/dag.

Det finns ett tydligt samband mellan dos och biverkningsgrad, exempelvis förhöjda nivåer av serumtransaminaser. TLV anser att det talar för att en lägre dos bör eftersträvas, vilket även stöddes av TLV:s kliniska expert i den tidigare ansökan. Företaget anser att den förväntade genomsnittliga underhållsdosen är 12 mg/kg/dag. Företaget baserar uppskattningen bland annat på fallstudier och observationen att en minskning av anfallsfrekvens inträdde redan vid dosen 10 mg/kg/dag i de kliniska studierna, samt data från den öppna förlängningsstudien som inte visar någon statistisk skillnad i minskning av antalet krampanfall för de som använ-

der cannabidioldoser lägre än 15 mg/kg/dag och de som använder högre doser än så i interimsanalysen vid 48 veckor. Företaget har också inkommit med uppgifter om faktisk klinisk användning av Epidyolex vid TSC-associerade kramper från Tyskland där mediandosen i en kohort om 118 patienter är 12,21 mg/kg/dag (IQR 6,67) för barn och 7,77 mg/kg/dag (IQR 5,68) för vuxna.

Behandlingseffekt på längre sikt

Resultaten från den öppna förlängningsstudien GWPCARE6 visade att behandlingseffekten av cannabidiol kvarstod vid en interimsanalys genomförd i vecka 72.

Deltagarna i förlängningsstudien behandlades med en genomsnittlig dos drygt två gånger så hög som den förväntad underhållsdosen 12 mg/kg/dag. Därmed finns en osäkerhet i hur representativ förlängningsstudien är för patienter som behandlas med 12 mg/kg/dag. Andelen kvarstående patienter i studien vid vecka 72 är också endast 42 procent vilket skulle kunna förklaras av att patienter som får en god behandlingseffekt stannar i studien och patienter som inte uppnår en tillfredställande behandlingseffekt succesivt lämnar studien.

Cannabidiols eventuella effekt på anfallsrelaterad mortalitet och hjärnskada är långsiktiga parametrar som inte fångas av studierna. Speciellt krampanfallen är kopplade till plötslig övåntad epilepsirelaterad död, SUDEP och hjärnskador. Teoretiskt skulle färre krampanfall kunna leda till lägre mortalitet och en minskad risk för hjärnskador. Cannabidiol minskar anfallsfrekvensen hos patienter med TSC men samsjuklighet samt redan förvärvad mental utvecklingsstörning och kognitiva svårigheter kvarstår.

Uppföljning av behandlingseffekt

I företagets hälsoekonomiska analys tillämpas en stoppregel som innebär att patienter som inte når en förbättring om minst 30 procent vid någon av de fyra utvärderingar som förväntas ske under de två första åren (var sjätte månad), ska avbryta behandlingen. Företaget har också uppmärksammat TLV på att riktlinjer från Svensk Neuropediatrik Förening (SNPF) har uppdaterats med att en reduktion i antalet anfall om minst 30 procent bör anses vara kliniskt relevant. Dessa riktlinjer applicerar dock utvärderingen av effekten till redan efter 3 månaders behandling. Företagets ståndpunkt är att det inte omfattar en potentiellt upptitrering till effektiv dos och att stoppregeln bör appliceras först vid 6 månader efter insatt behandling.

Det finns flera svårigheter med att i praktiken genomföra en konsekvent uppföljning av behandlingseffekten. Anfallskalendrar där patient eller vårdare noterar antalet anfall över tid är ofta är förknippad med stora felkällor vilket gör resultatet osäkert. Den stoppregel som företaget antagit framgår inte av studieprotokollet och således inte heller i produktresumén. Därmed anser TLV att det är osäkert om patienter som inte uppnår en minst 30-procentig förbättring av symtom kommer att avsluta behandlingen.

TLV:s bedömning: Den randomiserade studien uppnådde det primära effektmåttet och en statistiskt signifikant större andel deltagare fick en minskning av TSC-associerade krampanfall efter behandling med cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag (48 procent) än efter behandling med placebo (27 procent). TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter då studiepopulationen och deras standardbehandling huvudsakligen överensstämmer med svenska patienter och deras behandling.

Baserat på produktresumén, tidigare expertutlåtanden och företagets redovisning av dosering i klinisk praxis från Tyskland bedömer TLV att en genomsnittlig underhållsdos på 12 mg/kg/dag är rimlig att utgå ifrån.

Baserat på den öppna förlängningsstudien är det rimligt att anta att behandlingseffekten för vissa patienter kvarstår i upp till fyra år eller längre men att extrapolering av effekten över ett livstidsperspektiv medför stora osäkerheter.

TLV bedömer liksom företaget att en grupp patienter kommer att avsluta behandlingen med cannabidiol till följd av att önskad effekt inte uppnåtts. TLV bedömer samtidigt att det är osäkert var gränsen för önskad effekt går och anser att företagens antagande om att patienter som inte uppnår en behandlingseffekt om minst 30 procent avslutar behandlingen är mycket osäker eftersom detta förfarande inte stöds utifrån den kliniska studien.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där tilläggsbehandling med Epidyolex jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Patientpopulationen består av vuxna och barn över två år som har blivit diagnostiserade med TSC-associerade krampanfall där behandling med två eller fler antiepileptika inte har gett tillräckligt stor minskning i anfallsfrekvens. I företagets hälsoekonomiska modell är tidhorisonten [-----] och varje cykel i modellen motsvarar [-----].

Företagets hälsoekonomiska modell är en Markovmodell som innefattar två behandlingsarmar, patienter som får Epidyolex som tilläggsbehandling och patienter som endast får standardbehandling. De två behandlingsarmarna består av hälsotillstånd baserade på patienters anfallsfrekvens [-----], dessa hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader gällande resursutnyttjande och livskvalitetsvikter. Vidare är dessa hälsotillstånd uppdelade i substadier på genomsnittlig anfallsfrekvens [-----] hos patienter. Fördelningen av patienter i olika substadier uppmättes inte i de kliniska studierna, utan bygger på tidigare modeller där Epidyolex utvärderades för andra indikationer.

Effekten av Epidyolex fångas genom att patienter befinner sig i stadier med lägre anfallsfrekvens jämfört med de patienter som endast får standardbehandling. Vidare är även fler patienter helt anfallsfria i behandlingsarmen än i jämförelsearmen. Detta medför att fler patienter i Epidyolexarmen befinner sig i ett hälsotillstånd förknippat med färre anfall vilket resulterar i minskade kostnader samt bättre livskvalitet genom modellen.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

I företagets analys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (ICER) till cirka 146 000 kronor om anhörigas livskvalitet exkluderas och cirka 66 000 kronor om anhörigas livskvalitet inkluderas.

3.1 Effektmått

Effektmåtten i företagets hälsoekonomiska analys är tagna från fas III-studien GWPCARE6.

3.1.1 Klinisk effekt

Det primära effektmått som driver den hälsoekonomiska modellen är minskning av TSC-associerade krampanfall. Patienter som behandlas med Epidyolex får en minskad anfallsfrekvens vilket medför att de har en högre livskvalitet samt att de utnyttjar färre vårdresurser. Eftersom det uppmättes en stor placeboeffekt i GWPCARE6-studien får även patienter som endast får standardbehandling en ökning i livskvalitet samt en minskning av vårdresursutnyttjande. Patienter som behandlades med Epidyolex hade en minskning i antalet anfall med 48,6 procent jämfört med 26,5 procent hos de patienter som fick placebo (se avsnitt 2.4.1). I företagets grundscenari har företaget modellerat en ihållande effekt i både behandlingsarmen och i jämförelsearmen under hela tidshorisonten.

TLV efterfrågade en ny hälsoekonomisk modell där placeboeffekten exkluderas efter den kliniska studiens slut, både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen. Företaget skickade in en kompletterande modell där placeboeffekten justeras efter vecka 16 (samt vecka 42). Vilket motsvarar den kliniska studiens slut. Denna justering av placeboeffekten varierar i storlek beroende på hälsorelaterat stadie.

I behandlingsarmen medför företagets justering att efter vecka 16 befinner sig fortfarande 95 procent av de som befann sig i det hälsostadiet med lägst anfallsfrekvens kvar i det anfallsstadiet genom hela tidshorisonten. Denna justering i hälsostadiet med lägst anfallsfrekvens motsvarar en minskning om 5 procentenheter. Den observerade placeboeffekten uppgick dock till cirka 50 procent i studien GWPCARE6 (se avsnitt 2.4.1).

Inom behandlingsarmen i det hälsostadie med högst anfallsfrekvens ökar fördelningen med cirka 70 procent efter justering för placeboeffekten, i det hälsostadie med medelhög anfallsfrekvens minskar fördelningen patienter med cirka 70 procent. Därmed sker förflyttningen av patienter i behandlingsarmen när placeboeffekten exkluderas nästan uteslutande mellan det hälsostadie men medelhögt antal anfall och högst antal anfall.

TLV:s diskussion

TLV anser att det finns mycket stora osäkerheter gällande hur företaget har modellerat effekten av Epidyolex. TLV anser att det inte är rimligt att placeboeffekten som observerats i båda behandlingsarmar håller i sig genom hela tidshorisonten (livstidshorisont).

En mycket stor andel patienter i modellen som behandlas med Epidyolex förflyttas fram till vecka 16 till ett hälsostadie som, när de väl befinner sig i det stadiet, knappt förväntas påverkas av en avtagande effekt efter vecka 16. Däremot i standardbehandlingsarmen förflyttas inte patienter i samma utsträckning till detta stadie fram till vecka 16, detta skapar en relativt större effektskillnad i modellen än den som observerats i de kliniska studierna. Genom att företaget inte modellerar bort den genomsnittliga placeboeffekten över alla hälsostadier antar företaget att denna effektskillnad håller i sig för patienter livet ut.

I studien mättes endast effekt och placeboeffekt baserat på antal anfall. Det kan enligt TLV inte uteslutas att en del av denna effektskillnad beror på företagets uppdelning av hälsostadier (en uppdelning som inte fanns i studien) och den höga placeboeffekten som uppmättes i studien. TLV anser därför att den i studien genomsnittligt uppmätta placeboeffekten bör tas bort över alla hälsostadier, vilket företaget inte har gjort.

TLV har givit företaget tillfälle att inkomma med en kompletterande modell där placeboeffekten exkluderas efter den kliniska studiens slut, både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen. TLV anser att den kompletterande modell företaget skickade in inte modellerar placeboeffekten som efterfrågats utan endast justerar den marginellt.

I och med att TLV anser att företagets kompletterande modell inte modellerar placeboeffekten på ett rimligt sätt samt att det inte är möjligt att manuellt ändra modelleringen av placeboeffekten på ett säkert sätt, anser TLV att det inte är rimligt att utgå från företagets hälsoekonomiska modell i den hälsoekonomiska utredningen. Baserat på detta kan TLV inte fastställa hur kostnaden av Epidyolex förhåller sig till nyttan. Detta medför att företaget inte har visat att kostnaden för Epidyolex är rimlig.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företaget inte har inkommit med en modell där placeboeffekten modelleras på ett rimligt sätt. TLV anser att företagets modellering sannolikt leder till en överskattning av den relativa behandlingsffekten över tid.

TLV bedömer att det inte går att på ett säkert sätt justera placeboeffekten och ta fram egna analyser baserat på den modell företaget har inkommit med. Mot bakgrund av detta kommer TLV inte att redovisa egna analyser, då dessa skulle vara förknippade med alltför höga osäkerheter.

Eftersom det inte finns en klinisk relevant modellerad effekt som går att utvärdera bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för Epidyolex är rimlig.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Sammanvägning

Tuberös skleros är en medfödd sjukdom som kännetecknas av tumörliknande förändringar i hjärnan och i flera andra organ, framför allt i njurar, hjärta, ögon, lungor och hud. Förändringar i hjärnan kan ge upphov till epilepsi, intellektuell funktionsnedsättning, autism och adhd.

Epilepsi är det vanligaste neurologiska symtomet vid tuberös skleros. Det beräknas förekomma hos 75–90 procent av alla med sjukdomen. Många barn med tidig epilepsidebut utvecklar en svårbehandlad epilepsi med otillräcklig effekt på krampanfall trots optimerad behandling på två eller flera anti epileptiska läkemedel.

TLV bedömer att patientgruppen aktuell för behandling med Epidyolex har ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Anfallsfrekvensen vid TSC är hög och inskränker i stor utsträckning vardagen och sänker livskvaliteten för dem som drabbas. TSC-associerade krampanfall medför även en förhöjd risk att dö i förtid.

TLV bedömer i enlighet med företaget att det relevanta jämförelsealternativet är inget tillägg till standardbehandling.

Företaget har genomfört en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III studie, GWPCARE6. Den uppnådde det primära effektmåttet och en statistiskt signifikant större andel deltagare fick en minskning av TSC-associerade krampanfall efter behandling med cannabidiol upp till 25 mg/kg/dag (48,6 procent) än efter behandling med placebo (26,5 procent).

De deltagare som fullföljde GWPCARE6 erbjöds möjligheten att delta i en öppen förlängningsstudie, GWPCARE6 OLE, från vilken företaget har skickat in resultat från interimanalyser från vecka 48 och vecka 72. Resultaten visar att inga tidigare okända biverkningar inrapporterats och att behandlingseffekten kvarstod för de patienter som fortfarande deltog i förlängningsstudien. Värt att notera är att efter 72 veckor var bara 42 procent av de ursprungliga antalet deltagare kvar i studien.

TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter då studiepopulationen och deras standardbehandling huvudsakligen överensstämmer med svenska patienter och deras behandling.

Företaget har angett att den förväntade genomsnittliga underhållsdosen av Epidyolex är 12 mg/kg/dag. Baserat på produktresumen, tidigare expertutlåtanden och företagets redovisning av dosering i klinisk praxis från Tyskland bedömer TLV att en genomsnittlig underhållsdos på 12 mg/kg/dag är rimlig att utgå ifrån.

Baserat på den öppna förlängningsstudien är det rimligt att anta att behandlingseffekten för vissa patienter kvarstår i upp till fyra år eller längre men att extrapolering av effekten över ett livstidsperspektiv medför stora osäkerheter.

TLV bedömer liksom företaget att en grupp patienter kommer att avsluta behandlingen med cannabidiol till följd av att önskad effekt inte har uppnåtts. TLV bedömer samtidigt att det är osäkert var gränsen för önskad effekt går och anser att företagets antagande om att patienter som inte uppnår en behandlingseffekt om minst 30 procent avslutar behandlingen är mycket osäker eftersom detta förfarande inte stöds utifrån den kliniska studien. Behandlingen kan även komma att avbrytas på grund av biverkningar, exempelvis trötthet och förhöjda leverenzymnivåer.

Företagets hälsoekonomiska underlag består utav en hälsoekonomisk modell där tilläggsbehandling med Epidyolex har jämförts med bästa understödande behandling. Företaget uppskattar att kostnaden per QALY uppgår till cirka 146 000 kronor.

TLV bedömer att företaget inte har inkommit med en modell där placeboeffekten modelleras på ett rimligt sätt. TLV anser att företagets modellering sannolikt leder till en överskattning av den relativa behandlingsffekten över tid.

TLV har givit företaget tillfälle att inkomma med en kompletterande modell där placeboeffekten exkluderas efter den kliniska studiens slut, både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen. TLV anser att den kompletterande modell företaget skickade in inte modellerar placeboeffekten som efterfrågats utan endast justerar den marginellt.

TLV bedömer att det inte går att på ett säkert sätt justera placeboeffekten och ta fram egna analyser baserat på den modell företaget har inkommit med. Mot bakgrund av detta har TLV inte redovisat egna analyser, då dessa skulle vara förknippade med alltför höga osäkerheter.

Eftersom det inte finns en klinisk relevant modellerad effekt som går att utvärdera bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för Epidyolex är rimlig.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda för att Epidyolex ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris.

7 Referenser

Socialstyrelsen (2022, åtkomst 2023-02-28) *Tuberös skleros*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/tuberos-skleros/>

KO. Welin, P. Carlqvist, A. Svensson, R. Althin, E. Eklund, O. Rask, "Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden – Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data," *Seizure*, vol. 53, pp. 4-9, Dec 2017

Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjen för vård vid epilepsi," 2019.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 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.