

SÖKANDE

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-02-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lynparza	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 448 (4 x 112) kapslar	412504	46760,00	46927,00

Villkor

Företaget ska komma in med ett uppdaterat hälsoekonomiskt underlag till TLV i samband med när finala överlevnadsdata från studie 19 skickas in till EMA 2017.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Lynparza	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 448 (4 x 112) kapslar	412504	46760,00

UTREDNING I ÄRENDET

Medicinskt underlag

Äggstockscancer

Äggstockscancer (ovarialcancer) definieras som en malign (elakartad) tumör utgående från vävnaderna i en äggstock. Majoriteten av äggstockscancer är epitelial cancer (tumör i det yttre cellagret av äggstockarna). I Sverige utgör äggstockscancer cirka tre procent av all kvinnlig cancer. Äggstockscancer har högst dödlighet bland gynekologiska maligna tumörer. Sannolikt beror detta på svårigheterna att upptäcka sjukdomen tidigt. Äggstockscancer upptäcks i regel i ett sent skede och majoriteten av fallen diagnosticeras när sjukdomen har utvecklats till ett stadium av hög svårighetsgrad inklusive metastaserad sjukdom.

Primär peritonealcancer (cancer i bukhinnan), har likartad vävnadstyp som viss typ av äggstockscancer. Det är troligt att vissa typer av äggstockscancer utgår från den yttersta delen av äggledaren. Primär peritonealcancer och äggledarcancer handläggs och behandlas på ett likartat sätt som äggstockscancer¹.

Äggstockscancer klassificeras från FIGO-stadium² I till IV. Avancerad äggstockscancer inkluderar stadierna III och IV, stadie III innebär att sjukdomen är lokalt avancerad och har spridit sig från äggstockarna uti bukhålan, och stadie IV innebär att metastaser spridits till andra organ som lever och lungor. De flesta diagnosticeras vid avancerade sjukdomsstadier. Vissa människor har ärvda genmutationer som t.ex. BRCA 1 eller 2³, vilket ökar risken för att få äggstockscancer. Cirka 10 till 15 procent av patienter med äggstockscancer har en BRCA-mutation. Femårsöverlevnad för de patienter som vid diagnostillfället har metastaser ligger under 30 procent.

Äggstockscancer kan även kategoriseras utifrån tidigare respons av initial platinabaserad kemoterapi. Platinakänslig innebär att sjukdomen svarar på initial platinabaserad terapi men återfall i sjukdomen sker efter minst sex månader. Fullständig platinakänslighet innebär att

¹ Nationellt vårdprogram Äggstockscancer. Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2012-06-13. Revision 2013-11-18 avseende kapitel 11, Stadiindelning, gällande fr.o.m. 2014-01-01.

² FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)-stadium är en kirurgisk stadiindelning (I-IV) som beskriver var tumörer är lokaliserade samt storlek på dessa.

³ När man har en ärftlig muterad form av generna BRCA1 (BRöstCAncergen1) och BRCA2 (BRöstCAncergen2) så är risken förhöjd för att drabbas av bröst- och äggstockscancer.

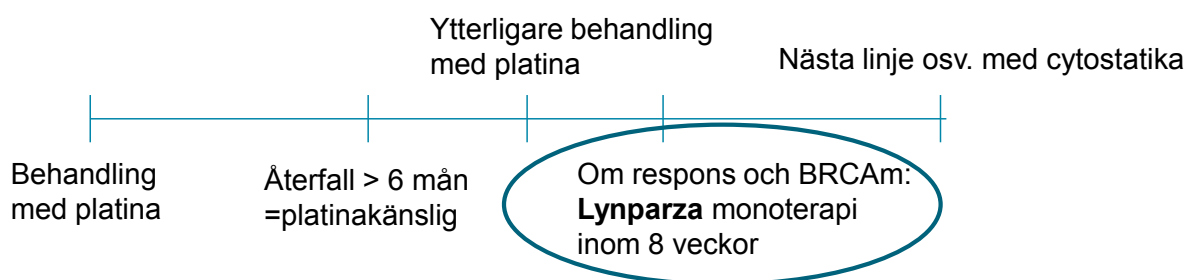
återfall sker efter minst 12 månader och partiell platinakänslighet innebär att återfall sker mellan 6 och 12 månader. Platinaresistent sjukdom innebär att återfall sker inom 6 månader efter initial platinabaserad kemoterapi och platinumrefraktär innebär att patienten inte svarat på initial platinabaserad kemoterapi. Trots att en stor andel patienter svarar på initial kemoterapi så återfaller mellan 55 och 75 procent av patienterna inom en tidsperiod på två år.

Läkemedlet

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Läkemedlet godkändes av EMA december 2014 och har status som sär-läkemedel. Lynparza kommer att vara den första kliniskt tillgängliga hämmaren av poly (ADP ribos) polymerasenzym (PARP).

Indikation

Lynparza är avsett för underhållsbehandling i monoterapi av vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande BRCA-muterad (nedärvd och/eller somatisk) höggradig, serös äggstocks-, äggledar-, eller primär peritoneal cancer som svarar fullständigt eller delvis på platinabaserad kemoterapi (se Figur 1).



Figur 1 Schematisk bild hur Lynparza kommer in i behandlingen enligt indikationen.

Verkningsmekanism

Olaparib är en hämmare av enzymerna "humant poly (ADP ribos) polymeras" (PARP-1, PARP-2, and PARP-3) vilka behövs för att effektivt reparera enkelsträngsbrott av DNA. I normala celler kan enkelsträngsbrott av DNA även repareras av en process som kallas homolog rekombinant reparation (HRR), vilken kräver att generna BRCA1 och BRCA2 är funktionella. I cancerceller utan funktionellt BRCA1 eller BRCA2 kan dock inte enkelsträngsbrott repareras via HRR vilket gör att cancercellerna blir sårbar för olaparib som hämmar PARP. Därmed är både HRR och PARP inaktiverade för reparation av enkelsträngsbrott.

Istället aktiveras en alternativ reparationsväg som är benägen att reparera på fel sätt vilket leder till instabilitet i cancercellerna. Efter ett antal celldelningar blir cancercellernas gener så instabila att det leder till att cancercellerna dör, eftersom cancerceller har fler DNA-skador än normala celler.

Dosering

Mutation i genen BRCA⁴ (antingen nedärvd i könsceller eller somatisk i tumörer) måste bekräftas innan behandling med Lynparza inleds.

Den rekommenderade dosen av Lynparza är 400 mg (åtta kapslar) peroralt två gånger dagligen (dvs. en daglig dos på 800 mg).

Patienterna ska påbörja behandling med Lynparza senast 8 veckor efter att de har avslutat sin sista dos av den platinabaserade behandlingen. Behandling med Lynparza rekommenderas fortsätta tills den underliggande sjukdomen progredierar (förvärras). Det finns inga data angående förnyad behandling med Lynparza efter recidiv.

Avbrott i behandlingen kan bli nödvändigt på grund av biverkningar. Rekommenderad dos vid efterföljande behandling är 200 mg två gånger dagligen. Om ytterligare dosreduktion behövs kan 100 mg två gånger dagligen användas.

Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av äggstockscancer från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

I de nationella riktlinjerna för utredning och behandling av äggstockscancer från Regionala cancercentrum i samverkan¹ framgår att primär behandling vid äggstockscancer är kirurgi. Makroskopisk radikalitet (borttagande av all tumör) är den faktor som är starkast associerad till patientens överlevnad.

Målsättningen vid primärkirurgi är först och främst att ställa diagnos, erhålla korrekt stadieindelning (FIGO) samt att avlägsna så mycket tumörvävnad som möjligt med hänsyn tagen till att undvika kirurgiska komplikationer och sjuklighet.

Rekommenderad läkemedelsbehandling vid primärbehandling av avancerad äggstockscancer
Förstahands kemoterapiregim består av karboplatin (AUC⁵ 5) och paklitaxel (175mg/m²) givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler.

Avastin (bevacuzimab) har godkänd indikation för att i kombination med karboplatin och paklitaxel användas som primärbehandling av vuxna patienter med avancerad (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium III B, III C och IV) epitelial äggstocks-, tubar (äggledar)- eller primär peritonealcancer.

⁴ BRCA (Breast cancer susceptibility gene)=bröstcancerogen

¹ Stora delar av texten i detta avsnitt är hämtad i sin helhet från "Nationellt vårdprogram Äggstockscancer". Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2012-06-13. Revision 2013-11-18 avseende kapitel 11, Stadieindelning, gällande fr.o.m. 2014-01-01.

⁵ AUC (Area Under the Curve) beskriver den verkliga exponeringen för ett läkemedel vid en given dos där koncentrationen av ett läkemedel i blodplasma är en funktion av tid. AUC beror av vilken dos som är given och hastigheten med vilket läkemedlet utsöndras ur kroppen. För att räkna ut vilken individuell dos (mg) av karboplatin som motsvarar AUC 5 kan Calverts formel användas: Totaldos karboplatin i mg = (GFR + 25) x AUC. GFR (Glomerular Filtration Rate) kan bestämmas individuellt och är ett begrepp som anger hur snabbt blodplasma filtreras i njurarna och påverkar läkemedlets utsöndring ur kroppen.

Rekommenderad läkemedelsbehandling vid återfall av avancerad äggstockscancer (den behandling som ansökan gäller)

Platinumfritt intervall är vägledande för terapival:

- Vid recidiv med platinumfritt intervall > 6 månader väljs i första hand behandling med karboplatin i kombination med paklitaxel eller pegylerat liposomalt doxyrubicin, alternativt gemcitabin
- Vid recidiv med platinumfritt intervall < 6 månader bör monoterapi med icke-platinum preparat i första hand användas. Deltagande i klinisk studie bör uppmuntras.
- Biverkningar och livskvalitet bör nogra vägas emot möjlighet till behandlingseffekt.

Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid *första* återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Jämförelsealternativ

Företaget anser att placebo ("vänta och se") är det relevanta jämförelsealternativet till Lynparza. TLV har frågat företaget om inte Avastin (bevacizumab) i kombination med kemoterapi skulle kunna vara ett relevant jämförelsealternativ eftersom patientpopulationerna åtminstone delvis kan vara överlappande så som indikationerna ser ut (dvs. vid första återfall av platinumkänslig sjukdom).

Företaget anser att den förväntade kliniska användningen är så olika mellan Lynparza och Avastin och att Avastin därmed inte kan betraktas som ett relevant jämförelsealternativ till Lynparza inom den indikation ansökan gäller. Sammanfattningsvis kan Avastin användas i andra linjens behandling för patienter med platina-känslig recidiverande äggstockscancer (om inte Avastin eller någon annan VEGF-hämmare använts tidigare), men i praktiken är det endast en liten andel som får Avastin i detta skede. Avastin ges framför allt som kombinationsbehandling med kemoterapi i första linjen och i underhållsfasen dessutom med behandlingslängder som i genomsnitt är kortare än vad som förväntas för Lynparza när det gäller underhållsbehandling. Företaget lyfter också att det är okänt hur effekten med Lynparza är vid första återfall av sjukdomen (som är Avastins indikation) då data i Lynparza-studien inte särredovisat för patienter som behandlas vid första återfall.

TLV:s anlitate expert i ärendet bedömer också att Lynparza kommer att användas på en annan patientgrupp än med Avastin.

TLV har även frågat företaget om inte någon kemoterapi används innan ytterligare återfall i sjukdomen sker.

Företaget lyfter att Lynparza är en underhållsbehandling som ges direkt efter respons på andra linjens platinabaserad behandling. Således är alternativet just i detta skede inte någon annan aktiv terapi¹. Patienterna kan inte behandlas med kemoterapier kontinuerligt på grund av bland annat resistensutveckling och biverkningar och om respons har uppnåtts efter andra linjens behandling förekommer det ett recidivfritt intervall där underhållsbehandling med

Lynparza skulle vara aktuellt som alternativ för BRCA-muterade patienter. Målet med underhållsbehandlingen är att förlänga tiden till sjukdomsprogression och även att förlänga tiden till ytterligare linjer med kemoterapi.

Fortsättning med ytterligare kemoterapi blir aktuellt först vid sjukdomsprogression efter en period av att ”vänta och se” (eller underhållsbehandling med Lynparza för BRCA-muterade patienter). Platinakänsliga patienter kommer i allmänhet att fortsätta att behandlas med ytterligare linjer med platinumbaserad terapi efter återfall, oftast karboplatin i kombination med paklitaxel. Patienterna kan också få pegylerat liposomalt doxorubicin eller gemcitabin. För patienter som utvecklar resistens mot platinumbaserad terapi blir det aktuellt med monoterapi med icke-platinumbaserad terapi. Vanliga behandlingsalternativ i detta skede är paklitaxel (veckovis behandling), pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), topotekan, gemcitabin, vinorelbin, oral cyklofosfamid och oral etoposid.

TLV:s anlitade expert anser också att ”vänta och se” är vad som reflekterar klinisk praxis.

Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Studie 19 (Ledermann et al, 2012 ⁶ ; Ledermann et al 2014 ⁷)	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad Fas II-studie	placebo	-136 olaparib (Lynparza) -129 placebo	PFS signifikant bättre än med placebo och störst effekt hos BRCA-muterade patienter

Metod

Effekt och säkerhet av olaparib i monoterapi som underhållsbehandling vid återfall i platinum-känslig högggradig serös äggstockscancer, inklusive äggledarcancer och primär peritoneal cancer, studerades i en Fas II, randomiserad och dubbelblind studie (studie 19). Patienter som inkluderades skulle ha behandlats med minst två platinainnehållande behandlingsregimer och vara i respons (komplett eller partiell), bekräftat antingen enligt RECIST⁸ och/eller CA-125 kriteria⁹ (en minst halvering av CA-125 nivåer från det senaste provet som konfirmeras 28 dagar senare).

Endast patienter med partiell platinakänslig sjukdom (platinafritt intervall mellan 6 till 12 månader) och patienter med fullständig platinakänslig sjukdom (platinafritt intervall över 12

⁶ Ledermann et al., Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2012 ;366:1382-1392.

¹ Nationellt vårdprogram Äggstockscancer. Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2012-06-13. Revision 2013-11-18 avseende kapitel 11, Stadiindelning, gällande fr.o.m. 2014-01-01.

⁷ Ledermann et al., Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 852–861.

⁸ RECIST= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors är publicerade regler som definierar när cancerpatienter under behandling förbättras ("respond"), förbli oförändrade ("stable") eller försämras ("progression")

⁹ CA-125 (Cancerassocierat Antigen 125). Vid ovarialcancer stiger oftast halterna i blodet, vilket kan användas som ett diagnostiskt hjälpmedel och markör på sjukdomsaktivitet.

månader) och som var i respons efter deras senaste avslutade platinabaserade kemoterapi inkluderades i studien.

Patienter fick inte tidigare ha behandlats med olaparib eller någon annan PARP hämmare. Patienter kunde tidigare ha behandlats med bevacuzimab (Avastin) förutom i den senaste behandlingen innan randomisering. Återbehandling med olaparib tilläts inte efter progression med olaparib.

Patienterna randomiserades 1:1 till antingen

- olaparib (400 mg) två gånger dagligen (n=136)
- placebo två gånger dagligen (n=129)

Nästan samtliga patienter hade en funktionsstatus enligt ECOG¹⁰ på 0 (81 procent i olaparib-gruppen och 74 procent i placebo-gruppen). Mindre än 3 procent av patienterna hade en funktionsstatus som var minst 2.

Patienterna randomiserades in i studien i median efter 40 dagar efter att de avslutat sin senaste platinabaserade kemoterapi. Patienterna hade tidigare i medeltal 3 tidigare kemoterapibehandlingar (mellan 2 till 11) och 2,6 tidigare platinainnehållande kemoterapier (mellan 2 till 8).

Patienter som fick placebo fick inte gå över (cross-over) till behandling med olaparib vid sjukdomsprogression. Inte heller återbehandling med olaparib tilläts efter progression.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på behandlande läkares bedömning enligt RECIST¹¹. Sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad (OS¹²), sjukdomskontroll (DCR¹³), hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL¹⁴) och sjukdomsrelaterade symtom. Även explorativa analyser av tid till första efterföljande behandling eller död (TFST¹⁵) och tid till andra efterföljande behandling eller död (TSST¹⁶) gjordes.

Resultat

Patienter som behandlades med olaparib kvarstod i behandling under en längre tid jämfört med placebo. Cirka 40 procent av patienterna i olaparib-armen fick behandling längre tid än 12 månader jämfört med 11 procent i placebo-armen.

Studien uppnådde det primära effektmåttet med en statistiskt signifikant förlängd PFS i hela patientpopulationen, 8,4 månader i median med olaparib jämfört med 4,8 månader med

¹⁰ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

¹¹ RECIST= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors är publicerade regler som definierar när cancerpatienter under behandling förbättras ("respond"), förbli oförändrade ("stable") eller försämras ("progression")

¹² OS=overall survival

¹³ DCR= Disease Control Rate definierat som komplett respons/partiell respons + stabil sjukdom

¹⁴ HRQoL= Health Related Quality of Life

¹⁵ TFST (Time to First Subsequent Therapy or death)= tid till första efterföljande behandling eller död

¹⁶ TSST (Time to Second Subsequent Therapy or death)=tid till andra efterföljande behandling eller död

placebo (HR=0,35; 95 % KI 0,25-0,49; p<0.00001). Förplanerade retrospektiva subgruppsanalyser av mutationstatus för BRCA identifierade att de som var positiva för BRCA1/2-mutation hade den största kliniska effekten av olaparib i monoterapi.

BRCA status var känt hos 96 procent av patienterna i olaparib-armen jämfört med 95 procent av patienterna i placebo-armen. Av dessa hade 56 procent (74 patienter) behandlade med olaparib och 50 procent (62 patienter) behandlade med placebo en BRCA-mutation (antingen mutation i arvsmassan eller somatisk i tumören). Av patienter med BRCA-mutation hade 87 procent mutation i sin egen arvsmassa. Således hade endast 13 procent en somatisk mutation i tumören.

Hos patienter med mutation i BRCA-genen var den progressionsfria överlevnaden (PFS) statistiskt signifikant längre i olaparib-armen (11,2 månader i median) jämfört med placebo-armen (4,3 månader i median) (HR=0,18; 95 % KI 0,10–0,31, p<0,0001), tabell 2.

Statistiskt signifikant förlängd PFS sågs med olaparib (7,4 månader i median) jämfört med placebo (5,5 månader i median) även hos de patienter som inte hade mutation i BRCA-genen (HR=0,54; 95 % KI 0,34–0,85, p=0,0075). Skillnaden var dock mindre jämfört med de som var positiva för BRCA-mutation.

Den prövarbedömda värderingen av PFS överensstämde med en blindad oberoende radiologisk utvärdering.

Tabell 2 Sammanfattning av resultat för patienter med BRCA-mutation

PFS	Händelser (n) /Patienter (n) (%)	Median PFS (månader)	HR
Olaparib	26/74 (35 %)	11,2	0,18 (0,10-0,31), p<0,00001
Placebo	46/62 (74 %)	4,3	
TFST^α	Händelser (n) /Patienter (n) (%)	Median TFST (månader)	HR
Olaparib	46/74 (62 %)	15,6	0,33 (0,22-0,50), p<0,0001
Placebo	54/62 (87 %)	6,2	
TSST^β	Händelser (n) /Patienter (n) (%)	Median TSST (månader)	HR
Olaparib	42/74 (57 %)	23,8	0,44 (0,29-0,67), p<0,0001
Placebo	49/62 (79 %)	15,2	
OS*	Händelser (n) /Patienter (n) (%)	Median OS (månader)	HR
Olaparib	37/74 (50 %)	34,9	0,73 (0,45-1,17), p=0,19
Placebo	34/62 (55 %)	31,9	

^α TFST= tid till första efterföljande behandling eller död

^β TSST=tid till andra efterföljande behandling eller död

*Interim analys av totalöverlevnad när 52 procent av patienterna med BRCA-mutation hade avlidit. 58 procent av samtliga patienter hade avlidit.

Tiden till första och andra efterföljande behandling eller död var 9,4 månader respektive 8,6 månader längre för de olaparib-behandlade jämfört med placebo (tabell 2).

Ingen statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad sågs i interimanalysen för patienter med BRCA-mutation ((HR= 0,73 (0,45–1,17], p=0,19)) och de utan BRCA-mutation ((HR= 0,99 (0,63–1,55), p=0,96)). Median totalöverlevnad hos patienter med BRCA-mutation var 34,9 månader med olaparib och 31,9 månader med placebo. Hos patienter utan BRCA-mutation var median totalöverlevnad 24,5 månader med olaparib och 26,2 månader med placebo. Slutlig analys av totalöverlevnaden kommer att ske när 85 procent av patienterna avlidit.

Ingen överkorsning ("cross-over") till olaparib var tillåten inom studie 19 vid progression i placebo-gruppen och inga patienter i olaparib-gruppen fick behandling med olaparib eller någon annan PARP-hämmare efter progression. Företaget har uppgett att 22,6 % (14/62) av patienterna i placebo-gruppen (BRCA-muterade) bytte till en PARP-hämmare vid progression inom ramen för andra kliniska studier.

Därmed framhåller företaget att användningen av PARP-hämmare i placebo-gruppen förmodas påverka den totala överlevnaden i placebo-gruppen vilket torde leda till en mindre skillnad i överlevnad mot olaparib-armen.

Företaget har gjort en explorativ analys baserad enbart på studiecentra där patienter med BRCA-mutation inte fick PARP-hämmare efter progression. I analysen sågs en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan olaparib och placebo till olaparibs fördel.

Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan olaparib och placebo sågs i patientrapporterade utfallsmått eller hälsorelaterad livskvalitet.

I studien identifierades 18 patienter (13 procent av de med BRCA-mutation i studien) med en somatisk BRCA-mutation (mutation i tumören men inte i patientens egen arvsmassa). Den begränsade datan för dessa patienter indikerar att färre patienter som behandlades med olaparib progredierade eller avled jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad hos patienter med somatisk BRCA-mutation

	Händelser (n) /Patienter (n) (%)
PFS	
Olaparib	3/8 (38 %)
Placebo	6/10 (60 %)
OS	
Olaparib	4/8 (50 %)
Placebo	6/10 (60 %)

Villkor från EMA

- Företaget ska senast 2017 presentera den slutliga överlevnadsanalysen från studie 19.
- En fas III studie för samma indikation pågår (SOLO2¹⁷), men det kommer att dröja minst ett år innan de första studieresultaten (PFS) har insamlats och datainsamlingen

kommer sedan att fortsätta till åtminstone 2018 då EMA krävt avrapportering. I SOLO2-studien studeras effekt och säkerhet hos Lynparza baserat på en ny tablettformulering (300 mg) som är avsedd att förenkla för patienterna

- Effekt hos patienter med somatiskt BRCA mutation ska redovisas 2018

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Oönskade händelser som rapporterades i olaparib-gruppen till en högre frekvens än placebo och hos mer än 10 procent av patienterna var illamående (68 % mot 35 %), utmattning/trötthet (49 % mot 38 %), kräkningar (32 % mot 14 %) anemi (17 % mot 5 %). Majoriteten var av grad 1 eller 2.

De vanligaste oönskade händelser av minst grad 3 var utmattning/trötthet (7 % med olaparib och 3 % med placebo) och anemi (5 % med olaparib och mindre än 1 % med placebo). Allvarliga oönskade händelser rapporterades hos 18 % av patienterna som behandlats med olaparib jämfört med 8 % behandlade med placebo.

Liknande profil sågs hos patienter oavsett mutationsstatus av BRCA.

Se även nedan under avsnitt ”Genomsnittsdos i studie 19” nedan.

Biverkningar enligt produktresumén

Behandling med olaparib i monoterapi har generellt gett upphov till biverkningar av mild eller måttlig svårighetsgrad (grad 1 eller 2)) och gav generellt inte upphov till behandlingsavbrott. De mest frekventa biverkningar som rapporterats var illamående, kräkningar, dyspepsi, trötthet/utmattning, huvudvärk, minskad aptit, anemi, neutropeni, lymfopeni, ökad volym röda blodkroppar och ökning i kreatinin.

Gastrointestinala händelser har frekvent rapporterats vid behandling med olaparib och är generellt av låg svårighetsgrad (grad 1 eller 2). Det kan åtgärdas med dosuppehåll, dosminskning eller tillägg av antiemetika. Profylax med antiemetika krävs dock inte.

Anemi och annan hematologisk påverkan är generellt av låg svårighetsgrad (grad 1 eller 2). Dock har grad 3 eller värre rapporterats. Mätning av blodkroppar initialt och månadsvis rekommenderas under de första 12 månaderna följt av periodiska mätningar för att bedöma om minskning i dos eller annan behandling krävs.

Genomsnittsdos i studie 19

Genomsnittsdosen för Lynparza var 675,9 mg per dag (164,4 – 800,0 mg) jämfört med 782,4 mg (400,0 – 800,0 mg) i placebogruppen.

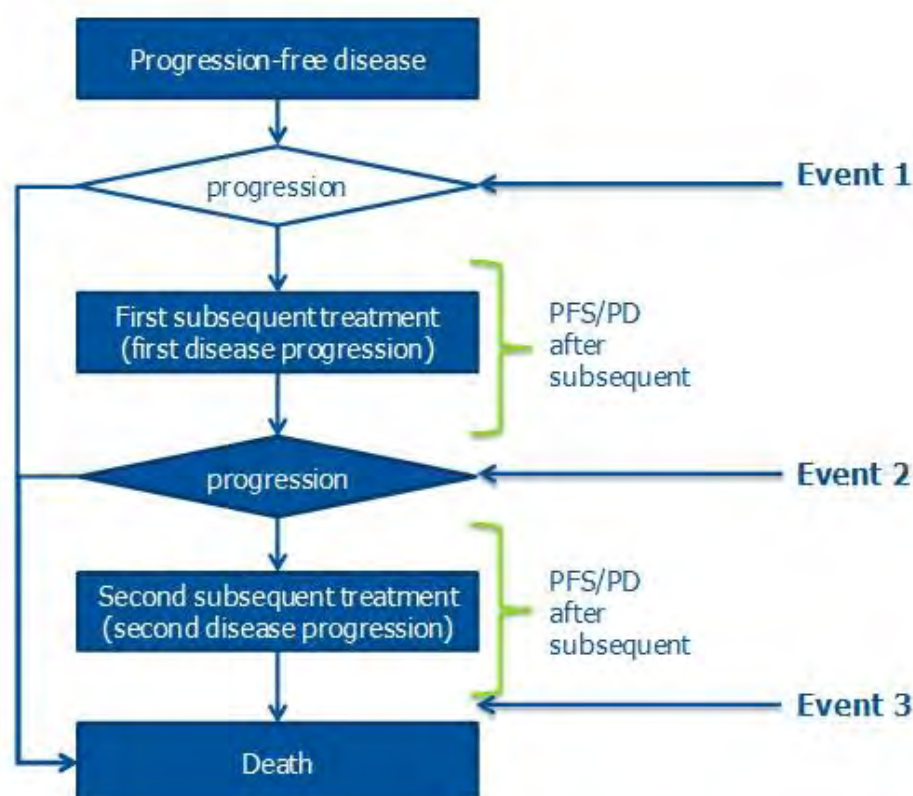
Skillnaden mellan faktisk och rekommenderad dos beror främst på behandlingsuppehåll och dosreduktioner på grund av biverkningar.

Val av dos påverkar utfallet i den hälsoekonomiska värderingen. TLV:s expert anser att det är rimligt att dosjustera något, men justeringar tenderar att vara större i kliniska studier än i verkligheten då justeringar i studier är tvingande och reglerar hur man ska agera.

Hälsoekonomi

Modellstruktur och effektdata

Företaget använder sig av en semi-markovmodell för att utreda kostnadseffektiviteten av Lynparza jämfört med ”vänta och se”. Modellen består av fyra hälsostadier: progressionsfritt stadie, första efterföljande kemoterapi, andra efterföljande kemoterapi och död.



Figur 2. Modellstruktur.

Patienten startar i progressionsfritt sjukdomsstadie. De har då avslutat sista rundan av kemoterapi och har inlett underhållningsbehandling, i linje med kriterierna i studie 19. I varje modellcykel om en månad har patienten en risk att progrediera och övergår då till första efterföljande kemoterapi eller död. Den kliniska nyttan av behandling med Lynparza genereras genom att tiden till progression förlängs.

Modellen har en tidshorisont på 15 år, vilket i princip motsvarar livstid (2 % av patienterna estimeras vara vid livet efter 15 år). Både kostnader och effekter diskonterades med 3 %.

Halvcykelkorrektur applicerades på alla händelser i modellen förutom biverkningar eftersom dessa inträffade som enstaka händelser.

Patientkaraktäristika baserades på populationen i studie 19 med BRCA-mutation.

Studie 19 rapporterade effektdata för upp till 45 månader efter randomisering. För att extrapolera resultaten utanför denna tidshorisont användes överlevnadsanalys. Parametriska överlevnadsfördelningar applicerades för att modellera följande händelser:

- Tid från modellstart till första progression (första efterföljande kemoterapi eller död) – ”Event 1”
- Tid från första efterföljande kemoterapi till andra progression (andra efterföljande kemoterapi eller död) – ”Event 2”
- Tid från andra efterföljande kemoterapi till död – ”Event 3”

Vid varje tidpunkt kommer en viss andel av patienterna att befinna sig i progressionsfritt stadiet och inte få aktiv behandling. En överlevnadsfunktion applicerades för att modellera detta, baserat på tid från randomisering till progression eller död och tid från randomisering till första efterföljande kemoterapi eller död.

För modelleringen av tid från modellstart till första progression fanns alternativet att använda konventionella oberoende överlevnadskurvor (”independent survival model”) eller en sammanslagen överlevnadskurva (”treatment adjusted model”). Treatment adjusted model innebär att data från båda behandlingsarmarna slogs ihop och sedan adderades en koefficient för att justera för behandlingsstatus. Detta tillvägagångssätt valdes i grundscenariot eftersom antagandet om proportionell hazardkvot var uppfyllt. I känslighetsanalyser valdes ”independent survival model” för modellering av tid till första progression. Detta resulterade i högre ICER-värden jämfört med grundscenariot. Efter första progression var inte behandlingsvariabeln längre randomiserad och därför användes oberoende överlevnadskurvor för modelleringen av tid till Event 2 och Event 3.

AIC- och BIC-värden jämfördes när parametriska fördelningar valdes för de olika händelserna. För tid till första progression applicerades gammafördelningen, som passade studiedata bäst enligt statistiska test. Fördelningen av patienter som vid första progression dör eller får kemoterapi togs från studie 19 (11 % av patienterna dog i Lynparza-armen och 4 % av patienterna i placeboarmen). För tid till andra progression applicerades weibullfördelningen. Fördelningen av patienter som vid andra progression dör eller får kemoterapi modellerades som sammanslaget värde från båda behandlingsarmarna (35,5% dog).

För tid till död från andra efterföljande kemoterapi (Event 3) valdes också weibullfördelningen. Det var emellertid gamma-fördelningen som passade studiedata bäst enligt statistiska test (AIC och BIC), men den bedömdes som olämplig eftersom den passade Lynparza-armen dåligt enligt visuell inspektion.

Vid vissa studiecenter kunde placebopatienterna i studie 19 byta till PARP-hämmare efter progression inom ramen för andra kliniska studier. Det var 22,6% (15/62) av patienterna i den BRCA-muterade placebogrupper som fick PARP-hämmare, inklusive 10 patienter som bytte från placebo till Lynparza i samband med inklusion i en annan klinisk studie. På grund av litet antal patienter i studie 19 användes inte konventionella statistiska modelleringsmetoder för justering av cross-over. Justering för effekten av PARP-hämmare gjordes istället genom att använda ett scenario där övergångssannolikheten för Event 2 och Event 3 i placeboarmen sattes lika med risken som observerades för dessa övergångar i Lynparza-armen, där PARP-hämmare inte använts efter avslutad underhållsbehandling med Lynparza.

Nyttovikter

En litteratursökning gjordes för att identifiera studier som rapporterade nyttovikter för patienter med avancerad äggstockscancer. Två stycken studier hittades med nyttovikter för patienter med platinakänslig, recidiverande äggstockscancer (dock inte med BRCA-mutation). En av dessa, OVA-301¹⁸, användes i modellen för att tillskriva nytta till patienter som genomgår kemoterapi (nyttovikt för första efterföljande kemoterapi: 0,713, nyttovikt för andra efterföljande kemoterapi: 0,649).

Eftersom ingen av studierna rapporterade nyttovikter för progressionsfria patienter som står på underhållsbehandling och som har uppnått svar på kemoterapi så användes mapping-teknik för att härleda nyttovikter för progressionsfritt stadie. Från studie 19 togs livskvalitetsdata mätt med FACT-O, ett ovarialcancerspecifikt livskvalitetsmått. Mappning gjordes till EQ-5D-baserade indexvärden med en algoritm utvecklad av Longworth¹⁹. Metoden är baserad på FACT-G data, vilket är ett cancerspecifikt livskvalitetsmått som innehåller samma fyra domäner som FACT-O men saknar en subskala för äggstockscancer.

I företagets grundscenario hade biverkningar inte någon påverkan på nyttonivån.

Kostnader och resursutnyttjande

Läkemedelskostnaden för Lynparza är 46 927 SEK (AUP) per förpackning om 448 stycken kapslar à 50 mg. Rekommenderad dos av Lynparza är 800 mg per dag. I modellen applicerades dock en daglig dos på 675,9 mg, vilket var genomsnittsdosen i studie 19. Skillnaden mellan rekommenderad dos och medeldos i studien berodde på behandlingsuppehåll och dosreduktion på grund av biverkningar. När man räknar med en dos på 675,9 mg per dag blir läkemedelskostnad per dag 1 416 SEK. Inga kassationskostnader har räknats med i företagets grundscenario.

Progressionsfritt stadie, första behandlingsstadie och andra behandlingsstadie

¹⁸ Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19): 3107-3114.

¹⁹ Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez AM, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.

Enhetskostnader togs fram genom att använda genomsnittsvärdet från ett antal regionala prislistor. I grundscenariot baserades resursutnyttjande på uppskattningar av företagets kliniska expert. I alternativscenariot baserades resursutnyttjande på studiedata, men dessa ansågs inte lika lämpliga eftersom de kom från utländska förhållanden.

Dödsstadiet

Det antogs att 50 % av patienterna som dog vårdades på sjukhus i slutskedet och att genomsnittlig vårdtid var 13,9 dagar. Detta baserades på företagets kliniska expert och studiedata²⁰.

Kemoterapi

Data över användande av kemoterapi hämtades från studie 19. Kemoterapiregimer som rapporterades hos fler än 3 % av BRCA-muterade subpopulationen och som inkluderade godkända cancerbehandlingar (dvs. inga experimentella behandlingar) togs med i kostnadsberäkningarna. Doseringar togs från Nationellt vårdprogram för Äggstockscancer och från FASS. Antal administrerade cykler togs från litteraturen. Kostnaden för generiska alternativ användes när det fanns tillgängligt. I grundscenariot användes det billigaste alternativet vad gäller förpackningsstorlek och styrka. Ett alternativscenario inkluderades där ett viktat genomsnittsvärde av förpackningsstorlek och styrkor från klinisk praxis användes.

Biverkningar

Varje biverkan antogs vara i en månad. Kostnaderna togs fram genom att kombinera antagande från företagets kliniska expert med enhetskostnader från Södra Sjukvårdsregionens prislista (2014). Kostnaderna för biverkningar har liten påverkan på utfallet i modellen.

Test för BRCA-mutation

Ett test antogs kosta 14 000 kronor, baserat på enhetskostnad från Södra Sjukvårdsregionens prislista (2014). Prevalens av BRCA-mutation sattes till 38%²¹ och det antogs att 20 % redan identifierats²². TLV:s anlitate expert bedömer att det framförallt är två grupper som kommer att testas. Dels de som har en uttalad misstanke om hereditär (ärfvlig) cancer. Den testningen görs redan idag. Dels de som har en serös höggradig serös äggstockscancer med platinumkänsligt recidiv. Att andra typer av äggstockscancer kommer att testas i recidivsituationen är mindre troligt då förekomsten av BRCA-mutationer är betydligt lägre i dessa subgrupper. Dessutom ingår de inte i indikationen. Testkostnaden inkluderades inte i företagets grundscenario.

I modellens grundscenario räknades inte med några indirekta kostnader. Företaget inkluderade ett alternativscenario där kostnader för anhörighetsvård och produktionsförluster togs med. Kostnadseffektivitetskvoten för Lynparza blev då lite mer gynnsam. Men eftersom skattningarna av indirekta kostnader baserades på antaganden och utländsk studiedata användes det bara som alternativscenario.

²⁰ Bratt O, Nilsson T, Stenzelius K. Palliativ cancervård är en betydande del av urologin. *Läkartidningen* 2002; 99(8): 765-7, 770.

²¹ Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):677-682.

²² *This data is informed from Horizon insight research*

Resultat

Kostnad per vunnet QALY är i företagets grundscenari 932 000 kronor. TLV:s grundscenari är samma som företagets, med undantaget att kostnader för BRCA-mutation test inkluderas. Kostnad per vunnet QALY blir då 964 000 kronor.

Tabell 4 Resultat i företagets grundscenari

	Lynparza	Vänta-och-se	Differens
<i>Läkemedelskostnad</i>	875 624 kr	16 667 kr	858 957 kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	146 406 kr	147 961 kr	-1 555 kr
<i>Övriga direkta kostnader</i>			-
<i>Indirekta kostnader</i>	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	1 022 030 kr	164 628 kr	857 402 kr
Levnadsår (LY)	3,59	2,40	1,19
QALYs	2,61	1,69	0,92
Kostnad per vunnet levnadsår för Lynparza			718 433 kr
Kostnad per vunnet QALY för Lynparza			931 944 kr

Tabell 5 Resultat i TLV: grundscenari

	Lynparza	Vänta-och-se	Differens
<i>Läkemedelskostnad</i>	875 624 kr	16 667 kr	858 957 kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	175 880 kr	147 961 kr	27 919 kr
<i>Övriga direkta kostnader</i>			-
<i>Indirekta kostnader</i>	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	1 051 504 kr	164 628 kr	886 876 kr
Levnadsår (LY)	3,59	2,40	1,19
QALYs	2,61	1,69	0,92
Kostnad per vunnet levnadsår för Lynparza			743 129 kr
Kostnad per vunnet QALY för Lynparza			963 980 kr

I envägs känslighetanalyser varierades kostnader, nyttonivåer och klinisk data med +/-20 % ifrån företagets grundscenari. Det som hade störst inflytande på slutresultatet var nyttonivån

för Lynparza i progressionsfritt stadiet. När den varierades till 0,61 och 0,92 hamnade ICER på 1 291 000 respektive 729 000 kronor.

Probabilistisk känslighetsanalys visar att med ett gränsvärde på 1000 000 kronor per vunnet QALY så är Lynparza i företagets grundscenario kostnadseffektivt med 62 % sannolikhet.

I scenarioanalys varierades ifrån företagets grundscenario antagande om behandlingsavbrott, val av parametriska överlevnadsfördelningar, algoritmer för uträkning av nyttonivåer, antagande om resursutnyttjande, enhetskostnader och tidshorisonten. Kostnaden per QALY hamnar då i intervallet 831 000 – 1 650 000 kronor. Scenarioanalyserna visar att osäkerheten i modellen främst kommer från extrapoleringen av effektdata. Scenarion som avviker mycket från grundscenariot är om man varierar mellan ”treatment adjusted model” och ”independent survival model” och om man väljer att inte justera för användandet av PARP-hämmare eller inte. Även vilka parametriska överlevnadsfördelningar som används påverkar resultaten i relativt stor utsträckning. I ovanstående scenarioanalyser varierar ICER-värdet i intervallet 793 000 och 1 650 000 kronor. Resultatet 1 650 000 kronor erhöles då ingen justering för effekten av byte till andra PARP-hämmare i placebo-gruppen gjordes.

TLV har haft överläggning med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lynparza är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

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

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

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

TLV gör följande bedömning.

Reciverande äggstockscancer innebär att patienten efter operation och primärbehandling med kemoterapi får ett återfall i sjukdomen. TLV bedömer att reciverande äggstockscancer är ett tillstånd med hög²³ svårighetsgrad då det rör sig om behandling av ett tillstånd med dålig prognos, en hög risk för sjukdomsprogression och död.

Företaget har angett ”vänta och se” som det relevanta jämförelsealternativet till Lynparza. TLV och TLV:s expert gör samma bedömning. Dessutom förväntas Lynparza användas på en annan patientgrupp än Avastin.

Behandling med Lynparza i monoterapi har visat en statistiskt signifikant bättre effekt än placebo att förlänga progressionsfri överlevnad. Effekten är mer uttalad hos patienter som har mutation i BRCA-genen än de som saknar mutation. På grund av det begränsade antalet patienter som hade en somatisk tumörmutation i BRCA-genen (och inte i arvsmassan) är effekten av Lynparza för denna population svårbedömd.

Behandling med Lynparza resulterade även till statistiskt signifikant förlängning av tiden till första och andra efterföljande behandling hos patienter med BRCA-mutation. Ingen statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan Lynparza och placebo sågs i studien baserat på interimdata då 58 procent av patienterna i studien avlidit (52 procent av de med BRCA-mutation).

Företaget har gjort en explorativ analys baserad enbart på studiecentra där patienter med BRCA-mutation inte fick PARP-hämmare efter progression. I analysen sågs en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan olaparib och placebo till olaparibs fördel. Slutlig analys av totalöverlevnaden kommer att ske när 85 procent av patienterna avlidit.

TLV noterar att funktionsstatus på patienterna som inkluderades i studien var god, cirka 75-80 procent av patienterna hade en funktionsstatus på 0 (patienten är fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen).

Osäkerheten vad gäller bedömning av effekt på progressionsfri överlevnad hos patienter med nedärvd BRCA-mutation bedöms som låg till måttlig. Studien var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie vilket är önskvärt för bedömning av effekt. Dock fick 22,6 procent av patienterna i placebo-gruppen (BRCA-muterade) en PARP-hämmare

²³ Skala: låg-medelhög-hög

efter progression inom ramen för andra kliniska studier, vilket försvårar analysen av skillnad i totalöverlevnad.

Då studie 19 inkluderade patienter som hade 2-8 tidigare platinumbaserade kemoterapier saknas data angående effekt vid första återfall i sjukdomen.

Vad gäller effekt hos patienter med somatisk tumörmutation bedöms dock underlaget för litet för att kunna dra några slutsatser. Effekt och biverkningar av Lynparza hos patienter med en sämre funktionsstatus (ECOG över 2) är dessutom inte känd.

TLV bedömer att trots en hög osäkerhet i extrapolering av effektdata så är modelleringen gjord på bästa sätt utifrån förutsättningar i form av tillgänglig data. På grund av magert studiematerial med litet antal patienter blir extrapoleringen av studieresultat ganska oprecis med breda konfidensintervall. Detta gör att slutresultatet i modellen blir mer osäkert. Det förefaller dock inte som att överlevnaden är systematiskt under- eller överskattad. TLV bedömer att företagets förenklade sätt att justera för cross-over är rimligt i detta fall. Att inte justera för att patienter i placebo-armen fick andra PARP-hämmare skulle troligen ha introducerat snedvridning av resultaten.

TLV bedömer att vad gäller extrapolering av effektdata så är företagets grundscenario det som ger bäst skattning av verklig kostnad per QALY.

Vidare bedömer TLV att de nyttovikter som används i modellen är rimliga.

Vad gäller modelleringen av kostnader anser TLV:s expert att det är rimligt att dosjustera något men justeringar tenderar att vara större i kliniska studier än i verkligheten då justeringar i studier är tvingande och reglerar hur man ska agera. Att utgå ifrån en dos som ligger emellan den i studien uppmätta och rekommenderad dos är svår att motivera. Därför används i TLV:s grundscenario en dos på 675,9 mg.

Det finns frågetecken huruvida det är korrekt att anta att inga kassationskostnader uppstår vid användning av Lynparza. TLV bedömer dock att inkluderandet av kassationskostnader i detta fall inte skulle ha betydande påverkan på kostnadseffektivitetskvoten.

Vad gäller resursutnyttjande i progressionsfritt stadie, första behandlingsstadie och andra behandlingsstadie bedömer TLV:s kliniska expert att företagets grundscenario över resursutnyttjande ligger närmare verkligheten än deras alternativscenarion. Det är inga betydande avvikelser mellan uppskattningarna av resursutnyttjande från TLV:s expert och företagets expert. Modelleringen av dessa vårdkostnader bedöms därför av TLV som rimlig.

I samråd med TLV:s kliniska expert bedöms att kostnaden för test för BRCA-mutation bör inkluderas i grundscenariot.

TLV bedömer att den absoluta merparten av patienterna som är aktuella för behandling med Lynparza befinner sig utanför arbetskraften. Därför är TLV:s grundscenario samma som företagets vad gäller indirekta kostnader – inga kostnader för produktionsförluster eller anhörighetsvård inkluderas.

Kostnad per vunnet QALY är i TLV:s grundscenario 964 000 kronor. TLV:s bedömning är att med trovärdiga scenarioanalyser, där extrapoleringen av effektdata varieras från TLV:s grundscenario, landar ICER-värdet någonstans mellan 817 000 – 1 225 000 kronor. Alla slutresultat i intervallet är tänkbara. De baseras på att man varierar mellan ”treatment adjusted model” och independent survival model” samt använder olika överlevnadsfunktioner för modellering av Event 1-3. Det breda intervallet är ett uttryck för osäkerheten i extrapoleringen av studieresultat.

Den bästa uppskattningen av kostnad per vunnet QALY av behandling med Lynparza jämfört med ”vänta och se” är alltså cirka 964 000 kronor.

En kostnad på 964 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår bedöms som rimlig med hänsyn tagen till tillståndets svårighetsgrad.

Av ovanstående bedömer TLV att Lynparza ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående villkor:

Företaget ska komma in med ett uppdaterat hälsoekonomiskt underlag till TLV i samband med när finala överlevnadsdata från studie 19 skickas in till EMA 2017.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lynparza med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna villkor. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson och docenten Susanna Wallerstedt.

Föredragande har varit den medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Gustav Lanne. I handläggningen har även deltagit juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård