

Datum
2021-05-20Vår beteckning
3773/2020**SÖKANDE**GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 21 maj 2021 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde, med de subventionsbegränsningar som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zejula	Kapsel, hård	100 mg	Bliester, 56 x 1 kapslar (endos)	126552	44 700	45 640,25
Zejula	Kapsel, hård	100 mg	Bliester, 84 x 1 kapslar (endos)	543349	67 050	68 096,25

Begränsningar

Subventioneras genom detta beslut endast vid:

- monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

3773/2020

ANSÖKAN M.M.

Zejula ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna (dnr 2022/2019) med begränsningen som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Zejula godkändes i oktober 2020 även för indikationen monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

GlaxoSmithKline AB (företaget) ansöker nu om att Zejula ska ingå i läkemedelsförmånerna med ändrad subventionsbegränsning som även omfattar den nya indikationen för underhållsbehandling efter den första linjens platinumbaserade cytostatika.

UTREDNING I ÄRENDET

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritoneum).

Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib. Niraparib hämmar poly (ADP)-ribos) polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2.

Patienter med nedärvd mutation i den ena kopian av BRCA1 eller BRCA2 har uttalad predisposition för bröst- och ovarialcancer. De bär redan från födseln en mutation i kroppens alla celler. Celler där BRCA-funktionen är defekt eller defekter finns i det homologa rekombinationssystemet (HRD, reparerar dubbelsträngsbrott i DNA) är känsligare för PARP-hämmare jämfört med celler där dessa system är intakta.

Effekt och säkerhet av underhållsbehandling med niraparib vid svar på platinumkemoterapi har studerats i jämförelse med placebo för patienter med och utan BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi i en randomiserad dubbelblindad studie, PRIMA.

Inom ramen för den tidigare ansökan gällande Zejula, (dnr 2022/2019), som underhållsbehandling efter andra linjens platinumkemoterapi avseende ovarialcancer, tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet. Det resulterade i att kostnaden för användningen av Zejula minskade. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Zejula inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Zejula till regionerna. Sidoöverenskommelsen gäller t.o.m. den 31 maj 2021 med möjlighet till förlängning i upp till 18 månader. Företaget och regionerna har enats om att förlänga den befintliga sidoöverenskommelsen. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

För patienter med BRCA-mutation gör företaget en enkel kostnadsjämförelse mot Lynparza tabletter som ingår i förmånerna vid samma indikation. Utöver kostnader vid läkemedlets respektive rekommenderade startdoser ingår skillnader i behandlingens längd och skillnad i dosreduktion i kostnadsanalysen. Företagets slutsats är att behandlingens kostnad för Zejula

3773/2020

är lägre än för Lynparza tabletter när hänsyn är tagen till den kostnadsreduktion som sidoöverenskommelsen innebär.

Därutöver har företaget gjort en hälsoekonomisk analys som bygger på att Zejula har bättre effekt än rutinmässig övervakning för hela patientgruppen. Data över progressionsfri överlevnad och behandlingstid i den hälsoekonomiska analysen kommer från PRIMA-studien. Med motiveringen att överlevnadsdata är omogen i PRIMA-studien antar företaget i stället att skillnaden i genomsnittlig överlevnad mellan patienterna i behandlingsarmarna är 50 procent större än skillnaden i tid till progression. Antagandet om 50 procent baseras på en studie (Studie 19) där Lynparza jämfördes mot rutinmässig övervakning efter respons på andra linjens platinumkemoterapi, synpunkter från kliniska experter och beräkningar utifrån omogna PRIMA-data. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är med detta antagande i företagets analys 270 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

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

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

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för ovarialcancerpatienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi som mycket hög på gruppnivå, då tillståndet för majoriteten är fortskridande och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad

3773/2020

livskvalitet för patienter som återfaller. Tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.

TLV bedömer vidare att relevant jämförelsealternativ för patienter utan BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi är ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning eftersom merparten av dessa patienter står på denna behandling idag. För patienter med BRCA-mutation bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet är Lynparza tabletter eftersom det är det behandlingsalternativ som används för dessa patienter i svensk klinisk praxis idag.

TLV anser att niraparib (Zejula) som monoterapi för underhållsbehandling förlänger progressionsfri överlevnad jämfört med placebo. TLV bedömer att en överlevnadsvinst för behandling med niraparib som underhållsbehandling för patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi är osäker i PRIMA-studien. Data för total överlevnad är omogen i PRIMA-studien.

Effekt och säkerhet av underhållsbehandling med niraparib vid svar på platinumkemoterapi har studerats i jämförelse med placebo för patienter med och utan BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi i ovan nämnda studie. På grund av olika studiedesign i de kliniska studierna för PARP-hämmare bör försiktighet råda avseende att jämföra median progressionsfri överlevnad mellan de olika studierna. Det är dock rimligt att anta att substanserna niraparib och olaparib, har liknande effekt i samma patientpopulation eftersom de har en liknande verkningsmekanism. TLV bedömer därför effekten av Zejula och Lynparza tabletter som jämförbar för patienter med en BRCA-mutation som svarat på behandling med platinumkemoterapi utifrån föreliggande kunskap för underhållsbehandling efter första linjens platinumkemoterapi.

TLV delar företagets bedömning att Zejula har lägre kostnad än jämförelsealternativet, Lynparza tabletter (AUP), vid behandling av patienter med BRCA-mutation när sidoöverenskommelsen för Zejula beaktas.

TLV anser att den hälsoekonomiska analysen där rutinmässig övervakning är jämförelsealternativ, endast är relevant för patienter utan BRCA-mutation. TLV bedömer att det inte finns tillräckliga skäl att anta att skillnaden i överlevnad mellan behandlingsarmarna är 50 procent större än skillnaden i tid till progression. I meta-analyser där sambandet mellan tid till progression och tid till död har undersökts inom ovarialcancer visas sammantaget inte ett tydligt samband. Antagandet om en skillnad i överlevnad som är betydligt mindre än den av företaget antagna, nämligen 60 procent av skillnaden i tid till progression, resulterar ändå i en kostnad för Zejula som är rimlig med tanke på sjukdomens svårighetsgrad. TLV bedömer att skillnad i överlevnad kan vara 60 procent av skillnad i tid till progression.

Skälen till ovanstående antagande kan beskrivas på följande sätt. En förklaring till att den totala överlevnaden inte uppvisar statistisk signifikans i PRIMA-studien kan vara att patienterna studerats under en relativt kort tidsperiod. Få patienter hade avlidit vid tidpunkten för analysen av den totala överlevnaden. Det finns dock en numerisk skillnad mellan Zejula och rutinmässig övervakning vad gäller skillnaden i överlevnad i hela populationen. Vid antagandet om att skillnad i överlevnad uppgår till 60 procent av skillnad i tid till progression är skillnaden mellan de modellerade överlevnadskurvorna betydligt mindre än skillnaden mellan överlevnadskurvorna från PRIMA-studien. Vidare menar TLV:s

3773/2020

kliniska expert att möjligheten till förlängd överlevnad framför allt ligger i att behandlas i första linjendär den också är potentiellt kurativ.

För patienter utan BRCA-mutation är kostnaden per vunnet QALY cirka 850 000 kronor i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse, vilket bedöms som en rimlig kostnad för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Antalet vunna QALY:s uppgår i detta scenario till 0,5. Även en majoritet av känslighetsanalyserna indikerar nivåer som generellt accepteras för den här svårighetsgraden.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras genom detta beslut endast vid:

1) Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Zejulans tidigare begränsning påverkas inte av nuvarande beslut. Zejula subventioneras sedan tidigare endast vid:

2) monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsningar i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även seniora medicinska utredaren Hanna Kastman och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Stefan Odeberg

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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