SÖKANDE

Otsuka Pharma Scandinavia AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 24 januari 2025 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset samma belopp som AIP (apotekens inköpspris).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP[1] (SEK)
Inaqovi	Filmdragerad tablett	35mg/100 mg	5 st	437006	28 748,05	29 515,00

[1] Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Otsuka Pharma Scandinavia AB (företaget) har den 26 augusti 2024 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med dokumentation för att påvisa likvärdig effekt med läkemedlet azacitidin. I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse. I analysen jämförs läkemedelskostnaderna för Inaqovi med motsvarande kostnader för azacitidin.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas av följande skäl:

- Företaget har visat att Inaqovi har en jämförbar effekt med det kliniskt relevanta, mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet azacitidin.

- Inaqovi har en lägre kostnad än jämförelsealternativet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset.

Läkemedlet Inaqovi

Inaqovi är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnosticerad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

Inaqovi innehåller två aktiva substanser, decitabin och cedazuridin. De två substanserna verkar på olika sätt. Decitabin är en hypometylerande agent (HMA), som införlivas i kroppens DNA, där det hindrar aktiviteten hos DNA-metyltransferaserna (DNMT), vilket i sin tur bromsar tumörcellernas förökning och leder till celldöd. Cedazuridin möjliggör att decitabin kan ges peroralt (genom munnen), genom att blockera ett enzym som bryter ner decitabin i tarmarna och levern.

Svårighetsgrad

TLV:s hälsoekonomiska bedömning i ärendet baseras på en kostnadsjämförelse. Eftersom analysen består av en kostnadsjämförelse har tillståndets svårighetsgrad ingen avgörande betydelse för bedömningen och TLV har därför inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.

Azacitidin är relevant jämförelsealternativ till Inaqovi

TLV bedömer, i likhet med företaget, att azacitidin är det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Inaqovi.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om 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. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Ibland kan det vara motiverat att använda mer än ett jämförelsealternativ.

Enligt det nationella vårdprogrammet för AML från år 2023 bör patienter som inte är lämpliga för sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika (SIC) behandlas med azacitidin, med eller utan venetoklax. Enligt utlåtande från TLV:s anlitade expert får patienterna i första hand kombinationsbehandling med azacitidin och venetoklax, och i andra hand behandling med enbart azacitidin. Inaqovi kommer dock inte, enligt TLV:s expert, att ersätta kombinationsbehandlingen utan istället vara aktuellt för de patienter som i nuläget behandlas med enbart azacitidin. Azacitidin ingår idag inte i läkemedelsförmånerna, men har i en tidigare utredning hos TLV bedömts som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ (dnr 2092/2021). TLV ser inte anledning att göra någon annan bedömning avseende läkemedlets kostnadseffektivitet i detta ärende.

Även hypometylerande behandling med decitabin nämns i det nationella vårdprogrammet för AML och används i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin på grund av icke-hematologisk toxicitet. Då decitabin administreras intravenöst och azacitidin subkutant innebär administrationen i sig en ökad kostnad vilket medför att kostnaden för användning av decitabin är högre än den för azacitidin.

Mot denna bakgrund utgör behandling med azacitidin i monoterapi sammanfattningsvis det relevanta jämförelsealternativet för den i ansökan aktuella patientgruppen.

Företaget har visat att Inaqovi har en jämförbar effekt med azacitidin

Företagets vetenskapliga underlag består dels av en jämförelse avseende effekten mellan oralt administrerat decitabin + cedazuridin (Inaqovi) och intravenöst administrerat decitabin (utan cedazuridin), dels av indirekta jämförelser för att påvisa jämförbar effekt mellan intravenöst administrerat decitabin och azacitidin. Utifrån företagets indirekta jämförelser av Inaqovi och azacitidin bedömer TLV att det inte finns tillräcklig evidens för att anta att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende effekt. TLV betraktar därför behandlingseffekten med Inaqovi och azacitidin som jämförbar i den hälsoekonomiska analysen.

För att visa att Inaqovi uppnår samma nivåer av decitabin i kroppen som beredningar av decitabin som ges genom infusion hänvisar företaget till en fas III, multicenter, randomiserad, oblindad studie (ASCERTAIN) där effekt och säkerhet av Inaqovi jämfört med intravenöst administrerat decitabin utvärderas. ASCERTAIN uppnådde sitt primära mål genom att visa ekvivalenta nivåer av decitabin vid oral administration av decitabin + cedazuridin och vid intravenös administration av decitabin. Decitabin + cedazuridin visade även på liknande klinisk effekt som intravenös administration av decitabin vad gäller total responsfrekvens, komplett respons och andel patienter som uppnådde transfusionsoberoende.

Den Europeiska läkmedelsmyndigheten (EMA) konstaterar att biverkningarna av Inaqovi liknar dem som orsakas av beredningar av decitabin som ges genom infusion. Även om säkerhetsdata för Inaqovi är begränsade och förknippade med hög osäkerhet identifierades inga nya biverkningar förknippade med cedazuridin eller med att decitabin ges i tablettform.

Baserat på ASCERTAIN-studien utgår TLV i sin bedömning från att effekten är jämförbar mellan oral administration av decitabin + cedazuridin och intravenöst administrerad decitabin.

Enligt företaget saknas direkta randomiserade kliniska studier (RCT) mellan decitabin och azacitidin. För att identifiera relevanta publicerade indirekta jämförelser (ITC), har företaget gjort en systematisk litteraturöversikt och skickat in tre publicerade nätverksmetaanalyser (NMA) mellan intravenöst administrerat decitabin och azacitidin. Resultaten från dessa indirekta jämförelser är emellertid inte samstämmiga avseende bland annat relativ mortalitetsrisk och komplett respons. På grund av de stora osäkerheterna i analyserna kan en effektfördel inte hävdas varken för azacitidin eller decitabin vilket också framgår av slutsatserna till företagets samtliga inkluderade NMAs.

Behandlingskostnaderna för Inaqovi är lägre än motsvarande kostnader för jämförelsealternativet

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Inaqovi är lägre än motsvarande kostnad för azacitidin.

Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar för Inaqovi och azacitidin baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. I en kostnadsjämförelse jämförs kostnaden för en viss period mellan två eller flera behandlingsalternativ där dosering eller andra antaganden kan skilja sig åt.

I företagets analys inkluderas endast läkemedelskostnader för Inaqovi. För azacitidin inkluderas läkemedelskostnader, administreringskostnader och kostnader för nyttjande av patienthotell. Resterande kostnader för behandlingarna antas vara desamma och exkluderas därför från analysen.

Rekommenderad dos av Inaqovi vid AML utifrån produktresumén är en tablett à 35 mg/100 mg per dag under de första fem dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel i minst fyra cykler.

Rekommenderad dos av azacitidin utifrån produktresumén är 75 mg per m^2 kroppsyta per dag de första sju dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad dos av azacitidin utifrån företagets kliniska experts utlåtande är 100 mg per m^2 kroppsyta per dag de första fem dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel. TLV:s kliniska expert verifierar att denna dosering följs i klinisk praxis och utgör därför doseringsregimen även i TLV:s kostnadsjämförelse.

För Inaqovi inkluderar företaget endast läkemedelskostnader eftersom det är tabletter som tas oralt. För azacitidin inkluderas däremot även kostnader för beredning av cytostatika och subkutan läkemedelsadministrering. Dessa kostnader är hämtade från Södra Sjukvårdsregionens prislista för år 2023. I TLV:s kostnadsjämförelse hämtas motsvarande kostnader från år 2024 års prislista.

I företagets kostnadsjämförelse uppgår behandlingskostnaderna per behandlingscykel till 29 515 kronor vid behandling med Inaqovi och till 30 135 kronor vid behandling med azacitidin vid dosering utifrån klinisk praxis. Även TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaderna för Inaqovi är lägre än kostnaden för azacitidin.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, avdelningschefen Magnus Thyberg, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professor Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrong. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Maria Pernemalm. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Oskar Hellquist, medicinska utredaren Helene Plank och seniora juristen Lena Telerud Vaerlien medverkat.

Staffan Bengtsson

Maria Pernemalm

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.

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

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

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.
(15 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315)

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)