

SÖKANDE

GHN Pharma Nordic AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 februari 2025 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris). Beslutet gäller med förmånsbegränsning och villkor enligt nedan.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP ¹ (SEK)
Rubraca	Filmdragerad tablett	200 mg	60	429573	18 971,00	19 493,52
Rubraca	Filmdragerad tablett	250 mg	60	486786	18 971,00	19 493,52
Rubraca	Filmdragerad tablett	300 mg	60	132739	18 971,00	19 493,52

Förmånsbegränsning

Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Villkor

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

¹ Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

GHN Pharma Nordic AB (företaget) har den 16 augusti 2024 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning i enlighet med följande. Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med dokumentation för att påvisa likvärdig effekt mellan Rubraca och läkemedlet Zejula. I företagets underlag ingår en hälsoekonomisk analys som består av en kostnadsjämförelse. I analysen jämförs behandlingskosten för Rubraca med motsvarande kostnad för Zejula.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

- Resultat från de indirekta jämförelserna ger inte stöd för att det skulle finnas någon betydande skillnad i effekt mellan behandlingarna. TLV betraktar därför behandlingseffekten med Rubraca och Zejula som jämförbar.
- Behandlingskostnaden för Rubraca överstiger inte motsvarande kostnad för jämförelsealternativet. TLV har vid denna bedömning tagit hänsyn till innehållet i Rubracas respektive jämförelsealternativets sidoöverenskommelser.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset om läkemedlets användningsområde begränsas (förmånsbegränsning) och om TLV:s beslut förenas med villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Rubraca

Rubraca är ett läkemedel för behandling av höggradig cancer i äggstockarna, tuba (äggledarna) och peritoneum (bukhinnan som omger bukhålan). Läkemedlet ges som underhållsbehandling till patienter hos vilka cancer (helt eller delvis) har gått tillbaka efter behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Ovarialcancer (äggstockscancer) är ett samlingsnamn för dessa tumörer. Vid höggradig serös ovarialcancer kan defekter förekomma i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (s.k. homolog rekombinationsdefekt, HRD). I en del fall orsakas detta av mutationer i de så kallade BRCA-generna.

Rubraca innehåller den aktiva substansen rukaparib. Rukaparib, blockerar aktiviteten hos poly (ADP-ribos) polymeraser (PARP), en grupp proteiner som hjälper till att reparera skadat DNA i celler (både normala celler och cancerceller). När PARP-proteinerna är blockerade kan de inte reparera skadat DNA i cancercellerna, vilket leder till att cellerna dör. Cellerna där

BRCA-funktionen är defekt eller defekter finns i HRD är känsligare för PARP-hämmare jämfört med celler där dessa system är intakta.

Svårighetsgrad

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rubraca och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom sjukdomens svårighetsgrad därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av den.

Zejula är relevant jämförelsealternativ till Rubraca

TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Rubraca är Zejula. Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib och tillhör samma läkemedelsklass som Rubraca (rukaparib).

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.

Enligt det nationella vårprogrammet för äggstockscancer med epitelial histologi från år 2023, bör patienter med stadium III och IV höggradig äggstockscancer som har svarat på första linjens platinumbaserad kemoterapi erhålla underhållsbehandling med PARP-hämmare om HRD-status är positiv eller okänd och/eller om det finns en BRCA-mutation. Zejula rekommenderas i alla dessa fall.

TLV har i tidigare utredning bedömt Zejula som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ inom samma användningsområde (dnr 3733/2020). TLV anser därför att Zejula uppfyller kraven för klinisk relevans och kostnadseffektivitet för att utgöra relevant jämförelsealternativ.

Företaget har visat att Rubraca har en jämförbar effekt med jämförelsealternativet

TLV bedömer att effekten av Rubraca och Zejula är jämförbar för aktuellt användningsområde.

I nuläget finns inte några direkt jämförande studier mellan rukaparib och niraparib. Företaget har därför skattat den relativa effekten mellan rukaparib och niraparib genom indirekta jämförelser; initialt i form av en nätverksmetaanalys (NMA), och sedan i form av en förankrad matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Data för rukaparib i de två indirekta jämförelserna utgick från ATHENA-MONO, en randomiserad, dubbelblind fas III-studie, i vilken effekt och säkerhet för rukaparib har utvärderats i jämförelse mot placebo som underhållsbehandling efter svar på första linjens platinumbaserad kemoterapi hos patienter med nyligen diagnostiserad avancerad äggstockscancer. Effektdata för niraparib hämtades från de två randomiserade, dubbelblinda fas-III studierna PRIMA och PRIME i NMA och från PRIMA i MAIC. Vid senaste interimanalysen av OS i ATHENA-MONO var data för

omogna för att kunna dra några säkra slutsatser avseende överlevnaden. I NMA har företaget inte inkluderat OS-data från PRIMA utan enbart PFS-data.

Företaget har i båda analyserna utvärderat den relativa effekten bland alla patienter som inkluderades i studierna (intention to treat, ITT-populationen) och HRD-populationen. I och med att ansökan avser hela populationen oavsett HRD/BRCA-status har TLV endast utvärderat resultat från ITT-populationen. I PRIMA startade patienterna initialt med en fast dos (FSD) på 300 mg en gång dagligen. I linje med produktresumén för niraparib, som innebär att dosering påbörjas vid en individuellt anpassad dos (ISD) beroende på patientens kroppsvikt och trombocytantal, gjordes en protokolländring efter studiestart. I ISD-gruppen startade en andel på 200 mg och en andel på 300 mg. Företaget har i NMA utgått från ITT (ISD)-populationen och i MAIC från ITT (FSD+ISD)-populationen.

I jämförelsen mellan rukaparib och niraparib i NMA finns numeriska men inga statistiskt signifikanta skillnader avseende PFS eller OS i de analyserade patientpopulationerna. De numeriska skillnaderna pekar inte i någon entydig riktning för rukaparib eller niraparib. Konfidensintervallen för samtliga utfallsmått är breda och korsar ett. I MAIC visar den indirekta jämförelsen en signifikant effektfördel för rukaparib avseende PFS i ITT-populationen, men inga signifikanta skillnader avseende övriga effektmått. Resultat från de indirekta jämförelserna ger inte stöd för att det skulle finnas någon betydande skillnad i effekt mellan behandlingarna. Utifrån företagets indirekta jämförelser av rukaparib och niraparib bedömer därför TLV att det inte finns tillräcklig evidens för att anta att någon av PARP-hämmarna är överlägsen den andra. TLV betraktar därför behandlingseffekten med rukaparib och niraparib som jämförbar.

Behandlingskostnaden för Rubraca överstiger inte motsvarande kostnad för Zejula

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Rubraca inte överstiger behandlingskostnaden för Zejula, med hänsyn tagen till gällande sidoöverenskommelser för respektive läkemedel.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten mellan Rubraca och Zejula bedöms vara jämförbar 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.

Företaget har inkluderat läkemedelskostnader och monitoreringskostnader i sin kostnadsjämförelse och utgår från en tidshorisont på ett år. Läkemedelskostnaden för Rubraca baseras på rekommenderade dosen (1 200 mg dagligen) och för Zejula baseras den på det övre spannet av rekommenderade dosen (300 mg dagligen). Monitoreringskostnaderna skiljer sig mellan Rubraca och Zejula eftersom behandling med Zejula kräver fler vårdbesök.

I företagets kostnadsjämförelse uppgår behandlingskostnaden till 500 552 kronor vid behandling med Rubraca och till 749 499 kronor vid behandling med Zejula.

Företagets antaganden avseende både tidshorisont och monitoreringskostnader bedömer TLV som rimliga. Läkemedelskostnaderna justerar dock TLV för den relativa dosintensitet som uppmättes i respektive studie eftersom det bättre återspeglar hur Rubraca och Zejula kommer att användas i klinisk praxis. För Zejula utgår TLV:s beräkningar även från individuell startdos i den kliniska studien. Patienterna antas med individuell startdos i större utsträckning börja med Zejula 200 mg dagligen i stället för 300 mg. Detta är i linje med hur

TLV räknade i utredningen av Zejula (dnr 3773/2020). Läkemedelskostnaderna sjunker lite för Rubraca och mycket för Zejula efter TLV:s justeringar.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Rubraca är högre än kostnaden för Zejula utifrån båda läkemedlens AUP.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Rubraca inom läkemedelsförmånerna från den 1 februari 2025. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Rubraca till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

TLV konstaterar att sidoöverenskommelsen som träffats avseende Rubraca innebär att kostnaden för användning av Rubraca inom läkemedelsförmånerna minskar.

Regionerna och företaget som marknadsför Zejula har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse (dnr 2022/2019). Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Zejula inom läkemedelsförmånerna minskar.

TLV har tillfört sidoöverenskommelsen för Zejula till detta ärende. Av sidoöverenskommelsen framgår att företaget ska betala en återbäring till regionerna motsvarande skillnaden mellan AUP och läkemedlets kostnad efter återbäring. TLV bedömer att uppgiften om kostnad efter återbäring i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) (OSL). Uppgiften bedöms därför inte kunna lämnas ut till ansökande företag på grund av sekretess enligt 10 kap. 3 § OSL. Sökanden har således inte tagit del av uppgiften.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Rubraca inte överstiger motsvarande kostnad för Zejula, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Rubraca och Zejula.

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 professorn Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Wilmer Larsson. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Helene Plank och juristen Minna Klintz Syrén medverkat.

Staffan Bengtsson

Wilmer Larsson

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))

Om det finns särskilda skäl får TLV 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. (11 § förmånslagen)

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna ges tillfälle till överläggningar med myndigheten. (9 § förmånslagen)

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)