

## Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

# Rizmoic (naldemedin)

### Utvärderad indikation

Rizmoic är avsett för behandling av opioidframkallad förstoppning (OIC) hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med laxermedel.

### FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

#### Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För patienter som behandlas med oxikodon gäller subvention endast då kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon har otillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

#### Förslag till villkor

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

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Rizmoic (naldemedin), tablett, A06AH05
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Vuxna patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. Vuxna patienter som behandlas med oxikodon med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel samt otillräckligt behandlingssvar på kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon, eller där det inte är lämpligt.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Företaget uppskattar att [-----] personer kommer att vara aktuella för behandling med Rizmoic år 2027
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-03-19

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

<b>Produkt</b>	<b>Styrka</b>	<b>Förp.stl.</b>	<b>AIP (SEK)</b>	<b>AUP (SEK)</b>
Rizmoic	200 mikrogram	30 tabletter	631,13	690,00
Rizmoic	200 mikrogram	100 tabletter	2209,56	2300,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kimia Maleki och Anh Thu Nguyen Hoang (medicinska utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Per Claesson (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.

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

## TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

<p><b>Relevant jämförelsealternativ</b></p>	<p>TLV bedömer att Moventig är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic för patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon. Detta eftersom Moventig är det enda kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativet för denna patientpopulation.</p> <p>Vidare bedömer TLV att oxikodon + naloxon är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic i tillägg till oxikodon för patienter som behandlas med oxikodon. Detta eftersom oxikodon + naloxon är ett det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen för denna patientpopulation.</p>
<p><b>Relativ effekt och säkerhet</b></p>	<p>Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av två nätverksmetaanalyser där effekten av Rizmoic jämförs med effekten av Moventig, avseende andelen patienter som svarar på behandlingen (minst tre tarmrörelser i veckan och en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen). TLV bedömer, med stöd av dessa studier, att den kliniska effekten är jämförbar mellan naldemedin (Rizmoic) och naloxegol (Moventig) hos patienter med opioidorsakad förstoppning.</p> <p>TLV har gett företaget tillfälle att komma in med en hälsoekonomisk analys, där Rizmoic som tillägg till oxikodon jämförs mot oxikodon + naloxon för patienter som redan behandlas med oxikodon. Företaget har valt att inte komma med någon sådan analys. Företaget kvarstår vid att Moventig utgör relevant jämförelsealternativ för patienter med opioidorsakad förstoppning som har otillräcklig effekt av laxermedel.</p>
<p><b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b></p>	<p>Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rizmoic och relevant jämförelsealternativ Moventig baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse för patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon.</p>
<p><b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b></p>	<p>TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och år för Rizmoic är lägre i jämförelse med läkemedelskostnaden per patient och år för Moventig baserat på rekommenderad dosering för patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon.</p>
<p><b>Sammanvägd bedömning</b></p>	<p>Eftersom företaget inte kommit in med någon hälsoekonomisk analys som jämför Rizmoic med kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon för patienter som behandlas med oxikodon bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaderna för användning av Rizmoic är rimliga för patienter som behandlas med oxikodon och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda.</p> <p>För patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon visar TLV:s kostnadsjämförelse att läkemedelskostnaden per patient och år för Rizmoic är lägre i jämförelse med läkemedelskostnaden per patient och år för Moventig. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För patienter som behandlas med oxikodon gäller subvention endast då kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon har otillräcklig effekt eller inte är lämpligt.</p>

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Opioidorsakad förstoppning.....</b>	<b>1</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet .....	1
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>1</b>
3.1	Indikation.....	1
3.2	Verkningsmekanism .....	1
3.3	Dosering/administrering.....	1
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>2</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>4</b>
6.1	Kliniska studier .....	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	6
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>9</b>
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
7.2	Kostnader .....	9
7.2.1	Dosering .....	9
7.2.2	Kostnader för läkemedlet .....	9
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>11</b>
8.1	TLV:s kostnadsjämförelse .....	11
8.2	Samlad bedömning av resultaten .....	12
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>13</b>
9.1	Den etiska plattformen .....	13
9.2	Författningstext m.m. ....	13
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>14</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>16</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	16

# 1 Företagets ansökan

---

Företaget ansöker om begränsad subvention för följande patientpopulation: vuxna patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel.

## 2 Opioidorsakad förstoppning

---

Opioider är smärtstillande läkemedel som kan ges vid medelsvår till svår smärta vid en mängd olika sjukdomar [1]. Smärta kan grovt delas in i akut smärta, långvarig smärta och cancerrelaterad smärta [1]. Opioidorsakad förstoppning är den vanligaste biverkningen vid långvarig användning av opioider. Denna biverkning beror bland annat på att opioiderna förändrar tarmarnas rörelser och ökar absorptionen av vatten från tarmen [2]. Patienter med opioidorsakad förstoppning kan utöver själva förstoppningen besväras av kramper i magen, uppblåst mage, aptitlöshet, illamående samt smärtor i magen [2]. Symtomen kvarstår så länge som opioidbehandlingen fortgår [3].

Av patienter med cancerrelaterad smärta som behandlas med opioider har 75 till 80 procent opioidorsakad förstoppning. Motsvarande andel är för patienter med kronisk icke-cancer-smärta 40 till 50 procent [4].

### 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

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

## 3 Läkemedlet

---

Rizmoic innehåller den verksamma substansen naldemedin.

Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska kommissionen i februari 2019.

### 3.1 Indikation

Rizmoic är avsett för behandling av opioidframkallad förstoppning (OIC) hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med laxermedel.

### 3.2 Verkningsmekanism

Naldemedin fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i vävnader såsom magtarmkanalen, och minskar därmed opioidernas förstoppande effekter utan att påverka de opioida effekterna som verkar via det centrala nervsystemet. Naldemedin har en försumbar förmåga att korsa blod-hjärnbarriären och kan på så vis utöva sin antiförstoppande effekt utan att påverka opioidens smärtstillande förmåga.

### 3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av naldemedin är 200 mikrogram (en tablett) dagligen. Läkemedlet administreras oralt. Läkemedlet måste sättas ut om behandlingen med det opioida smärtstillande läkemedlet avbryts.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

---

Nationella behandlingsriktlinjer för opioidorsakad förstoppning saknas.

Flertalet regionala behandlingsrekommendationer anger att opioidorsakad förstoppning i första hand ska behandlas med laxermedel [3, 5-9]. Vid otillräcklig effekt av laxermedel kan kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon (så som Targiniq), naloxegol (Moventig) samt metylnaltrexonbromid (Relistor) användas [3, 5-13]. Kombinationsläkemedel med oxikodon och naloxon innehåller både en smärtstillande opioid (oxikodon) samt en opioidantagonist (naloxon) som motverkar opioidens lokala effekt i tarmen och därmed motverkar den opioidorsakade förstoppningen [14].

Västra Götalandsregionens läkemedelsrekommendationer för opioidorsakad förstoppning anger att oxikodon + naloxon kan användas i andra hand, efter behandling med laxermedel, och att Moventig är ett dyrare alternativ som kan användas i nästa steg, om första och andra linjens terapier inte haft effekt eller tolereras [7]. Vidare anger Västra Götalandsregionens rekommendationer att Relistor kan ges i sista hand [7]. Region Örebro läns läkemedelsrekommendationer för förstoppning vid behandling med opioider anger att patienter som får palliativ vård kan erbjudas Relistor vid otillräcklig effekt av laxermedel [13]. Region Örebro läns läkemedelsrekommendationer anger vidare att Relistor ska användas på specialistklinik eller i samråd med specialist inom palliativ vård [13]. Region Dalarnas terapirekommendationer anger att Relistor kan prövas vid svår opioidorsakad förstoppning under rådgivning av palliativt team [12].

## 5 Jämförelsealternativ

---

Företaget anger att Moventig är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic för den ansökta patientpopulationen. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ utifrån att Moventig ingår i läkemedelsförmånerna för vuxna patienter med opioidorsakad förstoppning som har otillräcklig effekt av laxermedel. Enligt företaget kommer Rizmoic att användas på samma steg i behandlingstrappan och för samma patientpopulation som Moventig används för idag i svensk klinisk praxis.

Företaget uppger att kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon (såsom Targiniq) inte är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic. Företaget refererar till TLV:s utredning av Moventig (dnr 1116/2015) där TLV konstaterade att indikationen för och användningen av Targiniq skiljde sig från indikationen för Moventig och att det saknades jämförande studier som möjliggjorde relevanta indirekta jämförelser mellan Moventig och Targiniq. Företaget anför vidare att verkningsmekanismen för oxikodon + naloxon skiljer sig från den för Moventig och Rizmoic samt att naloxon även kan hämma den opioida effekten i det centrala nervsystemet och på så sätt påverka den smärtlindrande effekten.

### TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd (2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i klinisk praxis och är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

TLV konstaterar, baserat på regionala behandlingsriktlinjer att läkemedlen Moventig (naloxegol), Relistor (metylnaltrexonbromid) och kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon används för att behandla opioidorsakad förstoppning i svensk klinisk praxis. Samtliga läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna. Sedan augusti 2017 finns flera generiskt utbytbara (likvärdiga) kombinationsläkemedel, såsom Targiniq, som innehåller substanserna oxikodon och naloxon inom läkemedelsförmånerna. Dessa läkemedel ingår i periodens vara-systemet.

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel förskrevs 657 399 personer i Sverige opioider år 2022. Av dessa förskrivningar utgjordes 453 701 av oxikodon, varav vilka 75 671 var förskrivningar av oxikodon + naloxon. Naloxegol (Moventig) förskrevs år 2022 till 1575 personer. Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel förskrevs metylnaltrexonbromid (Relistor) endast till 47 individer år 2022.

Läkemedelskostnaden för Relistor är högre än läkemedelskostnaden för Moventig och oxikodon + naloxon. Relistor administreras till skillnad från Rizmoic, Moventig och oxikodon + naloxon genom en subkutan injektion. Baserat på de regionala behandlingsrekommendationerna och den låga förskrivningen av Relistor konstaterar TLV att Relistor används till en liten andel av patienterna med opioidorsakad förstoppning. TLV anser att användningen av Relistor är försumbar i sammanhanget. TLV anser därför att oxikodon + naloxon samt Moventig utgör de kliniskt relevanta behandlingsalternativen för majoriteten av patienterna som är aktuella för behandling med Rizmoic.

TLV har identifierat två olika patientpopulationer som kan komma att behandlas med Rizmoic: patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon och patienter som behandlas med oxikodon.

Subventionen av oxikodon + naloxon är begränsad till patienter som redan behandlas med oxikodon och som trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning (dnr 1271/2010). Således är oxikodon + naloxon endast ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till patienter som behandlas med oxikodon.

För patienter som behandlas med andra opioider än oxikodon anser TLV att Moventig utgör relevant jämförelsealternativ. Detta eftersom Moventig är det enda kostnadseffektiva kliniskt relevanta jämförelsealternativet för denna patientpopulation.

För patienter som behandlas med oxikodon anser TLV att oxikodon + naloxon utgör relevant jämförelsealternativ. Detta eftersom oxikodon + naloxon är kliniskt relevant och har en lägre läkemedelskostnad än Moventig i tillägg till oxikodon.

Enligt produktresuméerna för kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon är den högsta rekommenderade dagliga dosen av dessa läkemedel 160 mg oxikodon per dygn. Vid behov av högre oxikodondoser kan oxikodon läggas till befintlig behandling med oxikodon + naloxon. Effekten av naloxon på tarmfunktionen kan då vara otillräcklig. TLV bedömer det som sannolikt att Rizmoic kan erbjudas till patienter som behandlas med oxikodon, om oxikodon + naloxon inte tolereras eller har önskad effekt. TLV anser att Moventig är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic för patienter som inte tolererar eller får önskad effekt av oxikodon + naloxon.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Moventig är relevant jämförelsealternativ till Rizmoic för patienter med opioidorsakad förstoppning som har otillräcklig effekt av laxermedel som behandlas med andra opioider än oxikodon. Detta eftersom Moventig är det enda kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativet för denna patientpopulation.

Vidare bedömer TLV att kombinationsläkemedel innehållande oxikodon och naloxon är relevant jämförelsealternativ för patienter med opioidorsakad förstoppning som behandlas med oxikodon och har otillräcklig effekt av laxermedel. Detta eftersom oxikodon + naloxon är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Rizmoic i tillägg till oxikodon samt har lägre läkemedelskostnad jämfört med Moventig i tillägg till oxikodon.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten och säkerheten av naldemedin (Rizmoic) utvärderades för behandling av opioidorsakad förstoppning i fyra pivotala studier; tre studier på patienter med icke-cancerrelaterad smärta (COMPOSE-1, -2 och -3), och en studie på patienter med cancerrelaterade smärta (COMPOSE-4), se tabell 1 för en översikt.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
COMPOSE-1/V9231/Hale et al. (2017)[15]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III  naldemedin 200 mikrogram	Placebo	naldemedin: n=274 Placebo: n=273  Vuxna patienter (18-80 år) som inte använde laxermedel som behandlades med opioider för behandling av kronisk icke-cancerrelaterad smärta (minst 20 mg morfinekvalenter) sedan minst en månad före screening	Andelen patienter som nådde det primära effektmåttet (minst tre spontana tarmrörelser per vecka med en ökning med minst en tarmrörelse per vecka jämfört med vid baslinjen i åtminstone nio veckor och minst tre av de fyra sista veckorna) var högre i naldemedingruppen jämfört med placebogruppen (47,6 % vs 34,6 %).
COMPOSE-2/V9232/Hale et al. (2017)[15]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III  naldemedin 200 mikrogram	Placebo	naldemedin: n=277 Placebo: n=276  Vuxna patienter (18-80 år) som inte använde laxermedel och behandlades med opioider för behandling av kronisk icke-cancerrelaterad smärta (minst 20 mg morfinekvalenter) sedan minst en månad före screening	Andelen patienter som nådde det primära effektmåttet (minst tre spontana tarmrörelser per vecka med en ökning med minst en tarmrörelse per vecka jämfört med vid baslinjen i åtminstone nio veckor och minst tre av de fyra sista veckorna) var signifikant högre i naldemedingruppen jämfört med placebogruppen (52,5 % vs 33,6 %).
COMPOSE-3/V9235/Webster et al. (2018)[16]	Randomiserad, dubbelblind, fas III  naldemedin 200 mikrogram	Placebo	naldemedin: n=623 Placebo: n=623  Vuxna patienter (18-80 år) med kronisk icke-cancerrelaterad smärta sedan minst tre månader som behandlades med opioider sedan minst en månad före screening och hade opioidorsakad förstoppning.	En förbättring i frekvensen av tarmrörelser (sekundärt effektmått).  I naldemedingruppen sågs en förbättring i frekvensen av tarmrörelser jämfört med i placebogruppen vid vecka 12, 24, 36 och 52 (p<0,0001).
COMPOSE-4/V9236/Katakami et al. (2017)[17]	Randomiserad, dubbelblind, fas III  naldemedin 200 mikrogram	Placebo	naldemedin: n=97 Placebo: n=96  Patienter över 20 år med en "Eastern Cooperative Oncology Group"-prestationsstatus på max 2 med en cancer som inte direkt påverkade	Andelen patienter som nådde det primära effektmåttet (minst tre spontana tarmrörelser per vecka med en ökning med minst en tarmrörelse per vecka jämfört med vid baslinjen) var signifikant större i naldemedingruppen jämfört med i



			magtarmkanalen. Patienter behandlades med opioider minst två veckor innan screening och hade opioidorsakad förstoppning. Patienter hade tidigare använt laxermedel mot sin opioidorsakade förstoppning.	placebogruppen (71,1 % jämfört med 34,4 %).
--	--	--	---	---

## COMPOSE-1 och COMPOSE 2

### Metod

COMPOSE-1 och COMPOSE-2 var två identiska randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas-III-studier. I dessa studier studerades effekten av naldemedin hos vuxna patienter med icke-cancerrelaterad smärta och opioidorsakad förstoppning under tolv veckor. Vuxna patienter (18-80 år) som inte använde laxermedel och som behandlades med opioider för behandling av kronisk icke-cancerrelaterad smärta (minst 20 mg morfinekvivalenter) sedan minst en månad före screening kunde inkluderas i studierna. Det primära effektmåttet var andelen patienter som svarade på behandlingen, vilken definierades som minst tre spontana tarmrörelser per vecka och en ökning med minst en tarmrörelse per vecka jämfört med vid baslinjen, under minst nio veckor samt tre av de sista fyra veckorna. En spontan tarmrörelse definierades som en tarmrörelse utan akut laxermedel taget inom 24 timmar.

### Resultat

I både COMPOSE-1 och COMPOSE-2 hade naldemedin en signifikant effekt avseende det primära effektmåttet, jämfört med placebo. I COMPOSE-1 svarade 47,6 procent av patienterna på behandlingen jämfört med 34,6 procent av patienterna som fick placebo, vilket innebar en signifikant skillnad mellan grupperna (95 % konfidensintervall (KI): 4,8–21,2;  $p = 0,0020$ ). I COMPOSE-2 var motsvarande siffror 52,5 procent för behandlingsgruppen och 33,6 procent i placebogruppen, vilket gav en signifikant skillnad mellan grupperna (95 % KI: 10,8–27,0;  $p = 0,0001$ ).

## COMPOSE-3

### Metod

COMPOSE-3 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas-III-studie. Denna studie var en långtidsstudie där effekten av naldemedin studerades hos vuxna patienter med icke-cancerrelaterad smärta och opioidorsakad förstoppning under 52 veckor. Vuxna patienter (18-80 år) med kronisk icke-cancerrelaterad smärta sedan minst tre månader som behandlades med opioider sedan minst en månad före screening och hade opioidorsakad förstoppning kunde inkluderas i studien. Dessa patienter behandlades med eller utan stabila laxermedel under hela studietiden. Det primära effektmåttet var ett sammanfattande mått avseende behandlingsspecifika biverkningar. Ett av de sekundära effektmått, som även användes för att bedöma effekten för naldemedin jämfört med placebo, var förändringen i frekvens av tarmrörelser per vecka från baslinjen till veckorna 12, 24, 36 och 52.

### Resultat

Resultat från det sekundära effektmåttet visade att patienterna i naldemedingruppen hade en förbättring i frekvensen av tarmrörelser jämfört med patienterna i placebogruppen vid vecka 12, 24, 36 och 52 ( $p < 0,0001$ ).

## COMPOSE-4

### Metod

I COMPOSE-4 studerades effekten av naldemedin hos vuxna patienter med cancerrelaterad smärta och opioidorsakad förstoppning. COMPOSE-4 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas-III-studie som pågick under två veckor. Studien inkluderade patienter över 20 år med en "Eastern Cooperative Oncology Group"-prestationsstatus på max två som hade en cancer som inte direkt påverkade magtarmkanalen. Patienter behandlades med opioider minst två veckor innan screening och hade opioidorsakad förstoppning. Patienter som inte tidigare hade behandlats med laxermedel exkluderades från dessa studier. Det primära effektmåttet var andelen patienter som svarade på behandlingen, vilken definierades som minst tre spontana tarmrörelser per vecka och en ökning med minst en tarmrörelse per vecka jämfört med vid baslinjen.

### Resultat

I COMPOSE-4 hade naldemedin en signifikant bättre effekt avseende det primära effektmåttet, jämfört med placebo. Andelen patienter som svarade på behandlingen var 71,1 procent i naldemedingruppen, vilket kan jämföras med placebogruppen där 34,4 procent av patienterna svarade på behandlingen. Detta innebar en signifikant skillnad mellan grupperna (95 % KI: 23,7–49,9;  $p < 0,0001$ ).

### TLV:s diskussion

COMPOSE-1, -2, -3 och -4 visar att naldemedin har en signifikant bättre effekt jämfört med placebo avseende förbättring av antalet tarmrörelser hos patienter med opioidorsakad förstoppning, både hos patienter med icke-cancerrelaterad smärta och hos patienter med cancerrelaterad smärta.

I studierna som ligger till grund för godkännandet av naldemedin studerades patienter med opioidorsakad förstoppning som antingen tidigare hade använt laxermedel eller inte tidigare hade använt laxermedel. Enligt EMA:s bedömningsrapport för Rizmoic var de enskilda studierna för små för att visa effekt för de två olika subgrupperna separat [18]. EMA har dock fått ta del av poolade data där en liknande effekt av naldemedin visas både hos patienter som tidigare inte har använt laxermedel samt hos patienter som tidigare har använt laxermedel [18]. Med stöd av EMA:s bedömningsrapport, bedömer TLV att naldemedin har effekt hos patienter med otillräcklig effekt av laxermedel, likväl som hos patienter som inte tidigare har använt laxermedel.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer med stöd av COMPOSE-1, -2, -3 och -4 att naldemedin har en signifikant bättre effekt än placebo avseende förbättring av antalet tarmrörelser hos patienter med opioidorsakad förstoppning. Vidare bedömer TLV, med stöd av EMA:s bedömningsrapport, att effekten av naldemedin är liknande hos patienter med otillräcklig effekt av laxermedel och patienter som inte tidigare har använt laxermedel.

## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Direkt jämförande studier mellan naldemedin (Rizmoic) och naloxegol (Moventig) saknas. Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av två nätverksmetanalyser som jämför effekten av naldemedin och naloxegol. Företaget hävdar att naldemedin och naloxegol har jämförbar effekt.

**Luthra & Burr et al. (2019) [19]**

### Metod

Studien inkluderade randomiserade kontrollerade studier där farmakologisk behandling mot opioidorsakad förstoppning utvärderades gentemot placebo, hos vuxna patienter. Ytterligare inklusionskriterier var att behandlingsperioden var minst två veckor lång samt att det var binära utfall. Nätverksmetaanalysen inkluderade 27 studier varav fem studier jämförde naldemedin mot placebo, och två studier jämförde naloxegol mot placebo. Studierna som utvärderade naldemedin och naloxegol hade samma primära effektmått, vilket var andelen patienter med minst tre tarmrörelser per vecka och minst en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen. I nätverksmetaanalysen var det primära effektmåttet utebliven behandlingseffekt. I studien användes tre olika definitioner av behandlingseffekt: (1) i medel minst tre tarmrörelser per vecka och minst en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen eller i medel minst tre tarmrörelser per vecka, (2) i medel minst tre tarmrörelser per vecka och minst en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen och (3) i medel minst tre tarmrörelser per vecka. Frekvensen av biverkningar var sekundärt effektmått. Heterogenitet mellan studierna skattades med hjälp av  $I^2$ -test. Publikationsbias undersöktes med hjälp av en "funnel plot"-analys. Data poolades genom en randomiserad effektmödel. De olika läkemedlens effekt jämfördes indirekt med hjälp av en frekventistisk modell.

### Resultat

I den indirekta jämförelsen visades en bättre effekt hos naldemedin jämfört med naloxegol avseende det primära effektmåttet (i medel minst tre tarmrörelser per vecka och minst en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen eller i medel minst tre tarmrörelser per vecka) (RR = 0,79; 95 % KI 0,63 – 0,99). Heterogeniteten mellan studierna i nätverksmetaanalysen var måttlig. Endast två av studierna som undersökte effekten av naldemedin bedömdes ha låg risk för bias. Ingen av studierna avseende naloxegol bedömdes ha låg risk för bias.

### *Ouyang et al. (2020)[20]*

#### Metod

Studien av Ouyang et al. (2020) inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med mu-opioidreceptorantagonister jämfördes mot placebo för behandling av opioidorsakad förstoppning. Ytterligare inklusionskriterier var att utfallsmåtten var relevanta samt att studierna hade binära utfall. Nätverksmetaanalysen inkluderade sex studier med naldemedin och två studier med naloxegol. Det primära utfallsmåttet i nätverksmetaanalysen var andelen patienter med minst tre tarmrörelser per vecka och minst en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen. Läkemedlens effekt rankades efter SUCRA ("surface under the cumulative ranking curve")-värdet, vilket anger sannolikheten för att behandlingen är topprankad. Bland de sekundära effektmåtten ingick bland annat läkemedlens säkerhet. "Cochrance collaboration risk of bias tool" användes för att bedöma de ingående studiernas kvalitet. Läkemedlens effekt gentemot varandra jämfördes indirekt i en Bayesiansk nätverksmetaanalys. Heterogenitet mellan studierna skattades med hjälp av Q-test och  $I^2$ -test. En randomiserad effektmödel användes för att minska effekten av heterogenitet mellan studierna. Publikationsbias undersöktes med hjälp av en "funnel plot"-analys och testades med "Egger test".

#### Resultat

Med ett SUCRA-värde på 89 procent rankades naldemedin högre än naloxegol, som hade ett SUCRA-värde på 43 procent. Ingen signifikant skillnad noterades mellan läkemedlens säkerhet jämfört med placebo. Av de sex studier som utvärderade effekten av naldemedin gentemot placebo hade tre studier låg risk för bias och tre studier osäker risk för bias. Studierna som utvärderade effekten av naloxegol gentemot placebo hade hög risk för bias. I metaanalysen identifierades en måttlig nivå av heterogenitet mellan studierna. Det fanns ingen antydning till publikationsbias i studien.

#### TLV:s diskussion

Sammantaget visar båda nätverksmetaanalyserna att naldemedin har en bättre effekt än naloxegol hos patienter med opioidorsakad förstoppning.

TLV har identifierat flera osäkerheter i de två nätverksmetaanalyserna. De två studier som jämförde naloxegol mot placebo bedömdes båda ha hög risk för bias och tre av de sex studier som jämförde naldemedin mot placebo hade osäker risk för bias. Vidare identifierades en måttlig nivå av statistisk heterogenitet mellan studierna som ingick i nätverksmetaanalyserna. TLV konstaterar att det finns vissa skillnader i studiedesign mellan studierna som utvärderar naldemedin respektive naloxegol. Naloxegol-studierna pågick under tolv veckor och medan naldemedin-studierna pågick under två till 52 veckor. TLV konstaterar även att naloxegol-studierna endast inkluderade patienter med icke-cancerrelaterad smärta medan två av naldemedin-studierna inkluderade patienter med cancerrelaterad smärta.

Med hänsyn tagen till osäkerheterna, anser TLV att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan naldemedin och naloxegol i behandlingen av vuxna patienter med opioidorsakad förstoppning.

**TLV:s bedömning:** De två nätverksmetaanalyserna jämför indirekt effekten av naldemedin med effekten av naloxegol, avseende andelen patienter som svarar på behandlingen (minst tre tarmrörelser i veckan och en mer tarmrörelse i veckan jämfört med vid baslinjen). Studierna visar att naldemedin har en bättre effekt än naloxegol hos patienter med opioidorsakad förstoppning. TLV bedömer att indirekta jämförelser är förknippade med stora osäkerheter och därmed inte tydligt visar att naldemedin skulle vara bättre än naloxegol.

TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från jämförbar effekt mellan naldemedin (Rizmoic) och naloxegol (Moventig) hos patienter med opioidorsakad förstoppning.

## 7 Hälsoekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Rizmoic är avsett för behandling av opioidorsakad förstoppning hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med laxermedel.

Ansökt pris för Rizmoic är 631,13 kronor (AIP) eller 690,00 kronor (AUP), för en förpackning om 30 tabletter i styrkan 200 mikrogram respektive 2 209,56 kronor (AIP) eller 2 300,00 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter i styrkan 200 mikrogram.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Rizmoic jämförs mot läkemedelskostnaden för Moventig. Detta mot bakgrund av att företaget antar att Rizmoic och Moventig har jämförbar effekt. Enligt företags analyser är Rizmoic kostnadsbesparande jämfört med Moventig baserat på prisuppgifter hämtade från TLV:s pris och beslutsdatabas.

#### TLV:s diskussion

TLV har gett företaget tillfälle att komma in med en hälsoekonomisk analys, där Rizmoic som tillägg till oxikodon jämförs mot kombinationsläkemedel oxikodon + naloxon, för patienter som redan behandlas med oxikodon, Företaget har valt att inte komma med någon sådan analys. Företaget kvarstår vid att Moventig utgör relevant jämförelsealternativ för patienter med opioidorsakad förstoppning som har otillräcklig effekt av laxermedel.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rizmoic och relevant jämförelsealternativ Moventig, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

### 7.2 Kostnader

#### 7.2.1 Dosering

##### *Rizmoic*

Rizmoic är avsett för behandling av opioidorsakad förstoppning hos vuxna patienter som tidigare behandlats med laxermedel. Den rekommenderade doseringen för Rizmoic är en tablett dagligen.

##### *Jämförelsealternativ (Moventig)*

Moventig är avsett för behandling av opioidorsakad förstoppning hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. Den rekommenderade doseringen för Moventig är 25 mg en gång per dag. Vid insättning av Moventig rekommenderas att man upphör med all övrig underhållsbehandling med laxermedel tills den kliniska effekten av Moventig har fastställts.

#### 7.2.2 Kostnader för läkemedlet

##### *Rizmoic*

Ansökt pris för Rizmoic är 631,13 kronor (AIP) eller 690,00 kronor (AUP), för en förpackning om 30 tabletter i styrkan 200 mikrogram respektive 2 209,56 kronor (AIP) eller 2 300,00 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter i styrkan 200 mikrogram.

Läkemedelskostnaden för Rizmoic redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Kostnader för läkemedlet, SEK, AUP.

Produkt	Styrka	Förp. stl.	Pris per förpackning
Rizmoic (naldemedin) Tablett	200 µg	30 st	690,00 kr
		100 st	2 300,00 kr

*Jämförelsealternativ (Moventig)*

Moventig finns tillgänglig inom läkemedelsförmånerna i två styrkor (12,5 mg och 25 mg). Moventig i styrkan 25 mg används för behandling av opioidorsakad förstoppning hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingsvar på laxermedel.

Läkemedelskostnaden för Moventig redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Kostnader för läkemedlet, SEK, AUP.

Produkt	Styrka	Förp. stl.	Pris per förpackning
Moventig (naloxegol) Tablett	25 mg	30 st	746,49 kr
		90 st	2145,99 kr

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

### 8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rizmoic och Moventig har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs Rizmoic (200 µg) mot Moventig (25 mg).

TLV:s kostnadsjämförelse baseras på den rekommenderade doseringen för Rizmoic om en tablett dagligen samt den rekommenderade doseringen för Moventig om en tablett dagligen.

För att beräkna kostnaden för den minsta förpackningen jämförs kostnaden för den ansökta förpackningen om 30 tabletter Rizmoic med kostnaden för en förpackning om 30 tabletter Moventig. För att beräkna kostnaden vid en längre behandlingsperiod jämförs kostnaden för den ansökta förpackningen om 100 tabletter Rizmoic med kostnaden för en förpackning om 90 tabletter Moventig.

Kostnaden per dag för den ansökta förpackningen av 30 tabletter Rizmoic är 23,00 kronor vilket ska jämföras med en kostnad per dag för förpackningen om 30 tabletter Moventig på 24,88 kronor. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och månad på 690,00 kronor för Rizmoic respektive 746,49 kronor för Moventig, se tabell 4.

Kostnaden per dag för den ansökta förpackningen av 100 tabletter Rizmoic är 23,00 kronor vilket ska jämföras med en kostnad per dag för förpackningen om 90 tabletter Moventig på 23,84 kronor. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på 8 395,00 kronor för Rizmoic respektive 8 703,18 kronor för Moventig, se tabell 5.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Rizmoic är lägre i jämförelse med läkemedelskostnaden för Moventig baserat på rekommenderad dosering.

Tabell 4. Resultat av TLV:s kostnadsjämförelse mellan Rizmoic 30 tabletter och Moventig 30 tabletter, SEK, AUP

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp. stl.	Rekommenderad dosering enligt SPC	Antal per dag	Kostnad per dag	Kostnad per månad*
Rizmoic (nalde- medin)	690,00 kr	200 µg	30 tabletter	1 tablett per dag	1 tablett (200 µg)	23,00 kr	690,00 kr
Moventig (naloxe- gol)	746,49 kr	25 mg	30 tabletter	1 tablett per dag	1 (25 mg)	24,88 kr	746,49 kr

\*Baserat på 30 dagar

Tabell 5. Resultat av TLV:s kostnadsjämförelse mellan Rizmoic 100 tabletter och Moventig 90 tabletter, SEK, AUP

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp. stl.	Rekommenderad dosering enligt SPC	Antal per dag	Kostnad per dag	Kostnad per år*
Rizmoic (naldemedin)	2 300 kr	200 µg	100 tabletter	1 tablett per dag	1 tablett (200 µg)	23,00 kr	8 395,00 kr
Moventig (naloxegol)	2 145,99	25 mg	90 tabletter	1 tablett per dag	1 (25 mg)	23,84 kr	8 703,18 kr

\*Baserat på 365 dagar

**TLV:s bedömning:** TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och år för Rizmoic (200 µg) är lägre i jämförelse med läkemedelskostnaden per patient och år för Moventig (25 mg) baserat på rekommenderad dosering.

## 8.2 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rizmoic och relevant jämförelsealternativ Moventig, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Rizmoic är lägre än läkemedelskostnaden för Moventig.



## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 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.

## 10 Referenser

---

- [1] E. Bäckryd, "Att navigera mellan opioidrädsla och opiocentrism i dagens vård," (in swe), *Läkartidningen*, vol. 119, Jan 26 2022.
- [2] Region Stockholm. Palliativt kunskapscentrum. Opioidutlöst förstoppning. Referat av Peter Strang, 2017 (2023-12-18).
- [3] Region Skåne. Skånelistan med bakgrundsmaterial. Smärta, Opioidbehandling vid smärta., 2022 (2023-10-10). [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/skanelistan-med-bakgrundsmaterial/smarta/oversikt--fordjupning/opioidbehandling-vid-smarta/>.
- [4] Läkemedelsverket, "Läkemedelsmonografi, Rizmoic (naldemedin)," 2020 (2023-11-30). [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/rizmoic-naldemedin#hmainbody2>.
- [5] Region Halland. Terapirekommendationer Halland. Palliativ vård i livets slutskede. Illamående, förstoppning och munacidosis., 2023 (2023-10-31). [Online]. Available: <https://terapirek.regionhalland.se/terapirekommendationer/kapitel-18-palliativ-var-d-i-livets-slutskede/illamende/>.
- [6] Region Uppsala. Rekommenderade läkemedel för vuxna 2022-2023, 2022. [Online]. Available: <https://region uppsala.se/globalassets/samverkanswebben/for-var-dgivare/lakemedel/dokument-till-reklistor/vuxenreklistan/rek-vuxna-2022-2023-webb.pdf>.
- [7] Västra Götalandsregionen. REKlistan 2023. Smärta, Opioidinducerad obstipation., 2023 (2023-10-10). [Online]. Available: [https://reklistan.vgregion.se/#/advice/Smarta/Opioidinducerad\\_obstipation](https://reklistan.vgregion.se/#/advice/Smarta/Opioidinducerad_obstipation).
- [8] Region Kalmar. Rekommenderade läkemedel i Kalmar län 2023, 2023 [Online]. Available: <https://vardgivare.regionkalmar.se/globalassets/var-d-och-behandling/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel.pdf>.
- [9] Region Kronoberg. Rekommenderade läkemedel 2023 vuxna, 2023. [Online]. Available: [https://www.regionkronoberg.se/contentassets/92b5c9134c094ee28613e07fbc5dabd7/rek\\_lakemedel\\_2023.pdf](https://www.regionkronoberg.se/contentassets/92b5c9134c094ee28613e07fbc5dabd7/rek_lakemedel_2023.pdf).
- [10] Region Halland. Terapirekommendationer Halland. Palliativ vård i livets slutskede. Smärta i palliativ vård., 2023 (2023-10-31). [Online]. Available: <https://terapirek.regionhalland.se/terapirekommendationer/kapitel-18-palliativ-var-d-i-livets-slutskede/smrta/>.
- [11] Region Kalmar. Rekommenderade läkemedel. Bakgrundsmaterial mage-tarm, 2023 (2023-10-31). [Online]. Available: <https://vardgivare.regionkalmar.se/globalassets/var-d-och-behandling/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/mage-tarm/bakgrundsmaterial-mage-tarm.pdf>.
- [12] Region Dalarna. Terapirekommendationer. Palliativ vård, 2023 (2023-11-20). [Online]. Available: <https://www.regiondalarna.se/plus/var-d/lakemedel/lakemedelsbehandling-och-rekommendationer/terapirekommendationer-a-o/palliativ-var-d/>.
- [13] Region Örebro län. Rekommenderade läkemedel 2022-2023, 2022 (2023-09-26). [Online].
- [14] Mundipharma., "Produktresumé Targiniq," 2023 (2023-12-21). [Online]. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20080709000055&docType=6&scrollPosition=724>.
- [15] M. Hale, J. Wild, J. Reddy, T. Yamada, and J. C. Arjona Ferreira, "Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials," (in eng), *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, no. 8, pp. 555-564, Aug 2017, doi: 10.1016/s2468-1253(17)30105-x.
- [16] L. R. Webster *et al.*, "Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study," (in eng), *Pain*, vol. 159, no. 5, pp. 987-994, May 2018, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001174.
- [17] N. Katakami *et al.*, "Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 35, no. 34, pp. 3859-3866, Dec 1 2017, doi: 10.1200/jco.2017.73.0853.
- [18] Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). "Assessment report, Rizmoic," 2019.
- [19] P. Luthra, N. E. Burr, D. M. Brenner, and A. C. Ford, "Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis," (in eng), *Gut*, vol. 68, no. 3, pp. 434-444, Mar 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316001.
- [20] R. Ouyang, Z. Li, S. Huang, J. Liu, and J. Huang, "Efficacy and Safety of Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Bayesian Network Meta-analysis," (in eng), *Pain Med*, vol. 21, no. 11, pp. 3224-3232, Nov 1 2020, doi: 10.1093/pm/pnaa152.

# 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.