

Datum  
2017-10-26Vår beteckning  
1564/2017**SÖKANDE**Tesaro UK Ltd  
Baker Street  
W1U 7EU London United Kingdom**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-10-27 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Varuby	Tablett	90 mg	2 st	470455	480,01	535,86

## ANSÖKAN

Tesaro UK Ltd har ansökt om att läkemedlet Varuby, tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Varuby innehåller den aktiva substansen rolapitant och är indicerat för behandling av fördröjt illamående och kräkningar i samband med starkt eller måttligt emetogen (illamåendeframkallande) cytostatikabehandling hos vuxna. Varuby ska ges i kombination med en 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist och en kortikosteroid. Rolapitant tillhör läkemedelsgruppen NK<sub>1</sub>-receptorantagonister vilka främst har effekt på fördröjt illamående.

Illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling är en mycket vanlig biverkan och är fortfarande ett av de största problemen som patienter upplever under sin cancerbehandling, trots att situationen successivt förbättrats tack vare olika läkemedel. Akut illamående uppkommer inom 24 timmar efter att behandling med cytostatika påbörjats medan fördröjt illamående definieras som illamående som uppkommer mellan 24 och 120 timmar efter behandlingsstart.

Vid behandling av cytostatikautlöst illamående är profylaktisk behandling viktigast eftersom manifest illamående är mycket svårbehandlat. Hur läkemedelsbehandlingen ser ut skiljer sig åt beroende på till vilken grad de substanser som ingår i cytostatikabehandlingen framkallar illamående och kräkningar. Substanser delas in i hög-, medel-, och lågemetogena, där de högemetogena substanserna eller substanskombinationerna är de som framkallar illamående i högst grad. Det kan även finnas individuella riskfaktorer som ökar risken för en patient att drabbas av illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling, såsom tidigare problem med illamående och kräkningar vid exempelvis läkemedelsbehandling, åksjuka eller graviditet.

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer i Sverige. Däremot finns internationella evidensbaserade behandlingsriktlinjer från Multinational Association of Supportive Care in Cancer och The European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO) samt regionala riktlinjer som ofta baseras på nämnda internationella riktlinjer. Vid högemetogen cytostatikabehandling rekommenderas behandling med NK<sub>1</sub>-receptorantagonist i kombination med kortikosteroid och 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Vid medelemetogen cytostatikabehandling rekommenderas generellt inte tillägg av en NK<sub>1</sub>-receptorantagonist, med undantag för några medelemetogena substanser där hög risk för illamående och kräkningar föreligger.

Inom läkemedelsförmånerna finns sedan tidigare två NK<sub>1</sub>-receptorantagonister, aprepitant (Emend) och neupitant (ingår tillsammans med 5HT<sub>3</sub>-hämmaren palonosetron som en del i kombinationsläkemedlet Akynzeo). Företaget anger att Emend är relevant jämförelsealternativ eftersom det är en NK<sub>1</sub>-hämmare i tablettform som inte är en del av en fast kombination. På grund av en interaktion ska dosen kortikosteroid halveras vid behandling med Emend medan det för Varuby inte behövs en sådan dosjustering, vilket påverkar prisjämförelsen. TLV har varit i kontakt med en onkologisk klinik för en generell fråga om läkemedelsbehandling vid cytostatikautlöst illamående samt en expert inom onkologi för frågor gällande val av kortikosteroid vid behandling. De svar TLV fått styrker att

behandling sker i linje med ovan nämnda riktlinjer och att det är betametason som är den kortikosteroid som används i svensk klinisk praxis.

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Varuby innehåller tre fas III-studier där effekten av Varuby har jämförts mot placebo. Två av studierna är gjorda på patienter som behandlas med högemetogen cytostatika och en studie är gjord på patienter som behandlas med medelemetogen cytostatika. Primärt effektmått i de två studierna på högemetogen cytostatikabehandling var att utvärdera om användning av rolapitant (Varuby) i kombination med en 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist och en kortikosteroid (granisetron och dexametason) förbättrar cytostatikautlöst illamående och kräkningar i den fördröjda fasen (>24–120 timmar) under första cykeln cytostatikabehandling jämfört med behandling med placebo i kombination med granisetron och dexametason. I båda studierna visades en signifikant effektfördel för rolapitant i jämförelse med placebo i den fördröjda fasen med avseende på andel patienter som inte drabbades av illamående och kräkningar. Sekundärt effektmått i båda studierna var att utvärdera effekten av rolapitant i den akuta (0–24 timmar) och totala (0–120 timmar) fasen av cytostatikautlöst illamående. Även här sågs en signifikant effektfördel för rolapitant i den ena studien. I den andra studien kunde ingen effektfördel visas för rolapitant i den akuta och totala fasen av cytostatikautlöst illamående. I studien på patienter som behandlades med medelemetogen cytostatika visades en signifikant effektfördel för rolapitant i jämförelse med placebo i den fördröjda fasen. Däremot sågs inte heller i denna studie en signifikant effektfördel i den akuta eller totala fasen.

Även säkerhet vid användning av rolapitant utvärderades som ett sekundärt effektmått i studierna. Biverkningarna och frekvensen av dem var liknande i grupperna som behandlades med rolapitant respektive placebo. De vanligast förekommande biverkningarna var som förväntat för en cancerpopulation med underliggande sjukdom och som genomgår cytostatikabehandling. Det finns inga jämförande studier mellan de olika godkända NK1-receptorantagonisterna. Företaget har till sin ansökan bifogat en systematisk litteraturgenomgång med indirekta jämförelser enligt Bucher-metod respektive Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA).

Företaget har inkommit med en prisjämförelse som tar hänsyn till hela behandlingen, det vill säga Varuby respektive Emend i kombination med kortikosteroid och 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

### **Den rättsliga regleringen m.m.**

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (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.

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.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

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.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer i likhet med företaget att Emend utgör relevant jämförelsealternativ till Varuby. Eftersom båda läkemedlen ska ges som en del i en kombinationsbehandling med 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist och kortikosteroid, och mängden kortikosteroid som ska ges skiljer sig mellan de båda behandlingarna ska prisjämförelsen göras med hänsyn tagen till hela behandlingen. Den andra godkända NK<sub>1</sub>-receptorantagonisten inom läkemedelsförmånerna, neupitant, ingår som en del i kombinationsläkemedlet Akynzeo tillsammans med 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten palonosetron. Eftersom behandling med Akynzeo är dyrare än Emend i kombination med ondansetron bedömer TLV att Emend (i kombination med ondansetron) är det relevanta jämförelsealternativet till Varuby. Med stöd av regionala behandlingsriktlinjer och expertutlåtande bedömer TLV att betametason är den mest relevanta kortikosteroiden att använda i prisjämförelsen.

Varuby är indicerat för behandling vid fördröjt illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling vilket är i linje med den effekt som visats i de kliniska studierna. Generellt utövar NK<sub>1</sub>-receptorantagonister sin främsta effekt just vid fördröjt illamående. I företagets bifogade litteraturgenomgång med indirekta jämförelser mellan NK<sub>1</sub>-receptorantagonister kunde jämförbar behandlingseffekt konstateras vid behandling med cisplatinbaserad högemetogen cytostatikabehandling. För den högemetogena substanskombinationen antracyclin-cyklofosamid (AC) och medelemetogen cytostatikabehandling uppfyllde inte studieunderlaget vad som krävdes för att några slutsatser skulle kunna dras angående effektjämförelse av de olika NK<sub>1</sub>-receptorantagonisterna. De internationella evidensbaserade riktlinjerna från MASCC/ESMO jämför de nu godkända NK<sub>1</sub>-receptorantagonisterna i brist på jämförande studier och TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning.

Kostnaden för behandling med Varuby är i nivå med eller lägre än kostnaden för behandling med jämförelsealternativet Emend, beroende på vilken grad av emetogenicitet som ska behandlas.

1564/2017

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Varuby ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit medicinska utredaren Therese Gennevall. I den slutliga handläggningen har även juristen Caroline Saxby deltagit.

Staffan Bengtsson

Therese Gennevall

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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