

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Roclanda (latanoprost / netarsudil)

Utvärderad indikation

Roclanda är avsett för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med primärt öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni, då monoterapi med en prostaglandin eller netarsudil inte ger tillräcklig IOP-sänkning. Ansökan avser behandling av patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut

Bifall med begränsning.

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukomläkemedel inte är lämplig.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Roclanda (latanoprost/netarsudil), ögondroppar i lösning, S01EE51
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med primärt öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni, då monoterapi med en prostaglandin eller netarsudil inte ger tillräcklig IOP-sänkning, som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukumläkemedel inte är lämplig. Omkring 10-20 procent av alla patienter med primärt öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni uppskattas vara kontraindicerade för behandling med betablockerare. Företaget uppskattar, baserat på försäljningen av Simbrinza, antalet patienter i Sverige till [-----].
Företagets prognostiserade försäljning	[-----].
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-11-28

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Roclanda	50 mikrogram/milliliter + 200 mikrogram/milliliter	1 X 2,5 ml	144,50	192,09
Roclanda	50 mikrogram/milliliter + 200 mikrogram/milliliter	3 X 2,5 ml	400,72	454,98

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom) och Åsa Levin (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.

Klinisk expert: Christina Lindén, seniorprofessor / överläkare, Umeå universitet. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för Roclanda är kombinationsläkemedlet Simbrinza. Detta då både Roclanda och Simbrinza innehåller en fast kombination av substanser som sänker det intraokulära trycket samt att båda dessa läkemedel bedöms utgöra behandlingsalternativ för patienter som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukomläkemedel inte är lämplig.
Relativ effekt och säkerhet	Då det saknas direkt jämförande studier av effekten av Roclanda och effekten av Simbrinza baseras företagets antagande om jämförbar intraokulär trycksänkande effekt på direkta och indirekta jämförelser av effekten av respektive monoterapi. TLV:s bedömning är att detta antagande är förknippat med viss osäkerhet men att det ändå är rimligt att utgå från att Roclanda inte har en sämre trycksänkande effekt än Simbrinza hos de patienter som inte tål betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkade glaukomläkemedel inte är lämplig. En av komponenterna i Roclanda, netarsudil, är en relativt ny substans. Både netarsudil och Roclanda är föremål för utökad övervakning vilket kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Baserat på tillgänglig data gör TLV bedömningen att säkerhetsprofilen för Roclanda är jämförbar med den för Simbrinza.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har redovisat en kostnadsjämförelse mellan Roclanda och jämförelsealternativet Simbrinza. Företaget antar jämförbar effekt mellan dessa två läkemedel vilket medför att de endast har inkluderat läkemedelskostnader i deras kostnadsjämförelse.
Viktigaste kostnaderna	I företagets kostnadsjämförelse, som TLV utgår från, inkluderas endast läkemedelskostnader för Roclanda och jämförelsealternativet Simbrinza.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling med Roclanda till ansökt AUP är densamma som läkemedelskostnaden för behandling med Simbrinza.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer baserat på befintligt underlag att den intraokulära trycksänkande effekten av Roclanda är jämförbar med den av Simbrinza. TLV bedömer även att kostnaderna för behandling med Roclanda respektive Simbrinza är jämförbara. 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 endast för patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukomläkemedel inte är lämplig. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Öppenvinkelglaukom och okulär hypertoni.....	1
3	Läkemedlet.....	1
3.1	Indikation.....	1
3.2	Verkningsmekanism.....	1
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	2
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	3
6.1	Kliniska studier	3
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	5
7	Hälsoekonomi	9
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
7.2	Kostnader	9
7.2.1	Kostnader för läkemedlet	9
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	10
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	10
8.1.1	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	10
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	10
8.2.1	Osäkerhet i resultaten	10
8.3	Samlad bedömning av resultaten	11
9	Regler och praxis.....	11
9.1	Den etiska plattformen	11
9.2	Författningstext m.m.	11
10	Referenser.....	11

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare.

2 Öppenvinkelglaukom och okulär hypertoni

Informationen nedan är, då inte annat anges, hämtad ur Riktlinjer för handläggning av öppenvinkelglaukom utarbetade av Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård (Nationellt programområde ögonsjukdomar / Nationella arbetsgruppen glaukom) [1].

Öppenvinkelglaukom är en kronisk sjukdom som leder till att synnerven i ögat förtvinar. Orsaken till sjukdomen är inte känd men sannolikt spelar flera faktorer roll, till exempel ålder, ärftlighet och härkomst. För att ställa diagnosen glaukom krävs att det finns en skada på synnerven och/eller karaktäristiska skador på synfältet. Sjukdomen är i regel förknippad med ett förhöjt intraokulärt tryck (IOP), men ett förhöjt intraokulärt tryck utgör i sig inte ett diagnoskriterium för öppenvinkelglaukom [2]. Det förhöjda trycket beror på försvärat utflöde av kammarvatten. Obehandlat öppenvinkelglaukom kan leda till försämrad syn eller blindhet. I en svensk studie blev 42 procent av personerna med öppenvinkelglaukom blinda på ena ögat och 16 procent på båda ögonen under sin livstid.

Glaukom är ovanligt före 40 års ålder och prevalensen ökar med stigande ålder. Man uppskattar att den globala prevalensen av öppenvinkelglaukom är ca 3,5 procent i åldersgruppen 40–80 år. I Sverige har studier visat på en prevalens av glaukom i på drygt 5 procent vid 75 års ålder och cirka 2 procent i åldersgruppen 57–79 år. Mindre svenska studier har visat såväl högre som lägre prevalens.

Okulär hypertoni innebär ett förhöjt intraokulärt tryck utan att det finns tecken på synnervsskada men tillståndet kan innebära en ökad risk för att utveckla öppenvinkelglaukom. Prevalensen av okulär hypertoni är omkring den dubbla jämfört med glaukom [3].

3 Läkemedlet

Roclanda innehåller två aktiva substanser; latanoprost 50 mikrogram/milliliter och netarsudil 200 mikrogram/milliliter.

Roclanda godkändes av den Europeiska kommissionen i januari 2021 i en central procedur.

3.1 Indikation

Roclanda är avsett för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med primärt öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni, då monoterapi med en prostaglandin eller netarsudil inte ger tillräcklig IOP-sänkning.

3.2 Verkningsmekanism

Roclanda är ett kombinationsläkemedel med två aktiva substanser: latanoprost och netarsudil.

Latanoprost är en prostaglandinanalogue som sänker det intraokulära trycket (IOP) genom att öka utflödet av kammarvatten. Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga

verkningsmekanismen för latanoprost är ökad uveoskleral avrinning, även om viss ökning av flödeskapacitet (minskat flödesmotstånd) har rapporterats hos människa [4].

Netarsudil är en rho-kinashämmare som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten. Studier på djur och människor tyder på att den främsta verkningsmekanismen för netarsudil är ett ökat trabekulärt utflöde. Dessa studier tyder även på att netarsudil sänker IOP genom att minska det episklerala ventrycket [4].

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är en droppe i det påverkade ögat eller ögonen en gång om dagen på kvällen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsmålet vid öppenvinkelglaukom är att förhindra progress av sjukdomen och försämring av patientens livskvalitet. All tillgänglig behandling inriktar sig på att sänka ögontrycket, antingen genom att minska produktionen av kammarvatten eller genom att öka utflödet via trabekelverket¹ eller den uveosklerala vägen². Nedanstående behandlingsrekommendationer kommer från Riktlinjer för handläggning av öppenvinkelglaukom utarbetade av Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård (Nationellt programområde ögonsjukdomar / Nationella arbetsgruppen glaukom) [1].

Vid farmakologisk behandling utgörs förstahandsvalet vanligen av monoterapi med ögondroppar. Det finns olika läkemedelsgrupper inklusive prostaglandinanaloger, betablockerare, sympatomimetika, parasympatomimetika, karbanhydrashämmare och rho-kinashämmare som alla sänker IOP genom att antingen öka utflödet av kammarvatten eller genom att minska produktionen av kammarvatten. I första hand rekommenderas monoterapi med ögondroppar som innehåller prostaglandinanaloger och i vissa fall betablockerare. Om ingen eller liten effekt uppnås rekommenderas byte till annan monoterapi. Om effekten av monoterapi är god men otillräcklig läggs ytterligare en substans till. Denna substans bör vara ur en annan läkemedelsgrupp och gärna med en annan verkningsmekanism. För god följsamhet väljs oftast ett kombinationspreparat.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Simbrinza är relevant jämförelsealternativ till Roclanda. Simbrinza består av en fast kombination av brimonidin (sympatomimetika) och brinzolamid (karbanhydrashämmare). Simbrinza är indicerat för vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni då monoterapi inte gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket och ingår i förmånerna utan begränsning.

Företagets motiveringen till valet av jämförelsealternativ är att Simbrinza är det enda kombinationsläkemedlet för behandling av öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni utan betablockerare som tillhandahålls i Sverige idag, samt att tillgängliga behandlingsriktlinjer inte förordar vare sig Roclanda eller Simbrinza före det andra. De aktiva substanserna i Roclanda, latanoprost och netarsudil, finns båda tillgängliga som ögondroppar i enskilda läkemedel med endast en aktiv substans. Företaget menar dock att det inte är aktuellt att jämföra Roclanda

¹ Utflödessystemet i ögats kammarvinkel

² Utflödet mellan senhinnan och strålkroppens muskelbuntar

mot två produkter med motsvarande substanser, eftersom netarsudil som monoterapi inte ingår i läkemedelsförmånerna i Sverige.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet.

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som inte tolererar betablockerare. Företaget uppger att omkring 10-20 procent av alla glaukompatienter är kontraindicerade för behandling med betablockerare, en uppgift som bekräftas av TLV:s kliniska expert. Baserat på befintliga behandlingsrekommendationer samt uttalande från TLV:s anlitade kliniska expert anser TLV det sannolikt att Roclanda med ovan nämnda begränsningstext kommer att förskrivas till patienter som prövat och fått god men inte tillräcklig effekt av behandling med prostaglandinanaloger i monoterapi. Behandlingsriktlinjerna uppger att fasta kombinationer kan öka följsamheten jämfört med två separat administrerade trycksänkande läkemedel men även att priset är högre för flera av de fasta kombinationerna [2].

Då företaget inte kommit in med någon jämförelse av Roclanda mot behandling med två separat administrerade trycksänkande läkemedel anser TLV att företagets ansökta begränsning bör utökas för att säkerställa förskrivning av det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet. TLV utvärderar därmed endast patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukomläkemedel inte är lämplig. TLV anser att Simbrinza är relevant jämförelsealternativ till Roclanda för denna patientgrupp eftersom båda dessa läkemedel innehåller en fast kombination av substanser som sänker det intraokulära trycket och att de därmed bedöms utgöra behandlingsalternativ för patienter som inte tolererar betablockerare och som har behov av en fast kombinationsbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Simbrinza är relevant jämförelsealternativ för aktuell patientgrupp, det vill säga patienter med glaukom eller förhöjt tryck i ögat som inte tolererar betablockerare och för vilka behandling med två separat administrerade trycksänkande glaukomläkemedel inte är lämplig. Detta eftersom Roclanda och Simbrinza är de idag enda tillgängliga fasta kombinationsbehandlingarna utan betablockerare.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den del av företagets underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling med Roclanda baseras på resultatet av tre randomiserade kontrollerade studier: MERCURY-1, MERCURY-2 och MERCURY-3 [5-8]. Studieupplägg samt resultat för primärt effektmått för dessa tre studier sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
MERCURY-1 [5,6]	Fas 3, randomiserad, dubbelblindad, multicenter studie 12 månader	Latanoprost (0,005%), en droppe en gång dagligen Netarsudil (0,02%), en droppe en gång dagligen	Vuxna patienter, (> 18 år) med diagnosticerad öppen-vinkelglaukom eller okulär hypertoni i båda ögonen med IOP <36 mmHg vid screening. 238 patienter randomiserades till en fast kombination av netarsudil och latanoprost, 236 patienter till latanoprost och 244 patienter till netarsudil	Den fasta kombinationen av netarsudil och latanoprost var mer effektiv när det gäller att sänka trycket i ögat än respektive aktiva substans administrerad som monoterapi.
MERCURY-2 [6,7]	Fas 3, randomiserad, dubbelblindad, multicenter studie 3 månader	Latanoprost (0,005%), en droppe en gång dagligen Netarsudil (0,02%), en droppe en gång dagligen	Vuxna patienter, (> 18 år i USA, >19 år i Kanada) med diagnosticerad öppen-vinkelglaukom (grön starr) eller okulär hypertoni i båda ögonen med IOP <36 mmHg vid screening. 245 patienter randomiserades till en fast kombination av netarsudil och latanoprost, 250 patienter till latanoprost och 255 patienter till netarsudil	Den fasta kombinationen av netarsudil och latanoprost var mer effektiv när det gäller att sänka trycket i ögat än respektive aktiva substans administrerad som monoterapi.
MERCURY-3 [8]	Fas 3, randomiserad, dubbelblind, multicenter studie 6 månader	Fast kombination av bimatoprost (0,03%) och timolol (0,5%), en droppe en gång dagligen	Vuxna patienter med ökat intraokulärt tryck. 218 patienter randomiserades till en fast kombination av netarsudil och latanoprost och 212 patienter randomiserades till en fast kombination av bimatoprost och timolol.	Den fasta kombinationen av netarsudil och latanoprost var inte sämre än den fasta kombinationen av bimatoprost och timolol avseende den trycksänkande effekten.

Innehållet i nedanstående avsnitt är delvis hämtat från produktresumén för Roclanda [4] samt från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Roclanda, 2020 [9].

Metod

Den fasta kombinationen av latanoprost och netarsudil har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblindade, multicenterbaserade fas 3-prövningar beskrivna nedan.

MERCURY-1 och MERCURY-2-studierna inkluderade patienter med IOP < 36 mmHg vid screening. Den IOP-sänkande effekten av latanoprost + netarsudil (i koncentrationerna 0,02 respektive 0,005 procent) doserat en gång dagligen jämfördes med effekten av netarsudil (0,02 procent) administrerat som monoterapi en gång dagligen och latanoprost (0,005 procent) administrerat som monoterapi en gång dagligen. Behandlingstiden var 12 månader i MERCURY-1 och tre månader i MERCURY-2. Det primära effektmåttet var genomsnittligt IOP (minsta kvadrat-metoden) vid var och en av nio tidpunkter, uppmätt klockan 08:00, 10:00 och 16:00 dag 15, dag 43 och dag 90.

I MERCURY-3 inkluderades totalt 430 patienter med IOP < 28 mmHg vid screening. Den IOP-sänkande effekten av den fasta kombinationen av latanoprost och netarsudil (0,02 respektive 0,005 procent) administrerat en gång dagligen jämfördes med den fasta kombinationen av prostaglandinanalogen bimatoprost och betablockeraren timolol (0,03 procent respektive 0,5 procent) en gång dagligen. Det primära effektmåttet var genomsnittligt IOP vid var och en av nio tidpunkter, uppmätt klockan 08:00, 10:00 och 16:00 vecka 2, vecka 6 och månad 3.

Resultat

Totalt inkluderades 1468 patienter i MERCURY-1 och MERCURY-2. Studiedeltagarnas medianålder var 66 år och 41,8 procent av patienterna var män. 60,1 procent av patienterna hade tidigare behandlats med prostaglandinanaloger och medelvärdet för IOP vid screening var 19,69 mmHg. 27,0 procent av patienterna var diagnosticerade med okulär hypertension och 73,0 procent med öppenvinkelglaukom.

Den genomsnittliga IOP-sänkande effekten av latanoprost + netarsudil i MERCURY-1 och MERCURY-2 var 1 till 3 mmHg större än vid monoterapi med antingen netarsudil eller latanoprost under tre månader. I samtliga fall var skillnaderna i genomsnittligt IOP (minsta kvadrat-metoden) statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) till och med månad 3. Resultatet från MERCURY-1 visade att skillnaden bibehölls under hela den 12 månader långa behandlingsperioden.

Resultatet från MERCURY-3 visade klinisk icke-underlägsenhet för latanoprost + netarsudil jämfört med bimatoprost + timolol i ITT-populationen. Gränsvärdet för icke-underlägsenhet var en skillnad mellan behandlingsgrupperna som var $\leq 1,5$ mmHg.

Biverkningar

Den vanligaste okulära biverkningen vid behandling med Roclanda är konjunktival hyperemi (röda ögon), som har rapporterats hos 46 procent av patienterna. Andra rapporterade okulära biverkningar är smärta på applikationsstället (14 procent), avlagringar i hornhinnan (12 procent) och ögonklåda (7 procent). De flesta biverkningar som rapporterades i kliniska studier som använde Roclanda var okulära och lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Baserat på kliniska studier ledde konjunktival hyperemi till utsättning hos 4,9 procent av patienterna.

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

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Roclanda och Simbrinza har företaget baserat antagandet om jämförbar effekt av kombinationsläkemedlen på jämförbar effekt av monoterapi med respektive aktiva substans (latanoprost, netarsudil, brimonidin och brinzolamid). Företaget hänvisar till två referenser som redovisar IOP-sänkande effekt av monoterapier:

- En publicerad nätverksmetaanalys som jämför effekten av IOP-sänkande läkemedel som monoterapi [10]. I denna analys ingår bägge aktiva substanserna i Simbrinza (brimonidin och brinzolamid) samt latanoprost som är en av de aktiva substanserna i Roclanda.
- Behandlingsriktlinjer från European Glaucoma Society (EGS) från 2022 som sammanfattar effekten av godkända IOP-sänkande läkemedel [11]. I denna sammanfattning ingår alla i Sverige tillgängliga läkemedel.

Nätverksmetaanalysen är baserad på 28 randomiserade kliniska studier som inkluderade patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertoni [10,12]. De inkluderade studierna rapporterade data för sammanlagt 6953 patienter vid lägsta läkemedelskoncentration och 6841 patienter vid högsta läkemedelskoncentration och jämförde åtta olika substanser (timolol, betaxolol, brimonidin, dorzolamid, brinzolamid, latanoprost, travoprost och bimatoprost) samt placebo. Effektmåttet utvärderades efter 1 – 6 månader. Två av studierna i nätverksmetaanalysen utgjordes av direkta jämförelser av latanoprost med brimonidin. Ingen av studierna i nätverksmetaanalysen utgjordes av direkta jämförelser mellan latanoprost och brinzolamid och ingen av studierna inkluderade behandling med rho-kinashämmare eller parasympatomimetika.

Nätverksmetaanalysen resulterade i en ranking av trycksänkande glaukomsmedel utifrån IOP-sänkande effekt där prostaglandinanalogen (bimatoprost, travoprost och latanoprost) rankades som mest effektiva följt av betablockerare (timolol och betaxolol), karbanhydrashämmare (dorzolamid och brinzolamid) och sympatomimetika (brimonidin) (tabell 2a och 2b). Samtliga läkemedelsmedel hade en statistiskt signifikant bättre IOP-sänkande effekt jämfört med placebo. Prostaglandinanalogen hade en statistiskt signifikant bättre IOP-sänkande effekt jämfört med timolol och timolol hade i sin tur en statistiskt signifikant bättre IOP-sänkande effekt än betaxolol, dorzolamid och brinzolamid. Vid lägsta läkemedelskoncentration hade timolol en statistiskt signifikant bättre IOP-sänkande effekt än brimonidin. Vid högsta läkemedelskoncentration sågs ingen statistiskt signifikant skillnad mellan timolol och brimonidin.

Tabell 2a. Relativ (%) IOP-ändring vid lägsta läkemedelskoncentration jämfört med timolol, medelvärde för den relativa IOP-ändringen samt ranking baserat på föregående kolumn i tabellen. Data från [10].

Drug	Trough, relative IOP difference with timolol (%) (95% CI)	Ranking according to relative difference with timolol at trough	Relative IOP change from baseline at trough (%) (95% CI)	Ranking according to relative change from baseline at trough
Bimatoprost	-6 (-8 to -4)	1	-28 (-29 to -27)	2
Travoprost	-3 (-5 to -1)	2	-29 (-32 to -25)	1
Latanoprost	-3 (-4 to -1)	3	-28 (-30 to -26)	2
Timolol	0	4	-26 (-28 to -25)	4
Betaxolol	5 (3-8)	5	-20 (-23 to -17)	5
Dorzolamide	6 (3-8)	6	-17 (-19 to -15)	7
Brinzolamide	6 (3-9)	7	-17 (-19 to -15)	7
Brimonidine	7 (4-10)	8	-18 (-21 to -14)	6
Placebo	15 (13-17)	9	-5 (-9 to -1)	9

Tabell 2b. Relativ (%) IOP-ändring vid högsta läkemedelskoncentration jämfört med timolol, medelvärde för den relativa IOP-ändringen samt ranking baserat på föregående kolumn i tabellen. Data från [10].

Drug	Peak, relative IOP difference with timolol (%) (95% CI)	Ranking according to relative difference with timolol at peak	Relative IOP change from baseline at peak (%) (95% CI)	Ranking according to relative change from baseline at peak
Bimatoprost	-8 (-11 to -6)	1	-33 (-35 to -31)	1
Travoprost	-6 (-9 to -3)	3	-31 (-32 to -29)	3
Latanoprost	-6 (-9 to -4)	2	-31 (-33 to -29)	2
Timolol	0	5	-27 (-29 to -25)	4
Betaxolol	7 (4-9)	7	-23 (-25 to -22)	6
Dorzolamide	4 (2-7)	6	-22 (-24 to -20)	7
Brinzolamide	8 (4-13)	8	-17 (-19 to -15)	8
Brimonidine	-1 (-5 to 2)	4	-25 (-28 to -22)	5
Placebo	18 (15-22)	9	-5 (-10 to 0)	9

Netarsudil ingick inte i nätverksmetaanalysen men har jämförts med timolol i de pivotala studier som låg till grund för det regulatoriska godkännandet för läkemedlet då det används i

monoterapi. Dessa studier, ROCKET-1 och ROCKET-2, inkluderade totalt 1167 patienter och visade att monoterapi med netarsudil (0,02 procent en eller två gånger dagligen) var icke-underlägset monoterapi med timolol (0,5 procent två gånger dagligen) för patienter med IOP < 25 mmHg [13].

Sammanfattningen i EGS-riktlinjerna indikerar att alla i Sverige godkända läkemedel har en IOP-sänkande effekt mellan 18 och 35 procent (tabell 3). EGS-riktlinjerna uppger att prostaglandinanalogen har störst effekt med 25-35 procent sänkning av IOP följt av betablockare, rho-kinashämmare, sympatomimetika och karbanhydrashämmare [11].

Tabell 3. IOP-sänkande effekt för i Sverige godkända läkemedel. Data från [11].

Klass	Substans	IOP-sänkning
Prostaglandinanaloger	Latanoprost Tafluprost Travoprost Bimatoprost	25-35%
Betareceptorantagonister	Timolol Betaxolol	20-25% ≈20%
Karbanhydrashämmare	Brinzolamid Dorzolamid	20%
Sympatomimetika	Brimonidin	18-25%
Rho-kinashämmare	Netarsudil	20-25%

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

TLV konstaterar, i likhet med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), att de pivotala studierna MERCURY-1 och MERCURY-2 visar att Roclanda har en högre IOP-sänkande effekt jämfört med monoterapi med respektive ingående substans i den studerade patientpopulationen.

EMA bedömer att sänkning av intraokulärt tryck är ett kliniskt relevant effektmått då det finns evidens för att sänkning av det intraokulära trycket är förknippat med fördröjd progression av öppenvinkelglaukom samt fördröjd progression av okulär hypertension till öppenvinkelglaukom. En sänkning av IOP på 1 mmHg har visats minska risken för sjukdomsprogression med 10 procent och anses därmed kliniskt relevant [9].

TLV noterar att specifika analyser av resultat saknas för den patientpopulation som omfattas av det föreslagna begränsningskriteriet "patienter som inte tolererar betablockare" vilket medför vissa osäkerheter. TLV:s anlitate kliniska expert har dock tillfört att det inte finns anledning att anta att patienter som inte tolererar betablockare skulle svara annorlunda på behandling med Roclanda än den analyserade ITT-populationen.

Relativ effekt Roclanda vs Simbrinza

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Roclanda och Simbrinza baseras företagets ansökan på jämförelser av effekten av monoterapi med de ingående aktiva substanserna. Även för monoterapierna saknas det direkt jämförande studier av samtliga substanser som ingår i Roclanda och Simbrinza varför företaget refererar till en publicerad nätverksmetaanalys [10] samt till effektdata sammanställda i internationella behandlingsriktlinjer för glaukom [11].

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som direkt jämförande studier. TLV konstaterar att det därmed finns en viss osäkerhet i de redovisade kliniska effekterna av respektive monoterapi kopplat till inbyggda utmaningar för nätverksmetaanalyser inklusive heterogena patientpopulationer, dosering och behandlingsduration.

TLV konstaterar vidare att nätverksmetaanalysen bygger på en metaanalys publicerad 2005 och att den inte inkluderar några studier publicerade efter 2003 [12]. Av den anledningen inkluderades inga studier med netarsudil som inte var godkänt vid tiden för metaanalysen. Netarsudil har dock senare visats icke-underlägset timolol i två pivotala, registreringsgrundande studier (se kapitel 6.2) [13]. I nätverksmetaanalysen ingick två direkt jämförande studier av latanoprost och brimonidin men inga direkt jämförande studier av latanoprost och brinzolamid.

TLV:s anlitate kliniska expert uppger att de redovisade effekterna av respektive monoterapi stämmer väl överens med hennes kliniska erfarenhet (med reservation för begränsad erfarenhet av netarsudil). Liknande siffror rapporteras i EGS-riktlinjerna samt i de svenska riktlinjerna för handläggning av öppenvinkelglaukom utgivna av Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård (Nationellt programområde ögonsjukdomar / Nationella arbetsgruppen glaukom) [1,11]. TLV noterar att både nätverksmetaanalysen samt internationella och svenska behandlingsriktlinjer indikerar en bättre effekt av latanoprost jämfört med substanserna i Simbrinza medan effekten av netarsudil uppges vara jämförbar med den av brimonidin och brinzolamid.

TLV anser att det finns en osäkerhet i att basera antagandet om jämförbar effekt av två kombinationsläkemedel på en jämförelse av effekten av de respektive ingående monoterapierna. TLV:s anlitate kliniska expert menar dock att det ändå förefaller rimligt att, baserat på effekten av respektive monoterapi, anta att den sammantagna IOP-sänkande effekten av substanserna i Roclanda (latanoprost och netarsudil) inte är sämre än den sammantagna effekten av substanserna i Simbrinza (brinzolamid och brimonidin).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att osäkerheten i de redovisade effekterna för substanserna som ingår i Roclanda respektive Simbrinza som monoterapi är låg men att antagandet om jämförbar effekt av Roclanda och Simbrinza baserat på effekten av de ingående aktiva substanserna som monoterapi är förenat med viss osäkerhet.

TLV:s sammantagna bedömning, baserad på data från en publicerad nätverksmetaanalys och internationella riktlinjer samt uttalande från anlitate expert, är att det är rimligt att utgå från att Roclanda inte har en sämre IOP-sänkande effekt än Simbrinza hos de patienter som inte tål betablockerare och för vilka behandling med två separata administrerade trycksänkade glaukomläkemedel inte är lämplig.

Baserat på uppgifter från produktresuméerna för Roclanda respektive Simbrinza samt säkerhetsdata från de pivotala studierna bedöms biverkansprofilen för de bägge läkemedlen vara jämförbar.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse mellan Roclanda och jämförelsealternativet Simbrinza, då Roclanda inte bedöms ha en sämre IOP-sänkande effekt än Simbrinza hos den aktuella patientpopulationen. I företagets kostnadsjämförelse inkluderas endast läkemedelskostnader då företaget antar att det inte finns några skillnader i resursutnyttjande eller skillnader i biverkningsprofil för dessa två läkemedel.

7.2 Kostnader

7.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 4 redovisas kostnaden för både Roclanda och jämförelsealternativet Simbrinza. Båda läkemedlen kommer i två förpackningsstorlekar, om antingen en eller tre flaskor. Hållbarhetstiden för respektive flaska är 28 dagar, vilket medför att förpackningsstorleken om en flaska räcker i 28 dagar och förpackningsstorleken om tre flaskor räcker i 84 dagar. Läkemedelskostnaden för Roclanda är densamma som för Simbrinza.

Dosering

Roclanda

Enligt produktresumén för Roclanda är den rekommenderade dosen en droppe i det påverkade ögat eller ögonen en gång dagligen på kvällen.

Simbrinza

Enligt produktresumén för Simbrinza är den rekommenderade dosen en droppe i det påverkade ögat eller ögonen två gånger dagligen.

Tabell 4. Kostnader för ansökt läkemedel (Roclanda) och jämförelsealternativet (Simbrinza).

Produktnamn	Styrka	Förpackningsstorlek	Antal dagar per förpackning	Kostnad SEK (AUP)
Roclanda	50 µg/ml latanoprost + 200 µg/ml netarsudil	1 x 2,5 ml	28	192,09 kr
Roclanda	50 µg/ml latanoprost + 200 µg/ml netarsudil	3 x 2,5 ml	84	454,98 kr
Simbrinza	10 mg/ml brinzolamid + 2 mg/ml brimonidin	1 x 5 ml	28	192,09 kr
Simbrinza	10 mg/ml brinzolamid + 2 mg/ml brimonidin	3 x 5 ml	84	454,98 kr

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att endast inkludera läkemedelskostnader i kostnadsjämförelsen då Roclanda inte bedöms ha en sämre IOP-sänkande effekt än Simbrinza hos den aktuella patientgruppen samt att kostnaderna för hantering av biverkningar bedöms vara likvärdiga mellan de två läkemedlen. Eftersom doseringen med Roclanda (en droppe per dag) är hälften så stor som Simbrinza (två droppar per dag) och förpackningsstorleken är hälften så stor för Roclanda som för Simbrinza, räcker förpackningarna för respektive läkemedel lika länge.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att Roclanda inte bedöms ha en sämre IOP-sänkande effekt än Simbrinza för den aktuella patientpopulationen bedömer TLV att det är relevant att utgå från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen, där endast läkemedelskostnader inkluderas.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets hälsoekonomiska analys är kostnaden för behandling med Roclanda densamma som för jämförelsealternativet Simbrinza. TLV anser att företagets kostnadsjämförelse är rimlig och presenterar därför inte några egna beräkningar.

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

I företagets grundscenario inkluderas endast läkemedelskostnader för både Roclanda och jämförelsealternativet Simbrinza. Då en förpackning av Roclanda respektive en förpackning av Simbrinza räcker i 28 dagar redovisar företaget kostnaden för en period om 28 dagar, samt kostnaden per dag. Kostnaden för Roclanda i förpackningsstorleken 1 x 2,5 ml uppgår till 6,86 kronor per dag, vilket är densamma som för förpackningsstorleken 1 x 5 ml av Simbrinza. För förpackningsstorleken 3 x 2,5 ml av Roclanda uppgår kostnaden per dag till 5,42 kronor, vilket är lika mycket som kostnaden för förpackningsstorleken 3 x 5 ml av Simbrinza (se tabell 5).

Tabell 5. Företagets kostnadsjämförelse mellan Roclanda och Simbrinza.

Produktnamn	Förpackningsstorlek	Kostnad per förpackning (AUP)	Antalet dagar per förpackning	Kostnad per 28:e dag (AUP)	Kostnad per dag (AUP)
Roclanda	1 x 2,5 ml	192,09 kr	28	192,09 kr	6,86 kr
Roclanda	3 x 2,5 ml	454,98 kr	84	151,66 kr	5,42 kr
Simbrinza	1 x 5 ml	192,09 kr	28	192,09 kr	6,86 kr
Simbrinza	3 x 5 ml	454,98 kr	84	151,66 kr	5,42 kr

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Eftersom Roclanda inte bedöms ha en sämre IOP-sänkande effekt än Simbrinza för den aktuella patientpopulationen gör TLV samma bedömning som företaget att det är rimligt med en kostnadsjämförelse där endast läkemedelskostnader inkluderas. TLV utgår från företagets kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden per dag är densamma för Roclanda som för jämförelsealternativet Simbrinza.

8.2.1 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Företaget utgår från produktresumén för båda läkemedel och gör inga andra antaganden. Osäkerheten i analysen anses därför vara låg.
i) Läkemedelskostnad	Låg	Dosering för Roclanda och Simbrinza utgår från produktresumén. Pris för läkemedel är taget från TLV:s prislista. Detta medför osäkerheten i läkemedelskostnaden är låg.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Resultaten i kostnadsjämförelsen visar att kostnaden för Roclanda är densamma som kostnaden för Simbrinza.

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] Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård, "Riktlinjer för handläggning av öppenvinkelglaukom", 2022.
- [2] Janusinfo Region Stockholm. (2023, 2023-11-01). *Riktlinjer för behandling av öppenvinkelglaukom*. Available: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/ogonsjukdomar/ogonsjukdomar/riktlinjerforbehandlingavoppenvinkelglaukom.5.3daa1b3d160c00a26d2af75.html>
- [3] Sveriges Ögonläkarförening "Riktlinjer för Glaukomsjukvården", 2010.
- [4] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Produktresumé Roclanda", 2022.
- [5] J. W. Brubaker, S. Teymoorian, R. A. Lewis, D. Usner, H. J. McKee, N. Ramirez, *et al.*, "One Year of Netarsudil and Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Phase 3, Randomized MERCURY-1 Study," *Ophthalmol Glaucoma*, vol. 3, pp. 327-38, Sep-Oct 2020.
- [6] S. Asrani, J. Bacharach, E. Holland, H. McKee, H. Sheng, R. A. Lewis, *et al.*, "Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2," *Adv Ther*, vol. 37, pp. 1620-31, Apr 2020.
- [7] T. R. Walters, I. I. K. Ahmed, R. A. Lewis, D. W. Usner, J. Lopez, C. C. Kocczynski, *et al.*, "Once-Daily Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure in the Randomized Phase 3 MERCURY-2 Study," *Ophthalmol Glaucoma*, vol. 2, pp. 280-89, Sep-Oct 2019.
- [8] I. Stalmans, K. S. Lim, F. Oddone, M. Fichtl, J. I. Belda, A. Hommer, *et al.*, "MERCURY-3: a randomized comparison of netarsudil/latanoprost and bimatoprost/timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Aug 24 2023.
- [9] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Utredningsrapport (EPAR) Roclanda", 2020.
- [10] R. van der Valk, C. A. Webers, T. Lumley, F. Hendrikse, M. H. Prins, and J. S. Schouten, "A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between

- glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure," *J Clin Epidemiol*, vol. 62, pp. 1279-83, Dec 2009.
- [11] European Glaucoma Society, "Terminology and guidelines for glaucoma (5th Ed.)", 2020.
- [12] R. van der Valk, C. A. Webers, J. S. Schouten, M. P. Zeegers, F. Hendrikse, and M. H. Prins, "Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials," *Ophthalmology*, vol. 112, pp. 1177-85, Jul 2005.
- [13] J. B. Serle, L. J. Katz, E. McLaurin, T. Heah, N. Ramirez-Davis, D. W. Usner, *et al.*, "Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2)," *Am J Ophthalmol*, vol. 186, pp. 116-27, Feb 2018.