

SÖKANDE

Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 25 augusti 2023 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde med den subventionsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Imbruvica	Filmdragerad tablett	140 mg	28 tabletter	420639	15 999,48	16 365,72
Imbruvica	Kapsel, hård	140 mg	120 kapslar	026692	69 092,60	70 138,85
Imbruvica	Filmdragerad tablett	280 mg	28 tabletter	410223	32 044,30	32 731,44
Imbruvica	Filmdragerad tablett	420 mg	28 tabletter	561239	48 089,13	49 097,16

Begränsningar

Subventioneras i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL.

Villkor

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

ANSÖKAN

Imbruvica i de beredningsformer och styrkor som anges på sid. 1 har flera godkända indikationer, varav två omfattar behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Imbruvica är godkänt för användning som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax hos vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är också godkänt för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

Imbruvica, tabletter och kapslar, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått behandling (dnr 4876/2014). Imbruvica ingår även i läkemedelsförmånerna vid tidigare obehandlad KLL med begränsning till patienter som har omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; del(17p), del (11q) eller en genmutation i TP53-genen (dnr 4876/2014, dnr 520/2022).

Den 4 augusti 2022 godkändes Imbruvica i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL. Janssen-Cilag AB (företaget) ansöker nu om utökad subvention för Imbruvica, med en förmånsbegränsning till behandling med Imbruvica i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL.

UTREDNING I ÄRENDET

KLL är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats.

Den verksamma substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i tumöromvandlade B-lymfocyter leder till att överaktiva signalvägar stängs av och att antalet cancerceller minskar.

Venclyxto innehåller venetoklax som verksamma substans, vilken är en hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna.

Företaget har delat upp den patientpopulation som ansökan avser i två subgrupper. Uppdelningen utgår från ålder och eventuell samsjuklighet. För samtliga patienter uppger företaget att tidsbegränsad behandling med Venclyxto (venetoklax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab) utgör relevant jämförelsealternativ till tidsbegränsad behandling med Imbruvica i kombination med Venclyxto. Valet av jämförelsealternativ motiveras utifrån att behandlingskombinationen är rekommenderad i det nationella vårdprogrammet för KLL. Behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro är också subventionerat för samtliga patientgrupper med tidigare obehandlad KLL.

Företagets underlag avseende effekten av behandling med ibrutinib i kombination med venetoklax hos behandlingsnaiva patienter med KLL baseras på fas III-studien GLOW och fas II-studien CAPTIVATE. I studien GLOW utvärderas effekt och säkerhet av behandlingskombinationen hos patienter ≥ 65 år samt hos yngre med samsjuklighet. Patienter randomiserades till behandling med antingen ibrutinib i kombination med venetoklax eller klorambucil i kombination med obinutuzumab. Behandling med ibrutinib och venetoklax pågick i 15 respektive 12 behandlingscykler (1 cykel är 28 dagar). Behandling med klorambucil och obinutuzumab pågick i maximalt sex behandlingscykler. I den enarmade studien CAPTIVATE utvärderas effekt och säkerhet av ibrutinib i kombination

826/2023

med venetoklax hos yngre (≤ 70 år) patienter. I studien GLOW har behandling med ibrutinib i kombination med venetoklax en statistiskt signifikant effektfördel avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med klorambucil i kombination med obinutuzumab. Resultat avseende andelen patienter som uppnår komplett remission, minimal residual disease (MRD)-negativitet är i linje med det resultat som ses för PFS. Resultat från studien CAPTIVATE stödjer ovan nämnda slutsatser.

Det saknas direkt jämförande studier mellan ibrutinib i kombination med venetoklax och det relevanta jämförelsealternativet (venetoklax i kombination med obinutuzumab). I avsaknad av direkt jämförande studier mellan den aktuella läkemedelskombinationen och jämförelsealternativet har företaget inkommit med en matchad indirekt jämförelse (MAIC) av studierna GLOW och CLL14. Företaget har låtit göra en förankrad MAIC av studierna GLOW och CLL14 då behandling i jämförelsegrupperna utgjorts av behandlingskombinationen klorambucil och obinutuzumab i båda studierna. Företagets indirekta jämförelser visar en hasardkvot avseende PFS och tid till nästa behandling (time to next treatment, TTNT) som är till fördel för behandling med ibrutinib i kombination med venetoklax. Vidare framhåller företaget att det även finns andra fördelar med behandlingen ibrutinib och venetoklax i jämförelse med behandling med venetoklax i kombination med obinutuzumab då ibrutinib i kombination med venetoklax är en oral behandling och patienten därmed inte behöver besöka vårdinrättningar i samma omfattning. Enligt företaget har läkemedelskombinationerna också olika biverkansprofil. I företagets analys antas kostnader för hantering av biverkningar vara något lägre för patienter som behandlas med Imbruvica i kombination med Venclyxto jämfört med Venclyxto i kombination med Gazyvaro.

Vid ansökt pris (AUP) är läkemedelskostnaden vid rekommenderad dos av Imbruvica cirka 49 000 kronor per patient per behandlingscykel om 28 dagar. Företaget som marknadsför Imbruvica har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar. Sidoöverenskommelsen gäller till och med den 30 september 2024. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Baserat på resultatet från utvärderingen om relativ effekt argumenterar företaget för att behandling med Imbruvica i kombination med Venclyxto medför längre PFS än jämförelsealternativet. Företaget har redovisat en kostnadsnyttoanalys uppdelad på två subgrupper som baseras på patientpopulationerna i studierna GLOW respektive CAPTIVATE.

Vid beaktande av kostnader för efterföljande behandlingar anför företaget att behandlingen med Imbruvica i kombination med Venclyxto kommer att innebära kostnadsbesparingar avseende total behandlingsskostnad under vårdförloppet vid KLL i jämförelse med Venclyxto i kombination med Gazyvaro och kontinuerlig behandling av Imbruvica. Efter behandling med Imbruvica i kombination med Venclyxto antar företaget att majoriteten av patienterna får en efterföljande behandling med ny verkningsmekanism, i detta fall tidsbegränsad behandling med bendamustin i kombination med rituximab. I de fall Venclyxto i kombination med Gazyvaro använts som primärbehandling antar företaget att samtliga patienter erhåller efterföljande kontinuerlig behandling med BTK-hämmare.

Utöver sitt grundscenario har företaget inkommit med ett alternativt scenario gällande hur stor andel patienter som erhåller respektive efterföljande behandling. I det alternativa

826/2023

scenariot antas att en större andel patienter återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclxyto efter primärbehandling med Imbruvica i kombination med Venclxyto. En viss andel patienter antas även återbehandlas med Venclxyto efter primärbehandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro.

Antagandet om hur stor andel patienter som erhåller respektive efterföljande behandling i respektive scenario baserar företaget på data från GLOW-studien, utlåtande från företagets kliniska expert, nationella behandlingsrekommendationer och TLV:s utredningar av Imbruvica och Venclxyto (dnr 520/2022 och 863/2020).

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) 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.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer, liksom företaget, att Venclxyto i kombination med Gazyvaro utgör det relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica i kombination med Venclxyto (under en fast behandlingstid). Enligt TLV:s anlitate kliniska expert och nationella vårdprogrammet för kronisk lymfatisk leukemi rekommenderas tidsbegränsad behandling med Venclxyto i

826/2023

kombination med Gazyvaro för samtliga patientgrupper som omfattas av företagets ansökan. Kostnaden för behandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro har TLV också bedömt vara rimlig för aktuella patientgrupper (dnr 863/2020). TLV:s aktuella utredning har inte visat att kostnad för behandlingskombinationen har ökat.

Relativ effekt, Imbruvica i kombination med Venclxyto i förhållande till Venclxyto i kombination med Gazyvaro, har utvärderats av företaget genom en förankrad MAIC av fas III-studierna GLOW och CLL14. Indirekta jämförelser är generellt behäftade med stor osäkerhet. Här förekommer bland annat skillnad i metodik för att fastställa sjukdomsprogress. Även behandlingens längd med klorambucil skiljer sig åt i studiernas jämförelsearmar. Nämnda skillnader försvårar tolkningen av den indirekta jämförelsen. Därutöver är tillgången på uppföljningsdata för behandlingskombinationen Imbruvica och Venclxyto fortfarande relativt begränsad sett utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa medianöverlevnad. Baserat på ovan nämnda osäkerheter i analysen görs bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra, varför de i nuläget bedöms vara jämförbara.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar för samtliga patientgrupper som omfattas av ansökan har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Eftersom merparten av patienter med KLL med tiden kommer att få ett behandlingskrävande återfall tas även hänsyn till läkemedels- och administreringskostnader vid efterföljande behandling, i likhet med TLV:s tidigare utvärderingar av Imbruvica (dnr 520/2022) respektive Venclxyto (dnr 863/2020). Liksom i tidigare utredningar av Imbruvica och Venclxyto bedömer TLV att antaganden om efterföljande behandling är förenade med hög osäkerhet. I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas inte kostnader för hantering av biverkningar.

Primärbehandling antas påverka valet av efterföljande behandling. Vid refraktär sjukdom eller tidigt recidiv byter man i regel behandlingsterapi. Vid sena återfall kan primärbehandlingen upprepas. Det är dock ovisst hur stor andel patienter som vid recidiv erhåller respektive behandling i svensk klinisk praxis.

Enligt TLV:s kliniska expert är andelen patienter som erhåller efterföljande behandling med bendamustin i kombination med rituximab efter Imbruvica i kombination med Venclxyto något överskattad i företagets grundscenario. TLV:s kostnadsjämförelse utgår från företagets alternativa scenario där en större andel patienter återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclxyto efter primärbehandling med Imbruvica i kombination med Venclxyto jämfört med i företagets grundscenario. I kostnadsjämförelsen antas även en viss andel patienter återbehandlas med Venclxyto efter primärbehandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro.

Till följd av att en ny tidsbegränsad behandling introduceras antas färre patienter få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som efterföljande behandling. Det innebär en kostnadsbesparing avseende total behandlingskostnad under vårdförloppet vid KLL. Det är dock osäkert hur stor andel patienter som vid återfall förväntas få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare i monoterapi. Andelen patienter som får kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som efterföljande behandling har stor inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen. Även antaganden om behandlingens längd med BTK-hämmare påverkar resultatet. TLV har i känslighetsanalyser undersökt hur antaganden om efterföljande behandling med BTK-hämmare påverkar resultatet.

826/2023

Med beaktande av befintlig sidoöverenskommelse visar TLV:s kostnadsjämförelse att kostnaden för Imbruvica i kombination med Venclyxto är lägre än kostnaden för Venclyxto i kombination med Gazyvaro.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med förmånsbegränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor. Subventioneras i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL. Företaget ska tydligt informera om ovanstående förmånsbegränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Upplysning

Imbruvica i de beredningsformer och styrkor som anges på sid. 1, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är Imbruvicas subvention förenat med följande sammanlagda förmånsbegränsning.

Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL 4) för patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.

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), förbundsordförande Elisabeth Wallenius, docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Hannah Almqvist. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Sofi Eriksson och juristen Minna Klintz Syrén deltagit.

Staffan Bengtsson

Hannah Almqvist

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.