

Datum
2020-08-27

Vår beteckning
863/2020

SÖKANDE

AbbVie AB
Box 1523
171 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska kvarstå i läkemedelsförmånerna till oförändrat pris, men med ändrad subventionsstatus från och med 2020-08-28 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	Filmdragerad tablett	10 mg	B blister, 14 x 1 tabletter (endos)	104541	610,08	668,53
Venclyxto	Filmdragerad tablett	50 mg	B blister, 7 x 1 tabletter (endos)	108133	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	B blister, 7 x 1 tabletter (endos)	137028	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	B blister, 14 x 1 tabletter (endos)	597391	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	B blister, 112 x 1 tabletter (endos) (4 x 28)	599982	52 435,83	53 482,08

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer:

- 1) i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL.
- 2) i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling.
- 3) som monoterapi för behandling av KLL hos patienter:
 - med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.
 - utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Villkor

AbbVie AB (företaget) ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

ANSÖKAN

AbbVie AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiska systemet, vilket är en del av kroppens immunförsvar.

Venclyxto (venetoklax) ingår idag i förmånerna med begränsad subvention.

Subventionsbegränsningen motsvarar de två godkända indikationer som Venclyxto hade vid tidpunkten för företagets föregående ansökningar om subvention hos TLV (dnr 2649/2018 samt dnr 2750/2017). Begränsningen avser dels Venclyxto i kombination med rituximab vid behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling, dels

Venclyxto i monoterapi för behandling av vuxna patienter med KLL:

- med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare.
- utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Venclyxto har nu fått utökad indikation, och är i kombination med obinutuzumab (VenO) även avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Företaget har därför ansökt om utökad subvention för läkemedlet.

Utifrån gällande svenska behandlingsriktlinjer samt gällande subvention i läkemedelsförmånerna uppger företaget följande jämförelsealternativ:

- Behandling med Fludara (fludarabinfosfat)+Sendoxan (cyklofosfamid)+rituximab (FCR) till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation. Här benämnt som patientgrupp 1.
- Behandling med bendamustin+rituximab (BR) till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation. Här benämnt som patientgrupp 2.
- Behandling med Leukeran (klorambucil) i kombination med CD20-antikropp, såsom rituximab eller Gazyvaro (obinutuzumab) till patienter som är äldre och yngre med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation. Här benämnt som patientgrupp 3.
- Behandling med Imbruvica (ibrutinib) till patienter med 17p-deletion/TP53-mutation. Här benämnt som patientgrupp 4.

Effekt och säkerhet vid behandling med VenO har utvärderats i studien CLL14. Studien är en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III där behandling med VenO jämförs med behandling med Leukeran+Gazyvaro (KlbO) hos patienter med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet. Uppföljning pågår inom ramen för studien, men samtliga patienter har avslutat behandling med VenO respektive KlbO.

Det primära effektmåttet i studien var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS). Efter 40 månaders mediantid för uppföljning observerades en förlängd PFS för VenO jämfört med KlbO. Median PFS var 35,6 månader i KlbO-armen och hade ännu inte uppnåtts i VenO-armen. Data för totalöverlevnad är omogna, inga signifikanta skillnader kan ses.

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan VenO och FCR, BR, KlbR respektive Imbruvica. Företaget har därför genomfört indirekta jämförelser av dessa behandlingar

relativa effekt. Data för VenO i dessa indirekta jämförelser kommer från studien CLL14. Företaget har genomfört nätverksmetaanalyser för jämförelse mellan VenO och FCR, BR respektive KlBR. Dessa visar statistiskt signifikant bättre PFS för VenO jämfört med FCR, BR respektive KlBR. För OS kan inga signifikanta skillnader ses mellan VenO och FCR, BR respektive KlBR. Vidare har företaget genomfört en ojusterad naiv jämförelse mellan behandling med VenO och behandling med Imbruvica, vilken inte visar några statistiskt signifikanta skillnader för PFS eller OS vid jämförelse mellan dessa behandlingar.

Behandlingen pågår under totalt 12 cykler om 28 dagar. Under de första sex cyklerna ges behandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro, följt av sex cykler med Venclxyto i monoterapi. Till fastställt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Venclxyto under en fullständig behandling om 12 cykler till cirka 560 000 kronor. De totala läkemedelskostnaderna för Gazyvaro uppgår till cirka 250 000 kronor, således uppgår de totala läkemedelskostnaderna för Venclxyto i kombination med Gazyvaro till cirka 810 000 kronor.

Inom ramen för tidigare ansökan om subvention för Venclxyto i monoterapi (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse, vilken förlängdes i samband med företagets ansökan om subvention för den utökade indikationen Venclxyto i kombination med rituximab (dnr 2649/2018). Sidoöverenskommelsen är gällande fram till och med den 30 april 2021. Den omfattar all försäljning av Venclxyto inom läkemedelsförmånerna och medför att kostnaden för användning av Venclxyto minskar.

Företaget har inkommit med fyra hälsoekonomiska analyser, en för varje patientgrupp. Samtliga analyser är baserade på en partitioned survival-modell. Priset för Venclxyto är i den första behandlingslinjen i företagets analyser baserat på tidigare fastställt AUP, således beaktas inte sidoöverenskommelsen i denna behandlingslinje. Däremot beaktas sidoöverenskommelsen i senare behandlingslinjer. Patienter som erhåller Venclxyto i den inledande behandlingslinjen erhåller ej Venclxyto i efterföljande behandlingslinjer, vilket betyder att detta antagande är till nackdel för företaget.

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 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.).

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 svårighetsgraden av det tillstånd som Venclxyto är avsett att behandla som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att följande behandlingar är relevanta jämförelsealternativ:

- Patientgrupp 1: FCR
- Patientgrupp 2: BR
- Patientgrupp 3: KlbR
- Patientgrupp 4: Imbruvica.

För patientgrupp 3 bedömer dock TLV, utifrån befintliga behandlingsriktlinjer, att även Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab) (KlbO) är ett relevant jämförelsealternativ. Då KlbR är mer vanligt förekommande i svensk klinisk praxis inkluderar TLV detta jämförelsealternativ i sitt grundscenario för patientgrupp 3.

Enligt resultaten i studien CLL14 visar VenO tydligt en bättre effekt än KlbO avseende PFS hos tidigare obehandlade patienter med KLL som är äldre än 65 år eller med samsjuklighet, en patientpopulation som enligt TLV:s bedömning till övervägande del motsvarar patientgrupp 3. Data för totalöverlevnad är mycket omogna.

Bedömningen av den relativa effekten mellan VenO och jämförelsealternativen FCR, BR, KlbR och Imbruvica baseras på företagets indirekta jämförelser. Dessa är enligt TLV:s bedömning förknippade med osäkerhet. TLV:s bedömning baserat på detta underlag är att VenO har jämförbar effekt med FCR, BR och KlbR avseende OS och bättre effekt än FCR, BR och KlbR avseende PFS. För patienter som kan väntas få god effekt av behandling med FCR bedömer TLV att det finns ytterligare osäkerhet gällande skillnaden i effekt mellan VenO och FCR. Vidare bedöms osäkerheterna i företagets naiva indirekta jämförelse mellan VenO och Imbruvica vara omfattande; i avsaknad av säkrare data bedömer TLV att VenO och Imbruvica kan antas ha jämförbar effekt.

I TLV:s analys av patientgrupp 1 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 406 000 och 846 000 kronor beroende på antaganden om behandlingseffekt.

863/2020

För patientgrupp 2, 3 och 4 är behandling med VenO kostnadsbesparande. TLV tillämpar i likhet med företaget tidigare fastställt AUP för Venclyxto i den första behandlingslinjen. TLV bedömer att kostnaden för utvärderad indikation är rimlig i förhållande till nyttan till redan fastställt AUP vilket är anledningen till att sidoöverenskommelsen inte beaktas i TLV:s grundscenarion. Med kostnadsbesparande åsyftar TLV att VenO genererar åtminstone samma mängd kvalitetsjusterade levnadsår som tillämpat jämförelsealternativ samtidigt som kostnaderna är lägre.

TLV har endast prövat om kostnaden för Venclyxto är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikationer. Eftersom studier pågår gällande användning av Venclyxto för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till de godkända indikationerna.

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 angivna begränsningar och villkor.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och avdelningschefen Magnus Thyberg. Föredragande har varit hälsoekonomen Isak Nilsson. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Kristina Cederlund och juristen Lena Telerud Vaerlien deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Isak Nilsson

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.