

SÖKANDE

Beigene Sweden AB
c/o Convendum
Gävlegatan 16
113 30 Stockholm

SAKEN

Ansökningar inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan i den del som avser att Brukinsa, kapsel, för behandling av Waldenströms makroglobulinemi, ska ingå i läkemedelsförmånerna, dnr 3712/2022.
2. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att Brukinsa, för behandling av kronisk lymfatisk leukemi, ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 juni 2023 till i tabellen angivna priser, dnr 85/2023. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Brukinsa	Kapsel	80 mg	120 st	591469	51 258,15	52 304,40

Begränsningar

Subventioneras endast för vuxna patienter

- 1) för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation och
- 2) för behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling

Villkor

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

ANSÖKNINGARNA

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

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av subgrupper inom indikationerna kronisk lymfatisk leukemi (KLL), dnr 85/2023 och Waldenströms makroglobulinemi (WM), dnr 3712/2022. Brukinsa har även en indikation vid marginalzonslymfom som ej omfattas av företagets ansökningar och därmed utredningen.

UTREDNING I ÄRENDENA

Brukinsa hämmar aktiviteten hos enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK). De signaler som förmedlas av BTK är viktiga för överlevnad och proliferation av B-celler, inklusive de maligna B-cellerna i KLL och WM. Genom att hämma BTK bromsas cancercellernas tillväxt.

Kronisk lymfatisk leukemi

Brukinsa (zanubrutinib) i monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL. Företaget har ansökt om subvention för två subgrupper: patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation eller patienter som fått minst en tidigare behandling.

Företaget anser att ibrutinib (Imbruvica) och akalabrutinib (Calquence) är relevanta jämförelsealternativ till zanubrutinib (Brukinsa) och har redovisat underlag för jämförelser mot båda läkemedlen. Företaget motiverar det enligt följande. Zanubrutinib är en andra generationens BTK-hämmare, och har därmed samma verkningsmekanism som ibrutinib och akalabrutinib. Ibrutinib och akalabrutinib rekommenderas som första linjens behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, och för relapserande/refraktära patienter i de svenska behandlingsriktlinjerna. Företagets kliniska expert har bekräftat att ibrutinib och akalabrutinib är de vanligast förekommande behandlingarna både för behandlingsnaiva patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, och för relapserande/refraktära patienter.

Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen vad gäller patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation utgörs av studien SEQUOIA. Resultaten från den studien har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data för patienter behandlade med akalabrutinib från studien ELEVATE-TN.

Basen för bedömningen vad gäller patienter som fått minst en tidigare behandling utgörs av studien ALPINE. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data för patienter behandlade med akalabrutinib från studien ELEVATE-RR.

Företaget har redovisat en kostnadsjämförelse där behandlingens kostnad för Brukinsa jämförs med behandlingens kostnad för Calquence. I analysen är läkemedelskostnader och kostnader för biverkningar inkluderade.

Företaget antar att tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation står på behandling under sex år. För patienter som fått minst en tidigare behandling antar företaget en behandlingstid om fyra år. Enligt resultatet i företagets grundscenariot är Brukinsa kostnadsbesparande till ansökt AUP jämfört med Calquence för båda patientgrupperna.

Waldenströms makroglobulinemi

Brukina (zanubrutinib) i monoterapi är även indicerat för två subgrupper för behandling av Waldenströms makroglobulinemi hos vuxna patienter. Företaget har ansökt om subvention för den ena subgruppen, vilka utgörs av patienter som fått minst en tidigare behandling.

Baserat på utlåtande från klinisk expert anser företaget att svårighetsgraden för aktuell patientgrupp är mycket hög. Företaget menar att återfall i WM är mycket allvarligt för patienten och att behovet av nya behandlingar för patientgruppen är stort. Tillståndet är obotligt och överlevnaden är förkortad jämfört med den hos normalbefolkningen.

Företaget anser att Imbruvica (ibrutinib) är relevant jämförelsealternativ till Brukinsa, och har inkommit med underlag för en sådan jämförelse. På TLV:s begäran har företaget även redovisat en jämförelse mot kombinationen av bendamustin och rituximab. Företaget motiverar sitt val av relevant jämförelsealternativ huvudsakligen genom att hänvisa till aktuell svensk klinisk praxis och behandlingsrekommendationer både i såväl det svenska nationella vårdprogrammet som i internationella riktlinjer. Företaget framhåller också att zanubrutinib och ibrutinib har samma indikation vid WM, liknande verkningsmekanismer och motsvarande effektprofiler vilket gör zanubrutinib till ett direkt alternativ till ibrutinib i klinisk praxis.

Företaget menar också att det för behandling i andra linjen fortfarande är lämpligast att jämföra med Imbruvica/ibrutinib då det behövs alternativ till Bendamustin-Rituximab (BR) eftersom dessa patienter ofta redan behandlats med BR i tidigare linjer och inte kan behandlas med samma regim igen enligt både klinisk praxis och Nationellt Vårdprogram. Detta gäller enligt företaget särskilt de patienter som behandlas för ett så kallat tidigt symtomgivande återfall (< 2 år) efter avslutad behandling, vilket tydligt anges i vårdprogrammet.

Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fas 3-studien ASPEN. Resultaten för patienter som behandlades med Brukinsa i denna studie har jämförts indirekt med registerdata från publikationen Tedeschi et al. 2015 i vilken patienter behandlades med bendamustin plus rituximab.

Vid ansökt pris (AUP) är läkemedelskostnaden för Brukinsa cirka 47 700 kronor per patient per 28 dagar.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Brukinsa jämförs med rituximab i kombination med bendamustin. Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid denna jämförelse till cirka 900 000 kronor.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidosöverenskommelse mellan företaget och

regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Brukinsa inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2023. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Brukinsa till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket 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.).

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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

Kronisk lymfatisk leukemi

TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

TLV bedömer, med hänsyn tagen till klinisk relevans och kostnadseffektivitet, att det relevanta jämförelsealternativet till Brukinsa är Calquence (akalabrutinib) för båda subgrupperna som företaget ansökt om subvention för.

TLV:s motivering till val av jämförelsealternativ hos tidigare obehandlad KLL med del(17p)/TP53-mutation

I vårdprogrammet rekommenderas behandling med BTK-hämmare eller Venclxyto för aktuell patientpopulation. Venclxyto har dock en förmånsbegränsning och är inte subventionerat för de patienter som kan bli aktuella för behandling med Brukinsa.

Imbruvica och Calquence ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av aktuell patientpopulation, (dnr 4876/2014 och dnr 2984/2020). Eftersom Calquence inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa är Calquence.

TLV:s motivering till val av jämförelsealternativ hos patienter som fått minst en tidigare behandling

BTK-hämmare rekommenderas för de flesta av patientgrupperna som nämns i vårdprogrammet. I vissa fall rekommenderas även Venclxyto, med eller utan tillägg av rituximab.

TLV har tidigare bedömt att effekten av Venclxyto i kombination med rituximab (VenR) är jämförbar med effekten av Imbruvica hos högriskpatienter med KLL som fått minst en tidigare behandling (dnr 2649/2018). Enligt resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse var kostnaden för användning av VenR högre än kostnaden för Imbruvica vid befintligt AUP, men sidoöverenskommelsen som tecknades för Venclxyto innebar att kostnaden för användning av Venclxyto var lägre än kostnaden för användning av Imbruvica.

Sedan TLV:s utredning av VenR har fastställt AUP för Venclxyto sjunkit. Sedan oktober 2022 finns även en sidoöverenskommelse för Imbruvica som omfattar all försäljning av läkemedlet inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar. Återbäringsnivån i Venclxytos respektive Imbruvicas sidoöverenskommelse omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. Med anledning av detta är det i dagsläget inte möjligt att avgöra huruvida VenR eller Imbruvica utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet till Brukinsa. TLV:s val av relevant jämförelsealternativ till Brukinsa baseras därför på vad som framstår som mest kliniskt relevant, vilket för aktuell patientgrupp är andra BTK-hämmare (Imbruvica och Calquence).

Eftersom Calquence inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica för aktuell patientpopulation bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa utgörs av Calquence.

Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan zanubrutinib (Brukinsa) och akalabrutinib (Calquence) avseende progressionsfri överlevnad (PFS). Data för total överlevnad (OS) var alltför omogna för att kunna användas för en indirekt jämförelse. Sammantaget bedömer TLV att Brukinsa har jämförbar effekt med Calquence.

Resultaten av effektjämförelser mellan Brukinsa och jämförelsealternativet är förknippade med osäkerheter eftersom data i de pivotala studierna är omogna och indirekta jämförelser har använts.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas endast läkemedelskostnader för Brukinsa och Calquence där hänsyn tas till dosreduktion. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Brukinsa är lägre än den för Calquence vid befintligt fastställt AUP.

TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen, som träffats avseende Brukinsa, innebär att kostnaden för användning av Brukinsa inom läkemedelsförmånerna minskar.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 juni 2023, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 juni 2023.

Waldenströms makroglobulinemi (WM)

För den patientgrupp ansökan avser, det vill säga patienter som fått minst en tidigare behandling, bedömer TLV sammantaget svårighetsgraden som hög. Vid bedömningen av svårighetsgrad beaktar TLV påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens karaktär och livslängdspåverkan. Företaget har gjort gällande att sjukdomen har en mycket hög svårighetsgrad. I den riktningen talar det förhållandet att WM är ett obotligt tillstånd med förkortad överlevnad jämfört med vad som är förväntat för normalbefolkningen. Det förhållandet att WM är en lågmalign sjukdom, dvs långsamt växande, och att patienter lever i många år med sin sjukdom, med eller ibland utan behandling, talar dock för att svårighetsgraden inte når upp till mycket hög. Även den omständigheten att många patienter diagnostiseras först i hög ålder och att det är vanligt att patienten avlider av andra orsaker än WM, talar för att svårighetsgraden inte ska bedömas som mycket hög.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är kombinationsbehandling med bendamustin och rituximab.

Enligt 15 § förmånslagen ska TLV göra en jämförelse med relevant behandlingsalternativ. Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. Enligt de allmänna råden kan relevant jämförelsealternativ utgöras av

ett läkemedel som inte har samma indikation, så kallad off-label. Ett jämförelsealternativ kan också i enlighet med TLV:s allmänna råd utgöras av läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna.

Enligt TLV:s konsekvensutredning, som föregick utarbetandet av de allmänna råden, bör läkemedel som inte har samma indikation som det nya läkemedlet i enlighet med TLV:s praxis kunna användas som jämförelsealternativ, förutsatt att det har en ej obetydlig användning i klinisk praxis för det aktuella tillståndet, samt att användningen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet (se TLV:s konsekvensutredning rörande förslag till ändringar i TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2 s. 35). Vid en jämförelse med läkemedel utanför förmånerna, bör det enligt samma konsekvensutredning, inte finnas anledning att anta att läkemedlet inte är kostnadseffektivt (se s. 55 f.). TLV gör en sammanvägd bedömning utifrån TLV:s allmänna råd för att avgöra vilken behandling som utgör relevant jämförelsealternativ.

TLV har i tidigare ärende, se Mayzent (dnr 3403/2019), använt sig av läkemedel som används off-label som relevant jämförelsealternativ och har i tidigare ärenden använt sig av relevanta jämförelsealternativ som inte ingår i förmånerna se t.ex. Otazem (dnr 1561/2018).

Rituximab har ett antal indikationer avseende sjukdomar inom gruppen non-Hodgkins lymfom, där WM ingår. En av indikationerna för bendamustin gäller behandling vid återfall av indolenta non-Hodgkins lymfom och omfattar således WM. Läkemedel med verkningsämnen rituximab och bendamustin ingår idag inte i läkemedelsförmånerna för indikationen WM.

TLV har tillfört expertsvar från tidigare utredning av Brukinsa, dnr 3388/2021, till nu aktuellt ärende. TLV konstaterar att rituximab i kombination med bendamustin ingår i det nationella vårdprogrammets rekommendationer. Kombinationen utgör en väletablerad behandling i Sverige vid WM och användningen kan inte anses som obetydlig för behandling av aktuell indikation. Användningen i svensk klinisk praxis stöds också av utlåtanden från TLV:s kliniska expert och kombinationsbehandlingen får anses vara i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet vid behandling av WM. Expertens uttalande om att kombinationen är en vanlig behandling i andra linjen och senare står inte i motsatsförhållande till det företaget framför om att patienter i andra linjen och senare ofta redan behandlats med kombinationen i tidigare linjer och inte kan behandlas med samma regim igen. Både rituximab och bendamustin är klinikläkemedel och tillhandahålls genom generika och upphandlas regionalt. Med beaktande av kostnader för användning, behandlingseffekt samt användning i klinisk praxis gör TLV den sammanlagda bedömningen att det mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet och därmed relevanta jämförelsealternativet för Brukinsa är kombinationen rituximab och bendamustin.

Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Brukinsa jämfört med kombinationen av bendamustin och rituximab avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). TLV bedömer att Brukinsa har bättre effekt än det relevanta jämförelsealternativet. Det är dock svårt att kvantifiera graden av effektskillnader.

Resultaten av effektjämförelser mellan Brukinsa och det relevanta jämförelsealternativet är förknippade med osäkerheter eftersom data i den pivotala studien är omogna och indirekta jämförelser har använts.

TLV bedömer att det råder osäkerhet kring företagets antaganden om hur länge patienter som behandlas med Brukinsa är progressionsfria och vid liv. TLV har justerat företagets antaganden gällande extrapolerad överlevnad och relativ effekt, vilket leder till en högre kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundscenario.

TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen som träffats avseende Brukinsa innebär att kostnaden för användning av Brukinsa inom läkemedelsförmånerna minskar. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per QALY till 989 000 kronor vid jämförelse mot bendamustin i kombination med rituximab. För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser indikerar att kostnaden per vunnet QALY överstiger vad TLV normalt accepterar vid tillstånd med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Brukinsa vid behandling av Waldenströms makroglobulinemi inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås i denna del.

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, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärfars och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendena har föredragits av medicinska utredaren Sofi Eriksson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Hannah Almquist och juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Sofi Eriksson

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.