

**SÖKANDE**

Astra Zeneca AB  
Karlebyhus 674  
151 85 Södertälje

**SAKEN**

Ansökningar inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 1 juni 2023 ska ingå i läkemedelsförmånerna till i tabellen angivna priser för ytterligare ett användningsområde och ny beredningsform, med den subventionsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Calquence	Hård kapsel	100 mg	60 st	479280	51 557,85	52 604,10
Calquence	Tablett	100 mg	60 st	098276	51 557,85	52 604,10

**Begränsningar**

Subventioneras endast som monoterapi för tidigare obehandlade patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11-q deletion.

**Villkor**

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

## ANSÖKNINGARNA

Calquence i de beredningsformer och styrkor som anges på sid. 1 har godkänd indikation för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Sedan tidigare ingår Calquence, kapslar, i läkemedelsförmånerna med begränsning till behandlingsnaiva KLL-patienter med en kromosomavvikelse; del(17p) eller en genmutation i TP53-genen samt till KLL-patienter som tidigare fått behandling (dnr 2984/2020).

Företaget ansöker nu om en utökad subvention för en begränsad patientgrupp samt ny beredningsform, tabletter. Ansökningarna avser Calquence i monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

## UTREDNING I ÄRENDENA

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats och ackumulerats i benmärg och blod. Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress med behov av behandling. Vid behov av behandling rekommenderas analys av prognostiska och behandlingsprediktiva markörer. TP53-mutation och omuterad IGHV (gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja) samt kromosomavvikelserna 17p- och 11q-deletion har visat sig vara markörer förenat med sämre sjukdomsprognos.

Den aktiva substansen i Calquence, akalabrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i tumörceller leder till att överaktiva signalvägar stängs av och att antalet cancerceller minskar.

Företaget anger Imbruvica (ibrutinib) som relevant jämförelsealternativ till Calquence för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller 11q-deletion. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ med att Calquence och Imbruvica har samma verkningsmekanism och är avsedda för samma patientpopulationer, då både Calquence och Imbruvica är godkända för samma indikation. Vidare motiverar företaget valet av relevant jämförelsealternativ med hänvisning till företagets kliniska experter som menar att Calquence och Imbruvica är relevanta alternativ för behandling av tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad IGHV eller 11q-deletion.

Effekt och säkerhet av akalabrutinib har utvärderats i flera kliniska studier, bland annat i ELEVATE-TN och ELEVATE-RR. Båda studierna är öppna, multicenter, randomiserade fas III-studier och inkluderade KLL-patienter med omuterad IGHV eller 11q-deletion. I ELEVATE-TN jämfördes akalabrutinib som monoterapi samt i kombination med obinutuzumab med klorambucil plus obinutuzumab hos tidigare obehandlade KLL-patienter. I non-inferiority studien, ELEVATE-RR, jämfördes akalabrutinib med ibrutinib hos tidigare behandlade KLL-patienter. Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Calquence och Imbruvica avseende behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad IGHV har företaget kommit in med en matchad justerad indirekt jämförelse, MAIC. Företaget hävdar att akalabrutinib har jämförbar effekt med ibrutinib och bättre säkerhetsprofil avseende bland annat hjärtflimmer och högt blodtryck jämfört med ibrutinib. Företaget styrker resultaten från MAIC-analysen med resultaten från ELEVATE-RR.

Vid ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Calquence till cirka 49 000 kronor per patient per behandlingscykel om 28 dagar. För att visa att kostnaderna för behandling med Calquence är rimliga har företaget inkommit med en hälsoekonomisk analys.

Inom ramen för möjlighet 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 sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Calquence inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2023. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Calquence 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**

KLL är i regel en obotlig sjukdom som kan vara mycket varierande i sitt förlopp. När sjukdomen blir behandlingskrävande är den aktiv och förknippad med symtom och större negativ inverkan med försämrad livskvalitet. Vid sjukdom där IGHV är omuterad eller där en 11q-deletion, en typ av kromosomavvikelse, detekterats uppstår behandlingsbehov ofta tidigare i sjukdomsförloppet och behandling i form av kemoimmunoterapi ger för vissa patienter endast en kort tillbakagång (remission) av sjukdomen. TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för KLL som mycket hög (dnr 863/2020 samt 520/2022), och ser inte anledning att frångå denna bedömning i föreliggande ärende.

TLV har i tidigare subventionsbeslut (dnr 520/2022) bedömt att kostnaden för behandling med Imbruvica (ibrutinib) är rimlig i förhållande till nyttan hos samtliga patienter (yngre och friska samt äldre/sköra med samsjuklighet) som tidigare är obehandlade och har omuterad IGHV eller 11q-deletion. Aktuella ansökningar baseras på studier som inkluderar äldre/sköra patienter med samsjuklighet. Det finns en brist på evidens, i form av kliniska studier, för behandling med Calquence (akalabrutinib) hos yngre och för övrigt friska patienter, men samtidigt har Kommittén för humanläkemedel (CHMP) i sin bedömningsrapport för Calquence (EMA /458179/2020) uttryckt att effektresultaten av behandlingen kan extrapoleras till en yngre och friskare patientpopulation. Imbruvica bör därför enligt TLV:s mening utgöra relevant jämförelsealternativ till Calquence för samtliga patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller 11q-deletion.

Företaget utvärderar effekten av akalabrutinib i förhållande till ibrutinib hos patienter med omuterad IGHV eller 11q-deletion genom en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Företaget styrker resultaten från MAIC-analysen med resultaten från ELEVATE-RR.

Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att akalabrutinib har en jämförbar effekt med ibrutinib vid behandling av behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad IGHV. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan akalabrutinib och ibrutinib hos en äldre och skörare patientpopulation även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.

I samband med subventionsansökan för Imbruvica (dnr 520/2022) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Imbruvica. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. TLV kan därför inte genomföra en direkt jämförelse där behandlingskostnaderna av Calquence jämförs med den faktiska behandlingskostnaden för Imbruvica. TLV gör i stället en jämförelse via resultaten i företagets hälsoekonomiska analyser, genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ.

Det gemensamma jämförelsealternativet i båda dessa utredningar är Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VO). Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Imbruvica uppskattade TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 945 000 kronor för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion, jämfört med VO (dnr 520/2022). Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Calquence är kostnaden per QALY cirka 900 000 kronor för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion, jämfört

med VO. Utifrån detta bedömer TLV att behandlingens kostnaden för Calquence är lägre än behandlingens kostnaden för Imbruvica avseende behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Calquence och Imbruvica.

Företaget har endast ansökt om utökad subvention för en begränsad patientgrupp, det vill säga patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Kostnaden för Calquence bedöms vara rimlig för den användning som omfattas av ansökan.

Företaget har även ansökt om att Calquence i ny beredningsform (tabletter) ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att den nya beredningsformen har jämförbar effekt och säkerhetsprofil samt kostnad som den redan subventionerade beredningsformen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset, förutsatt att subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Calquence i beredningsformen kapsel i styrkan som anges på sid. 1, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är subventionen för Calquence med båda beredningsformerna förenad med följande förmånsbegränsning.

Subventioneras endast för vuxna patienter 1) för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation, 2) för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller kromosomavvikelse; 11q-deletion, samt 3) för behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

Ett villkor för subventionen är att företaget tydligt informerar 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.

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 Mirjana Poljakovic. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Hannah Almqvist och juristen Mattias Ahlstedt deltagit.

Staffan Bengtsson

Mirjana Poljakovic

## **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.