

SÖKANDE

Pfizer AB
Att: Pricing & Reimbursement,
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-10-04 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bosulif	Filmdragerad tablett	500 mg	Blisters, 28 tabletter	492377	33 684,86	33 852,00
Bosulif	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 28 tabletter	479904	8 421,22	8 588,00

Villkor

Företaget ska inkomma med en förnyad hälsoekonomisk analys som inkluderar data från den studie som ligger till grund för det fullständiga marknadsgodkännandet. Analysen ska baseras på aktuell och kommande klinisk användning. Materialet ska redovisas till TLV senast den 1 juni 2019.

ANSÖKAN

Pfizer AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Bosulif	Filmdragerad tablett	500 mg	Blister, 28 tabletter	492377	33 684,86
Bosulif	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 28 tabletter	479904	8 421,22

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är en form av blodcancer. Varje år diagnostiseras i Sverige cirka 80 nya fall med KML. Hos patienter med KML har det uppstått en förvärvad specifik förändring i arvsmassan i vissa blodceller. Kromosomförändringen utgörs av att delar av kromosom 9 och 22 byter plats med varandra, vilket resulterar i hybridgenen BCR/ABL. Detta leder till en ökad aktivitet i enzymet tyrosinkinasa vilket fungerar som en tillväxt- och överlevnadssignal för leukemicellerna och på så sätt driver på sjukdomen. Det speciella utseendet på den 22:a kromosomen har gett upphov till benämningen ”Philadelphiakromosomen”.

Sjukdomen kan delas in i tre kliniska faser: kronisk fas, accelererad fas och blastfas. De flesta patienter diagnostiseras i kronisk fas. Om sjukdomen lämnas obehandlad riskerar den att övergå till blastfas/blastkris, vilket liknar akut leukemi och tydligt ökar risken för allvarliga infektioner och blödningar. Övergången mellan kronisk fas och blastfas sker ibland via en accelererad fas.

Den svenska KML-gruppen¹ har utarbetat nationella riktlinjer för behandling av patienter med KML. Enligt dessa utgör imatinib och nilotinib första linjens behandling hos alla patienter. Av dessa ger nilotinib, under de första behandlingsåren, en snabbare och djupare reduktion av antalet leukemiceller än imatinib, vilket synes medföra en något minskad risk för sjukdomsprogression. Mot detta kan vägas att erfarenheterna kring långtidseffekter och långtidssäkerhet ännu är störst för imatinib. Sammantaget anser KML-gruppen att bägge läkemedlen utgör fullgoda behandlingsalternativ vid nydiagnosticerad KML i kronisk fas.

Bosulif innehåller den aktiva substansen bosutinib och används för att behandla vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) och ges till patienter som är ”Philadelphiakromosompositiva” (Ph+). Bosutinib är en tyrosinkinashämmare och hjälper till att kontrollera tillväxten och spridningen av leukemiceller vid KML genom att blockera enzymernas verkan.

¹ Grupp av KML-intresserade läkare från hela Sverige. Bland dessa finns regionalt utsedda representanter från samtliga sjukvårdsregioner. Svenska KML-gruppens huvuduppgifter är att utarbeta och fortlöpande uppdatera nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av KML

EMA beviljade Bosulif ett villkorligt godkännande trots avsaknad av fas III-studier då det fanns ett stort medicinskt behov av farmakologiska alternativ och att nytan i och med att produkten omedelbart blir tillgänglig på marknaden överväger riskerna.

Bosulif undersöktes i en fas I/II studie med 570 patienter som hade Ph+ KML som tidigare behandlats med minst en tyrosinkinashämmare (TKI). Från studien var det resultaten från 52 patienter som var det främsta skälet att bevilja villkorligt godkännande enligt EMA.

Av de 52 patienter som nämndes ovan var 36 patienter i kronisk fas. 21 av dessa patienter behandlades med Bosulif efter behandlingssvikt på imatinib och ytterligare en andra generationens TKI varav nio patienter fick betydande cytogenetisk respons (MCyR) eller bättre. 15 patienter i kronisk fas hade endast fått imatinib och nio av dessa patienter fick en betydande cytogenetisk respons eller bättre.

Resterande 16 patienter av totalt 52 patienter hade en framskriden sjukdom (5 patienter med KML i accelererad fas och 11 patienter med KML i blastfas). Av de 5 patienterna med sjukdom i accelererad fas uppnådde 4 en betydande behandlingsduration som varierade mellan 46 och 114 veckor. Av de 11 patienterna med sjukdom i blastfas kvarstod 3 patienter på behandling i mer än 24 veckor med betydande respons.

De allvarligaste biverkningarna vid behandling av Bosulif var trombocytopeni, anemi, diarré och utslag samt neutropeni och förhöjd halt av lever- och matsmältningsenzym. EMA bedömde att de biverkningar som Bosulif är förknippat med var acceptabla med tanke på det stora medicinska behovet hos patienter för vilka Bosulif är avsett.

Den godkända indikationen innebär att Bosulif kan komma in som behandling i andra linjen och senare linjers behandling. Det finns inga jämförande studier mellan Bosulif, dasatinib och nilotinib. Företaget har inkommit med en indirekt analys för andra linjens behandling för att bedöma effekten mellan Bosulif, dasatinib och nilotinib. Enligt denna är kumulativ MCyR, progressionsfri överlevnad och total överlevnad vid 2 år relativt likvärdigt mellan de tre läkemedlen. Företaget har gjort en indirekt analys för tredje linjens behandling. Enligt företaget är bilden mer komplex i den här jämförelsen då patienter i studierna är olika sjuka samt att effektmätningen är olika i de olika studierna. Dock drar företaget utifrån tillgängliga data slutsatsen att både Bosulif, dasatinib och nilotinib har effekt i tredje linjens behandling, samt att denna ter sig som relativt likvärdig mellan preparaten.

Företaget hävdar att behandling med Bosulif för indikerad patientpopulation kommer att ske till en lägre kostnad och med en högre livskvalitet för patienten än med nuvarande behandlingsalternativ. Företaget har gjort kostnadsberäkningar vid antagande om att den totala behandlingstiden med TKI för patienten blir oförändrad, samt om den förlängs något. TLV har gjort kompletterande beräkningar.

Den rekommenderade dosen av Bosulif är 500 mg och innebär en dagskostnad på 1 209 kr per tablett och behandlingsdag. TLV konstaterar att behandling med 600 mg ger en högre kostnad, 1 516 kr. I den kliniska fas 2-prövningen ökades dosen för 15,2 % av patienterna till 600 mg en gång dagligen. Utifrån denna fördelning konstaterar TLV att kostnaden för Bosulif

i genomsnitt skulle vara 1 256 kr per behandlingsdag vilket fortfarande är en lägre kostnad än för jämförelsealternativen. TLV har i den totala kostnadsanalysen även tagit hänsyn till att ytterligare kassation av läkemedel kan uppstå när patienten byter läkemedel.

Företaget har redogjort för övriga behandlingarkostnader som uppkommer i form av bland annat vårdbesök, blodtransfusion, röntgen, CT-scan, RNA-analys och benmärgsprov. Den totala resursåtgången är avhängig patienternas sjukdomsfas men också behandlingssvar. Företaget anser att Bosulif för den relevanta patientpopulationen ger ett bättre behandlingssvar, vilket innebär att vissa undersökningar genomförs i mindre utsträckning vilket i sin tur innebär minskade kostnader.

Ett bättre behandlingssvar innebär även en högre livskvalitet. Företaget har gjort beräkningar på hur många kvalitetsjusterade levnadsår detta skulle kunna innebära utifrån tidigare publicerade nyttovikter. Deras sätt att räkna tar dock inte hänsyn till hur sjukdomen utvecklar sig över tid.

Företaget har i sina beräkningar antagit att Bosulif har en positiv effekt på patientens produktivitet i det fall läkemedlet ger upphov till en förlängd behandling och överlevnad. TLV har i sina beräkningar antagit att en effekt på produktiviteten uteblir. Både företagets och TLV:s uträkningar ger en lägre behandlingarkostnad per dag för Bosulif än dasatinib och nilotinib. Beräkningarna visar också att om den totala behandlingstiden på TKI för patienterna blir den samma med Bosulif, så är kostnaden för behandling med Bosulif lägre. Om Bosulif skulle innebära en förlängd behandling med TKI så skulle de totala kostnaderna kunna bli större med Bosulif. Detta beror på hur länge patienten står på behandling med jämförelsealternativet och Bosulif.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat något yttrande till TLV.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får också förenas med särskilda villkor.

Bosulif är ett sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningsstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

TLV gör följande bedömning.

Kronisk myeloisk leukemi är en sjukdom med hög svårighetsgrad. Bosulif är indicerat för behandling av kronisk myeloisk leukemi som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ.

Vid utvärdering av Bosulif är det lämpligt att jämföra med dasatinib (Sprycel) och nilotinib (Tasigna) då dessa är alternativ i behandlingslinjer efter imatinib (Glivec).

Enligt utredningsprotokoll från den godkännande myndigheten EMA framgår att Bosulif har visat sig vara effektivt när det gäller att kontrollera KML hos patienter där imatinib, dasatinib och nilotinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. Med tanke på bland annat det stora medicinska behovet hos dessa patienter har därför Bosulif blivit godkänt trots att det bara finns data från en fas 1/2-studie.

Jämförelsen mellan Bosulif, dasatinib och nilotinib bygger främst på en indirekt jämförelse, vilket alltid medför viss osäkerhet. Vid denna jämförelse förefaller det vara rimligt att anta likvärdig effekt för andra linjens behandling. För tredje och senare linjers behandling är studieuppläggen för olika och tillgången på data för bristfällig för att dra säkra slutsatser om de tre läkemedlens effekt. Det finns förhoppningar om att Bosulif i aktuella behandlingslinjer kan ge ett bättre svar för de patienter som omfattas av indikationen, än vad de hade fått med övriga TKI. EMA har med anledning av detta beviljat ett villkorat godkännande trots att tillräcklig data saknas.

Företaget har inkommit med beräkningar för kostnader och nyttor under olika antaganden om behandlingstid. TLV har gjort kompletterande beräkningar. Kostnaden per behandlingsdag är lägre med Bosulif. Givet samma behandlingstid och effekt är behandling med Bosulif därför kostnadsbesparande.

Det finns en betydande osäkerhet kring hur det faktiska utfallet kommer att bli i klinisk vardag. Om effekten och användningen i klinisk vardag inte stämmer överens med användningen i den kliniska studien kan frågan om läkemedlets kostnadseffektivitet komma i ett annat läge.

Bosulif är den första TKI att bedömas för tredje linjens användning. Företaget har lämnat in det underlag som för närvarande finns tillgängligt. Sammantaget finner TLV att företaget har visat att Bosulif är kostnadseffektiv givet dessa förutsättningar, men osäkerheten är stor på

grund av avsaknad av klinisk data och fas 3-studier. Osäkerheten kan dock accepteras om beslutet förenas med ett villkor om att företaget ska inkomma med kompletterande uppgifter så fort dessa finns att tillgå.

Med hänsyn till att godkännandet från EMA är i ett mycket tidigt skede och förenat med villkor om uppföljning samt då osäkerheten i det kliniska underlaget medför osäkerheter i läkemedlets kostnadseffektivitet ska ett beslut om bifall förenas med ett villkor. Villkoret innebär att företaget ska komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys där hänsyn tagits till effekterna från den kliniska studie som företaget blivit ålagd av EMA att göra för att få ett fullständig godkännande.

Sammanfattningsvis finner TLV att ansökan uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset med ovan angivet villkor. Ansökan ska därför bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, hälsoekonomen Ingemar Eckerlund, docenten Susanna Wallerstedt och fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit den medicinske utredaren Wing Cheng och hälsoekonomen Martin Eriksson. I handläggningen har även juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson deltagit.

Catarina Andersson Forsman

Wing Cheng