

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Iclusig (ponatinib)

Tablett

Utvärderad indikation

Iclusig är avsett för patienter som inte svarat på eller inte tål andra läkemedel för behandling av två olika typer av blodcancer.

Skrivning enligt produktresumén:

Iclusig är avsett för vuxna patienter med

- Kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Iclusig
Aktiv substans	ponatinib
ATC-kod	L01XE24
Beredningsform	tablett
Företag	ARIAD Pharmaceuticals
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	22 maj 2015 om inget klockstopp
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk myeloisk leukemi (KML) och Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Beror av sjukdomsfas (KML) och mutationsstatus och svårighetsgraden varierar från medelhög till hög. För Ph+ ALL bedöms svårighetsgraden som medelhög-hög.
Relevant jämförelsealternativ	KML= Bosulif (bosutinib) Ph+ ALL= bästa möjliga omvårdnad
Antal patienter i Sverige	████████████████████
<i>Beskrivning av markanden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	████████████████████

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Iclusig	15 mg	Burk, 60 tabletter	63 702	63 869
Iclusig	45 mg	Burk, 30 tabletter	63 702	63 869

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Gustav Lanne (hälsoekonom) och Anna Mård (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 4312/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall

- Både kronisk myeloisk leukemi (KML) och akut lymfatisk leukemi (ALL) är olika typer av blodcancer som leder till att canceromvandlade blodkroppar tränger undan friska blodkroppar i benmärgen och blodcirkulationen.
- Iclusig är avsett för vuxna patienter med:
 - kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib (Sprycel) eller nilotinib (Tasigna); som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib (Glivec) inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.
 - Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.
- Svårighetsgraden¹ för KML bedöms olika beroende på sjukdomsfas och spänner från medelhög till hög. För PH+ ALL bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög- hög. För patienter med T315I-mutation bedöms svårighetsgraden som hög oavsett grundsjukdom. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter med KML är Bosulif (bosutinib) och för patienter med Ph+ ALL bästa möjliga omvårdnad. TLV bedömer att allogen stamcellstransplantation inte är ett relevant jämförelsealternativ för någon av grupperna då Iclusig inte kommer att ersätta en stamcellstransplantation.
- Ansökt pris är 63 869 kronor per paket (AUP) för båda förpackningsstorlekarna (60 tabletter à 15 mg och 30 tabletter à 45 mg).
- Företaget använder sig av tre olika markovmodeller för att skatta den inkrementella kostnadsnyttokvoten av behandling med Iclusig.
- För inledande kronisk fas är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY cirka 330 000 kronor.
- För accelererad fas är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY cirka 220 000 kr.
- För blastkris är Iclusig dominerad jämförelsealternativ Bosulif. Osäkerheten i detta resultat är mycket hög eftersom resultatet bygger på en indirekt jämförelse mellan Iclusig och Bosulif där studieförutsättningarna är väldigt olika.
- För Ph+ ALL är Iclusig dominant mot jämförelsealternativet bästa möjliga omvårdnad om allogen stamcellstransplantation är möjlig. Om allogen stamcellstransplantation inte är möjlig är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY jämfört med bästa möjliga omvårdnad cirka 330 000 kronor.

¹ På en skala låg-medelhög-hög

Innehållsförteckning

1	Bakgrund	1
2	Medicinskt underlag	1
2.1	Läkemedlet	2
2.2	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.3	Klinisk effekt och säkerhet	4
3	Hälsoekonomi	10
3.1	Modellstruktur och klinisk effekt	10
3.2	Hälsorelaterad livskvalitet	13
3.3	Kostnader och resursutnyttjande.....	13
4	Resultat	15
4.1	TLV:s grundscenario.....	15
4.2	Budgetpåverkan.....	19
4.3	Samlad bedömning av resultaten.....	19
5	Subvention och prisnivåer i andra länder	20
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	20
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	20
6	Regler och praxis	21
6.1	Den etiska plattformen	21
6.2	Författningstext m.m.	21
6.3	Praxis	21
7	Synpunkter från externa parter	21
8	Sammanvägning	21
9	Referenser	23
Bilagor	25
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	25
	Bilaga 2 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen.....	26
	Bilaga 3 – Praxis, tidigare beslut.....	26

1 Bakgrund

Iclusig innehåller den aktiva substansen ponatinib och fick marknadsgodkännande den 1 juli 2013. Företaget ansökte om subvention hösten 2013 men drog tillbaka sin ansökan på rekommendation av TLV på grund av den då pågående, EMA-initierade, översynen av vaskulära biverkningar enligt en Artikel 20 procedur². Iclusig har sär läkemedelsstatus i Europa.

2 Medicinskt underlag

Kronisk myeloisk leukemi

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är den minst vanliga av de fyra huvudtyperna av blodcancer (leukemi); akut myeloisk leukemi (AML), KML, akut lymfatisk leukemi (ALL, se nedan) och kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

KML är en typ av blodcancer som leder till att canceromvandlade blodkroppar tränger undan friska blodkroppar i benmärgen och blodcirkulationen. Sjukdomen utvecklas initialt vanligtvis långsamt och symtom som anemi, blödningar och infektioner kan uppkomma först flera år efter att sjukdomen debuterat. Den förekommer främst hos vuxna och blir vanligare med stigande ålder med en medianålder för diagnos runt 60 år. Sjukdomen är något vanligare hos män än hos kvinnor.[1] Cirka 85 patienter per år nydiagnosticeras med KML i Sverige [2].

KML delas in i tre faser:

- *Inledande kronisk fas*

Denna fas varar vanligtvis ett antal år och kan skilja stort mellan olika individer. Under denna fas fortskrider sjukdomen mycket långsamt. Patienterna kan förbli stabila, med liten eller ingen förändring i sjukdomens svårighetsgrad under långa perioder. Många har inga eller endast minimala symptom i denna fas. KML i denna fas diagnostiseras ofta av en slump i samband med blodprover.

- *Accelererad fas*

Med tiden fortskrider sjukdomen och dess karaktär förändras. Antalet canceromvandlade celler i benmärgen och blodet ökar. Det leder till att normala celler trängs undan och får svårt att överleva. Det ger upphov till de symptom som ofta förekommer: blodbrist (anemi) på grund av minskat antal röda blodkroppar, blödningar och blåmärken på grund av få blodplättar och infektioner på grund av ett lågt antal normala vita blodkroppar. Denna fas varar cirka 6-24 månader.

- *Blastkris (blastkris)*

I denna fas blir sjukdomen snabbt värre och beter sig mer som en akut leukemi. Många omogna blaster utvecklas vilka tränger undan de friska cellerna i benmärgen och blodet vilket leder till förvärrade symptom. [1]

Akut lymfatisk/lymfoblastisk leukemi

Akut lymfatisk leukemi eller akut lymfoblastisk leukemi (ALL) är en akut form av leukemi. Likt KML kan ALL beskrivas som cancer i blodbildande celler i benmärgen som leder till en

² This type of procedure is triggered for medicines that have been authorised via the centralised procedure in case of manufacturing or safety issues.

överproduktion av canceromvandlade vita blodkroppar. De canceromvandlade blodkropparna ersätter de normala blodkropparna i benmärgen och blodcirkulationen. Patienter med akut leukemi försämras vanligen snabbt, ofta med en snabb utveckling av benmärgssvikt.[3] Ungefär 70 vuxna per år diagnosticeras med ALL i Sverige och medianåldern för insjuknande är cirka 50 år [4]. Tidigt svar på kemoterapi verkar vara en viktig positiv prognostisk indikator hos både vuxna och barn.

För vissa patienter kan ALL utvecklas från den lymfoblastiska fasen av KML.[3]

Phialdelphiakromosomen

Philadelphiakromosomen uppkommer genom att genetiskt material från kromosom 9 förflyttas till kromosom 22 vilket leder till onormal signalering i cellen med en överproduktion av vita blodkroppar. Förekomst av denna hybridgen benämns philadelphiakromosom positiv sjukdom och är sannolikt en bakomliggande orsak till KML [2]. Den förekommer också hos cirka 25-50% hos alla vuxna patienter med ALL [5].

T315I-mutation

T315I är en genmutation som förekommer hos både KML och ALL patienter. Förekomsten av mutationen är förknippad med en sämre prognos och behandlingsresistens mot tyrosinkinashämmare (TKI) så som imatinib, dasatinib, nilotinib eller bosutinib.

2.1 Läkemedlet

2.1.1 Indikation

Iclusig är avsett för **vuxna patienter** med:

- kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib (Sprycel) eller nilotinib (Tasigna); som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib (Glivec) inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.

2.1.2 Verkningsmekanism

Iclusig (ponatinib) är en så kallad tyrosinkinashämmare som hämmar aktivitet hos specifika tyrosinkinaserna. Tyrosinkinaserna utgör en viktig signal i bildningen av onormala vita blodkroppar. När aktiviteten av tyrosinkinaserna hämmas kan tumörkrymping uppstå.

2.1.3 Dosering/administrering

Tablett Iclusig doseras med 45mg en gång dagligen. Vid biverkningar såsom till exempel benmärgspåverkan kan dosjusteringar göras utifrån protokoll i produktresumén. Behandling ska fortgå så länge patienten inte visar tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

2.2 Behandling och svårighetsgrad

Det finns inga nationella riktlinjer från t ex Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket för varken ALL eller KML.

2.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

KML

De behandlingsrekommendationer [5] som finns från Svensk förening för hematologi ska ses som en övergångslösning mellan de gamla och de nya som nu planeras tillsammans med Regionala Cancer Centra.

Första linjens behandling av KML utgörs av behandling med någon av de tre TKI:erna imatinib (Glivec), nilotinib (Tasigna) eller dasatinib (Sprycel). Dessa behandlingsalternativ är dock inte aktuella för patientgruppen som enligt Iclusigs indikation ska vara resistent eller intolerant mot ovan nämnda TKI:er.

Som andra linjens behandling efter svikt på imatinib (Glivec) rekommenderas dasatinib (Sprycel) eller nilotinib (Tasigna). Även bosutinib (Bosulif) kan användas om ingen av de tidigare nämnda TKI:erna är ett lämpligt behandlingsalternativ. Enligt rekommendationerna ska byte av TKI i andra linjen och senare innefatta noggranna överväganden kring nytta-risk för den enskilda patienten.[5]

Vid T315I-mutation rekommenderas Iclusig då den enligt rekommendationerna är den enda TKI:en med dokumenterad klinisk effekt. Man bör även överväga möjligheten till stamcellstransplantation.

ALL

Enligt de nationella riktlinjerna för behandling av ALL hos vuxna från svenska vuxen ALL-gruppen [6] rekommenderas för patienter med Ph+ ALL induktionsbehandling med olika kurer av kemoterapi eventuellt följt av en stamcellstransplantation. Parallellt med kemoterapi rekommenderas TKI:en imatinib (Glivec) eller ibland dasatinib (Sprycel) beroende på patientens ålder och hälsostatus. Nilotinib (Tasigna) saknar indikation vid Ph+ ALL och förekommer inte i dessa riktlinjer. Inga specifika rekommendationer finns för T315I-mutationen.

2.2.2 Jämförelsealternativ

För behandling av KML i olika faser har företaget kommit in med jämförelser mot flera olika jämförelsealternativ: dasatinib (vid resistens mot nilotinib), nilotinib (vid resistens mot dasatinib), dasatinib (vid fortsatt behandling), nilotinib (vid fortsatt behandling), bosutinib, hydroxylurea, interferon-alfa och allogen stamcellstransplantation.

Vid Ph+ ALL har företaget jämfört med bästa möjliga omvårdnad.

I båda grupperna har man gjort jämförelser av patientgrupper som både är och inte är aktuella för en stamcellstransplantation.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter med KML är bosutinib (Bosulif)³. TLV bedömer att allogen stamcellstransplantation inte är ett relevant jämförelsealternativ då Iclusig aldrig kommer att ersätta en stamcellstransplantation.

För Ph+ ALL bedömer TLV att bästa möjliga omvårdnad är det mest relevanta jämförelsealternativet eftersom man enligt läkemedlets indikation ska vara intolerant eller inte svara på de två TKI:erna som annars rekommenderas. Inte heller här bedömer TLV att stamcellstransplantation utgör ett relevant jämförelsealternativ då Iclusig inte kommer att ersätta denna behandlingsform. I begreppet bästa möjliga omvårdnad innefattar TLV i detta fall även cytostatikabehandling då både patienter aktuella för en stamcellstransplantation samt de som inte är det behandlas med olika cytostatikakurer parallellt med TKI:erna.

För de patienter som har en T315I-mutation bedömer TLV att bästa möjliga omvårdnad är det mest relevanta jämförelsealternativet. Det då mutationen ter sig vara förknippad med

³ Bosulif fick 2013 ett villkorat godkännande att ingå i läkemedelsförmåner med följande vilkorstext: "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". Även godkännandet från EMA är villkorat pga av avsaknad av en fas-3 studie.

resistens mot övriga tyrosinkinashämmare (imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel) eller nilotinib (Tasigna).

TLV bedömer inte tyrosinkinashämmarna imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel) eller nilotinib (Tasigna) som relevanta jämförelsealternativ då Iclusigs indikation tydligt anger att Iclusig är avsett för patienter som av en eller annan anledning inte kan ta dessa läkemedel. TLV anser heller inte att hydroxylurea eller interferon-alfa är relevanta jämförelsealternativ då TLV:s förståelse är att de används till enstaka patienter i undantagsfall, till exempel innan säkerställd diagnos.

2.2.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden⁴ för KML bedöms olika beroende på sjukdomsfas. För patienter aktuella för andra linjens behandling bedöms den av TLV enligt följande:

1. kroniska fas: medelhög då tillståndet varken kan betraktas som bagatellartat eller livshotande,
2. accelererade fas: medelhög till hög,
3. blastkrisen: hög eftersom sjukdomen här snabbt förvärras. TLV:s bedömning är att tillståndet kan likställas med palliativ vård eller en livshotande situation.

För PH+ ALL bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög till hög.

För patienter med T315I-mutation bedöms svårighetsgraden som hög oavsett grundsjukdom då förekomsten av mutationen oftast är förknippad med en dålig prognos.

Alla bedömningar görs på gruppnivå. TLV är medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

2.3 Klinisk effekt och säkerhet

2.3.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias J.E.Cortes <i>et al</i> 2013 [7]	Fas 2 Öppen	Okontrollerad (ingen jämförelsearm)	449st både KML och Ph+ ALL med eller utan T315I mutation	Ponatinib visade antileukemisk effekt oavsett sjukdomsfas eller mutationsstatus.

Metod

Ponatinibs (Iclusig) effekt och säkerhet undersöktes i en öppen (okontrollerad), fas-2 studie bland patienter med KML eller Ph+ ALL⁵ resistenta eller intoleranta mot tyrosinkinashämmarna dasatinib eller nilotinib eller förekomst av T315I-mutation.

Patienterna skulle vara 18 år eller äldre med en funktionsstatus (ECOG) på 0-2. Patienterna behandlades alla initialt med 45mg ponatinib en gång dagligen (dosjusteringar var tillåtna men preciseras inte närmare i publikationen) och delades in i grupper enligt nedan.

⁴ På en skala låg-medelhög-hög.

⁵ Definierad som mer än 30% lymfocytiska blaster i blod eller benmärg vid diagnos, samt ingen tidigare historik av KML

- patienter med KML-kronisk fas (n=270)
- patienter med KML – accelererad fas (n=85)
- patienter med KML – blast fas (n=62)
- patienter med Ph+ ALL (n=32)

Behandlingen pågick fram till sjukdomsprogression, uppkomst av oönskade händelser som inte tolererades, behandlingsavbrott på initiativ av behandlande läkare eller patientens tillbakadragande av deltagande i studien.

Primärt effektmått i studien var betydande cytogenetiskt svar (MCyR⁶) inom 12 månader från behandlingsstart för patienter med KML i kronisk fas och betydande hematologiskt svar (MaHR) inom 6 månader för patienter med KML i accelererad eller blastkris, samt Ph+ ALL.

Sekundära effektmått inkluderade komplett (CCyR) eller partiellt cytogenetiskt svar (PCyR) samt konfirmerat MCyR för patienter med KML i accelererad och blastkris samt Ph+ ALL och komplett hematologiskt svar för patienter med KML i kronisk fas. Sekundära effektmått för alla diagnoser inkluderade betydande molekyllärt svar (MMR⁷), tid till respons, duration av respons, progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) samt utvärdering av läkemedlets säkerhet.

Företaget har även lämnat in viss uppföljningsdata efter 24 månader.

Tabell 2 visar en demografisk överblick.

Tabell 2 Demografisk översikt

	KML- kronisk	KML – accelererad	KML – blast	Ph+ ALL
Medianålder (spann)	60 (18-94)	60 (23-82)	53 (18-74)	62 (20-80)
Andel (%) över 65 år	37 (n=101)	32 (n=27)	23 (n=14)	41 (n=13)
Median tid från diagnos (år)	7,0 (0,5-27,4)	7,0 (0,3-28,5)	4,0 (0,5-27,2)	1,5 (0,5-7,8)
Andel som tidigare haft TKI	≥2 = 93% (n=252) ≥3 = 60% (n=161)	≥2 = 94% (n=80) ≥3 = 60% (n=51)	≥2 = 95% (n=59) ≥3 = 60% (n=37)	≥2 = 81% (n=26) ≥3 = 41% (n=13)
TKI				
Imatinib	97% (261)	99% (84)	94% (58)	84% (27)
Dasatinib	80% (217)	82% (79)	94% (58)	94% (30)
Nilotinib	68% (184)	66% (56)	66% (41)	41% (13)
Bosutinib	9% (24)	6% (5)	6% (4)	0
Mediantid, år med tidigare TKI	5,4 (0,4-13,3)	5,1 (0,3-12,1)	2,0 (0,1-11,6)	1,2 (0,1-8,2)

TKI= Tyrosinkinashämmare, tyrosine kinase inhibitor

⁶ Major cytogenic response inkluderar även komplett cytogeniskt svar (complete cytogenic response) samt partiellt cytogeniskt svar (partial cytogenic response).

⁷ MMR= Major Molecular Response.

Resultat

KML – kronisk fas

Totalt nådde 56% (95% KI 50-62) av patienterna det primära effektmåttet, MCyR, inom 12 månader från behandlingsstart. CCyR uppnåddes hos 46%.

Andelen patienter med MCyR av de med en T315I mutation var 70% (95% KI 58-81) och 66% för CCyR. Av de patienter som tidigare behandlats med en, två eller tre TKI:er uppnådde 81% (n= 13 av 16), 61% (n=65 av 105) respektive 46% (n=63 av 143) ett MCyR med ponatinib.

Vid 24 månaders uppföljning var andelen patienter som vid någon tidpunkt uppvisat MCyR, 60%. Andelen patienter av dessa 60% vilka vid 24 månader fortfarande svarade på behandlingen med en bibehållen MCyR uppskattades till 89% (95% KI 82-93). Andelen patienter med PFS var 67% (mediantid för PFS 29 månader). Medianen för total överlevnad vid 24 månader var ännu inte uppnådd men var 86% av patienterna var fortfarande i livet. Patienter som tidigare behandlats med färre antal tyrosinkinashämmare (TKI) uppnådde bättre cytogenetiska, hematologiska och molekylära svar. Andelen patienter med en, två eller tre tidigare TKI:er och som vid 24 månader uppnådde MCyR var 84, 64 respektive 47%.

KML – accelererad fas

Totalt uppnådde 55% (95% KI 44-66) av patienterna i accelererad fas det primära effektmåttet MaHR efter 6 månader och MCyR uppnåddes av 39%. Andelen patienter med mutationen T315I som uppnådde MaHR vid 6 månader var 50%.

Vid 24 månader beräknades den progressionsfria överlevnaden till 37% med en median på 15 månader. Den totala överlevnaden hade ännu inte uppnåtts vid 24 månader men beräknades till 72%.

KML- blastkris

MaHR vid 5 månader uppnåddes av 31% (95% KI 20-44) och MCyR av 23%.

Mediantiden i studien för PFS var 4 månader (19% vid 12 månader) och mediantiden för den totala överlevnaden var 7 månader. Den totala överlevnaden var 29% vid 12 månader och 18% vid 24 månader.

Ph+ ALL

MaHR vid 6 månader uppnåddes av 41% (95% KI 24-59) och MCyR av 47% (95% KI 29-65).

Mediantiden i studien för PFS var 3 månader (7% vid 12 månader) och mediantiden för den totala överlevnaden var 8 månader. Den totala överlevnaden vid 12 månader var 40% och 21 % vid 24 månader.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Behandlingstiden för ponatinib var i median 12,8 månader (1 dag- >24,8 månader). Dos-sänkningar förekom hos 55% av patienterna (mediantid till dosreduktion 2,3 månader) och 67% hade minst ett behandlingsavbrott.

De vanligaste oönskade händelserna av icke hematologisk karaktär inkluderade hudutslag (34%) torr hud (32%) och buksmärta (22%), de flesta av grad 1 och 2. De vanligaste hematologiska biverkningarna inkluderade trombocytopeni (37%), neutropeni (19%) och anemi (13%).

Exempel på allvarliga biverkningar som förekom hos minst 1% av patienterna under studien inkluderar inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), buksmärta, förhöjda lipaser, diarré,

feber (pyrexia), trombocytemi⁸, neutropeni⁹, febril neutropeni¹⁰ och pancytopeni¹¹. Arton patienter dog under studietiden, fyra patienter dog av blodförgiftning (sepsis) eller septisk chock. Fem dödsfall¹² bedömdes av behandlande läkare att ha ett troligt samband med behandlingen av ponatinib.

Ökad risk för vaskulär ocklusion

EMA avslutade under hösten 2014 [8] sin översyn av Iclusigs (ponatinib) fördelar och risker. Översynen gjordes till följd av en tidigare bedömning av tillgängliga data från kliniska prövningar som indikerade ett högre antal fall av blodproppar och ocklusion (blockeringar) i artärer/ vener än vad som tidigare observerats.

EMA:s översyn visar att tillgängliga uppgifter tyder på att risken för proppar och ocklusion av blodkärlen vid behandling med ponatinib sannolikt är dosrelaterad men uppgifterna idag är allt för osäkra för att formellt rekommendera lägre doser av Iclusig. Det finns även en risk att lägre doser kanske inte uppnår samma effekt. Den rekommenderade startdosen av Iclusig kvarstår därför på 45 mg en gång dagligen. Produktinformationen uppdateras med förstärkta varningar om riskerna med Iclusig. Även vårdpersonal ska förses med uppdaterad information om eventuella dosreduktioner av Iclusig hos patienter med KML i kronisk fas som svarar bra på behandlingen men som kanske har en högre risk för olika typer av blodkärlsblockering. EMA skriver även att behandling med Iclusig bör avbrytas om man inte uppnått ett fullständigt hematologiskt svar inom tre månader från behandlingsstart.

Biverkningar enligt produktresumén

Biverkningsavsnittet i produktresumén bygger på ovan beskrivna studie. Det som utmärker sig lite från det som beskrivs i artikeln är frekvensen av olika typer av hjärtåkommor så som hjärtsvikt, angina pectoris, kransartärssjukdom, perikardell utgjutning, förmaksflimmer och minskad ejektionsfraktion som alla anges som vanligt¹³ förekommande biverkningar.

TLV:s bedömning: Ponatinib har visat på goda resultat vid behandling av KML och Ph+ ALL. Dock bygger underlaget på en fas-2 okontrollerad studie vilket gör att man inte vet hur den aktuella effekten ställer sig gentemot placebo. EMA konkluderar i sin utredningsrapport att resultaten från fas-2 studien tillsammans med en tidigare genomförd fas-1, dos-responsstudie visar på kliniskt relevanta resultat, framförallt för patienter med KML och T315I mutationen.

TLV bedömer att företaget vidtagit de åtgärder som är möjliga kring den osäkerhet som rådde vid företagets tidigare ansökan kring önskad vaskulära händelser.

2.3.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det finns inga direkt jämförande studier mellan ponatinib och bosutinib (Bosulif) hos KML-patienter. Det är även svårt att göra indirekta jämförelser då de studier som finns har varit okontrollerade (single-arm), fas 1-2 studier. Det gör att endast mycket grova slutsatser kan dras av en indirekt jämförelse. Bosulif har ett villkorat godkännande i Europa för indikationen som grundade sig på ett mycket stort medicinskt behov för patientgruppen och en antydning om att läkemedlets effekter överväger dess risker. Även TLV villkorade företagets subventionsansökan¹⁴.

⁸ Trombocytemi=brist på blodplättar

⁹ Neutropeni = brist på en specifik typ av vita blodkroppar (neutrofil granulocyter)

¹⁰ Febril neutropeni= neutropeni i kombination med feber

¹¹ Pancytopeni= brist på alla typer av blodkroppar i blodet.

¹² KML-kronisk fas= lunginflammation 1 patient, hjärtinfarkt en patient, accelererad fas=svampinfektion i lungorna en patient, Blastkris= magblödning en patient, Ph+ ALL = hjärtstopp.

¹³ Vanliga biverkningar $\geq 1/100$. $< 1/10$

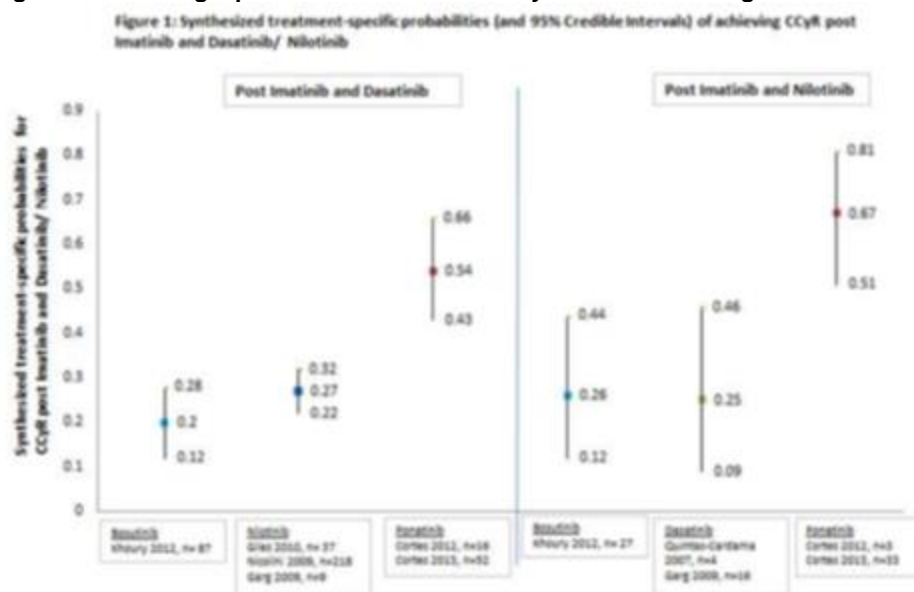
¹⁴ Dnr: 1430/2013. "Företaget ska inkomma med en förnyad hälsoekonomisk analys som inkluderar data från den studie som ligger till grund för det fullständiga marknadsgodkännandet. Analysen ska baseras på aktuell och kommande klinisk användning. Materialet ska redovisas till TLV senast den 1 juni 2019."

En indirekt jämförelse [9] av ponatinib i förhållande till behandling med andra tyrosinkinashämmare i tredje linjen hos personer med KML i kronisk fas och som tidigare fått:

- imatinib och dasatinib och nu fick nilotinib, bosutinib eller ponatinib,
- imatinib och nilotinib och nu fick dasatinib, bosutinib eller ponatinib,

visade att sannolikheten för ett komplett cytogenetiskt svar vid behandling med ponatinib var högre än vid behandling med något av de andra läkemedlen (Figur 1).

Figur 1 Behandlingsspecifik sannolikhet för CCyR efter behandling med imatinib och dasatinib/nilotinib



En annan jämförelse [10] av överlevnad, behandlingstid och behandlingsavbrott, hos patienter med KML i kronisk fas, bygger på en studie med ponatinib och en med bosutinib och visade på att behandlingssvar i tredje linjens behandling var bättre för ponatinib än bosutinib. Vid uppföljning efter 2,5 år var andelen som fortfarande behandlades med ponatinib 57% jämfört med 29% för bosutinib. Av de 118 patienterna som ingick i bosutinibstudien avslutade 71% (n=84) sin behandling och 58,3 % (n=49) av dessa 84 patienter avslutade sin behandling på grund av bristande behandlingssvar. Det motsvarar 42% av hela studiepopulationen. I ponatinibstudien var det 43% av patienterna (42 av 98) som avslutade sin behandling av vilka 10% gjorde det på grund av otillräcklig effekt. I bägge studierna var det cirka 1 av 5 patienter som avslutade sin behandling på grund av oönskade händelser (ponatinib 17% och bosutinib 20%).

Bosutinib har studerats på 69 patienter med KML accelererad fas och 54 patienter med blastkris. Tabell 3 redovisar resultaten för respektive behandlingsgrupp. För ponatinib redovisas subgruppen som behandlas med ponatinib som tredje linjens behandling för bosutinib är resultaten tagna från patienter som tidigare behandlats med minst imatinib.

Tabell 3 Ponatinib jämfört med bosutinib för patienter i accelererad fas eller blastkris

	Accelererad fas		Blastkris	
	Bosutinib	Ponatinib	Bosutinib	Ponatinib
Antal patienter	69	85	54	62
MaHR	46%	63%	18%	43%
PFS*	22%	39%	6%	11%
OS*	N/A	72%	N/A	18%

*KM 2 år

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna. Den vetenskapliga dokumentationen för jämförelsen mellan ponatinib och bosutinib som idag finns tillgänglig är mycket knapphändig. Det går inte att dra några välgrundade slutsatser då de studier som finns bygger på ett mycket litet patientunderlag och en öppen, okontrollerad studiedesign. Lika så förekommer skillnader i inklusions och responskriterier till exempel inkluderade ponatinibstudien patienter resistenta mot två tidigare behandlingar (tredje linjen) till skillnad mot bosulifstudien där inklusionskriteriet var tidigare behandling med minst imatinib. Det är därför inte otroligt att en eventuell bias i resultatet är till ponatinibs nackdel. Av de data som har sammanställts ter sig ponatinib som något bättre för den aktuella patientgruppen men osäkerheten i bedömningen är mycket stor.

3 Hälsöekonomi

Företaget har skickat in tre olika markovmodeller som simulerar kostnadseffektiviteten av behandling med Iclusig, en modell för behandling av patienter i kronisk fas, en modell för behandling av patienter i accelererad fas och blastkris, samt en modell för behandling av patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi.

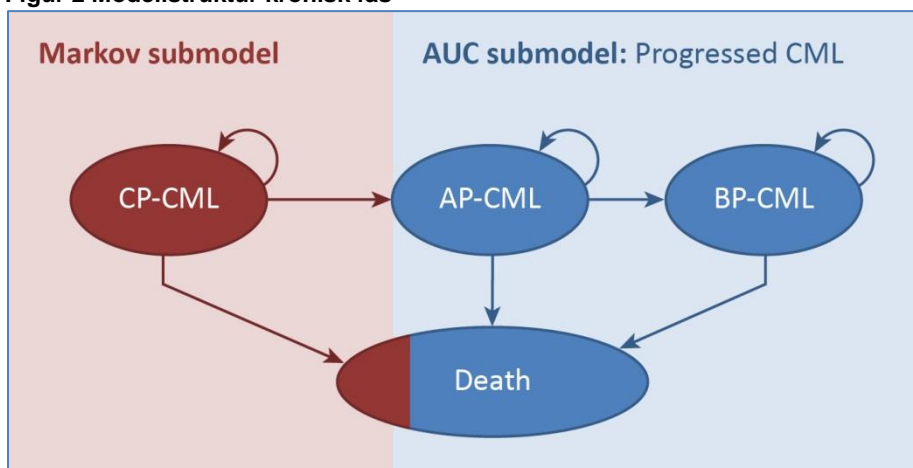
3.1 Modellstruktur och klinisk effekt

Gemensamt för alla modellerna är bland annat att en modelleykel är tre månader och att halvcykelkorrektur tillämpas. Nyttor och kostnader har diskonterats med 3 % och patientkaraktäristika kommer från PACE-studien.

3.1.1 Inledande kronisk fas

Modellen för inledande kronisk fas är en kombination av markovmodell och AUC-modell ("Area Under the Curve"). Figur 2 visar modellstrukturen.

Figur 2 Modellstruktur kronisk fas



AUC-delen används för att fånga upp tidsberoendet i progression från akut fas (AP-CML) till blastfas (BP-CML) och från blastfas till död. Patienter startar i inledande kronisk fas (CP-CML) och har i varje modelleykel en viss sannolikhet att progrediera, vilket motsvarar stadierna AP-CML, BP-CML och död. Alla patienterna som progredierar börjar dock i AP-CML-stadiet.

I inledande kronisk fas (CP-CML) appliceras ingen behandlings- eller sjukdomsspecifik mortalitet, utan generella dödsrisker i Sverige används. Total överlevnad och progressionsfri överlevnad i AP-CML- och BP-CML-stadierna antogs vara oberoende av behandling och togs från Palandri [11]. Solver-funktion i Excel användes för att extrapolera resultaten, baserat på bästa passform och klinisk relevans. Progression modellerades genom differensen mellan total överlevnad och progressionsfri överlevnad.

Total överlevnad efter allogen stramcelltransplantation togs från Radich et al [12] och extrapolerades med exponentiell fördelningsfunktion.

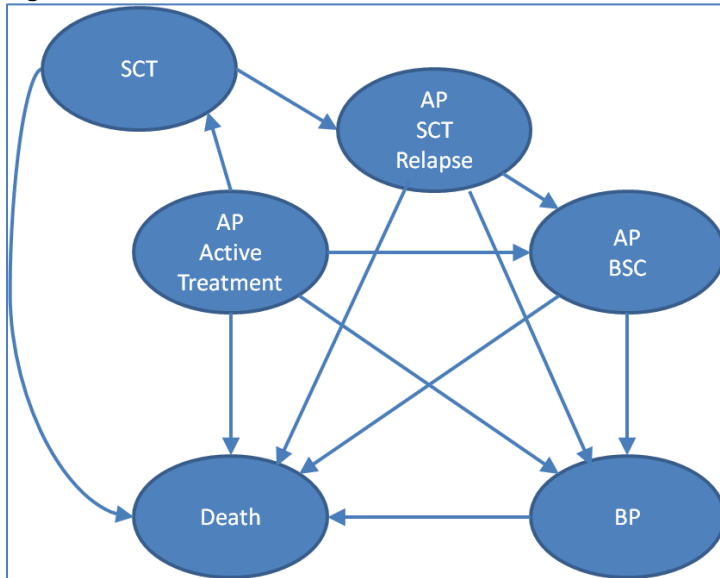
För att modellera progression från inledande kronisk fas togs data från studien BMS-034[13]. Resultaten extrapolerades med weibullfunktion.

Svarsfrekvens och tid på behandling för Iclusig togs från PACE-studien (cut-off vid 12 månaders uppföljning), för patienter som inte hade uppnått svar med två tidigare TKI:er. Data för Bosulif togs från Khoury et al [14], Bosulif registreringsstudie. Tid på behandling extrapolerades med exponentiell fördelningsfunktion.

3.1.2 Akut fas och blastkris

Figur 3 visar modellstrukturen för akut fas.

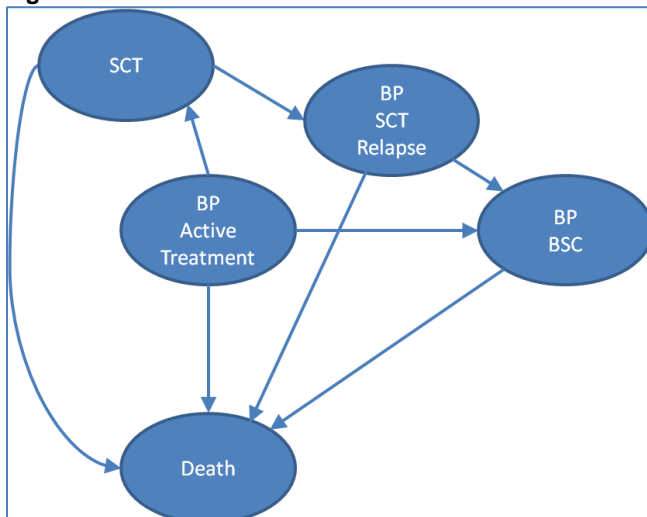
Figur 3 Modellstruktur akut fas



Patienterna startar i aktiv behandlingsstadiet (AP Active Treatment), vilket betyder att de får Iclusig eller Bosulif. Om de uppnår remission övergår de till allogen stamcellstransplantation (SCT). De kan antingen stanna i gruppen ”botad genom stamcellstransplantation” eller få återfall efter SCT (AP-SCT Relapse). Det senare stadiet är identiskt med aktiv behandlingsstadiet med skillnaden att ny stamcellstransplantation inte är ett alternativ. Från detta övergår patienterna till avbrytande av aktiv behandling, d.v.s. bästa möjliga omvårdnad (AP BSC state), progression (BP state) eller död.

Modellen för blastkris liknar den för akut fas men har istället fem hälsostadier. Modellstrukturen visas i Figur 4.

Figur 4 Modellstruktur blastkris



Total överlevnad i akut fas och blastfas togs för Iclusig-armen från PACE-studien (data cut off september 2013). För Bosulif-armen användes data från Bosulif ansökan till NICE (single technology appraisal) och till EMA (european public assessment report).¹⁵ Från samma källor hämtades data över progressionsfri överlevnad och sannolikhet för avbrytande av behandling. Olika parametriska fördelningar testades för att extrapolera resultaten och den exponentiella valdes för samtliga händelser eftersom passade studiedata väl enligt statistiska test.

Svar på behandling med Iclusig modellerades för att bestämma övergången till SCT-stadiet. Betydande hematologiskt svar (MaHR) användes som mått för sjukdomsremission.¹⁶ Data togs från PACE-studien, där andel som uppnått MaHR inom första sex månaderna med Iclusig var 55 % för akut fas och 31 % för blastfas. Data för svar på behandling med Bosulif togs från Bosulif ansökan till NICE (single technology appraisal) och till EMA (european public assessment report) och definierades som CHR, ingen evidens av leukemi eller återgång till CP-CML. Andel som uppnådde MaHR med Bosulif blev då 55,1% för akut fas och 28,3% för blastfas.

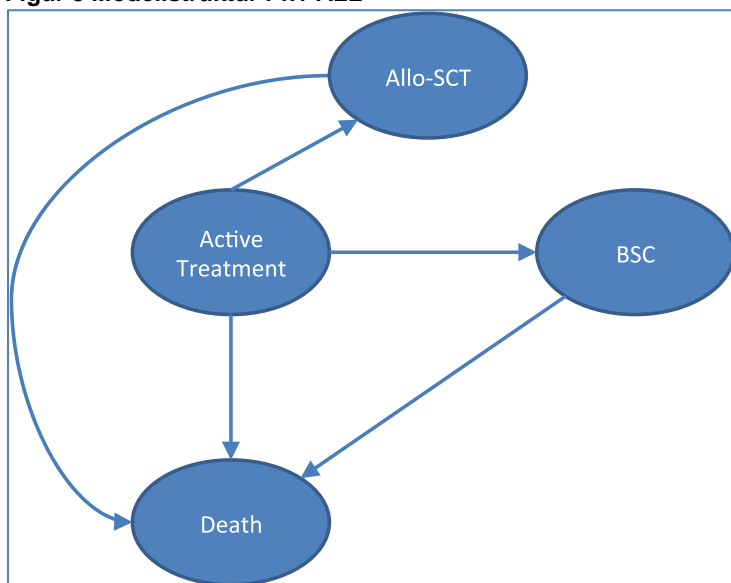
Total överlevnad efter allogen stramcelltransplantation togs från Radich et al [12] och extrapolerades med exponentiell fördelningsfunktion.

Biverkningar togs från PACE-studien för Iclusig och från Bosulif ansökan till NICE (single technology appraisal) och till EMA (european public assessment report) för Bosulif.

3.1.3 Ph+ ALL

Modellstrukturen för Ph+ ALL-patienter visas i Figur 5.

Figur 5 Modellstruktur Ph+ ALL



Om patienterna är lämpliga för allogen stamcelltransplantation börjar de antingen i stadiet aktiv behandling (Iclusig) eller i allogen stramcelltransplantation (Allo-SCT). Från stadiet aktiv behandling går patienterna till allogen stamcelltransplantation om de svarar på behandling, eller till bästa möjliga omvårdnad (BSC) om de inte svarar och avslutar därmed behandling med Iclusig. Patienterna stannar i allo-SCT- eller BSC-stadiet tills de dör.

¹⁵ Pfizer. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia. NICE single technology appraisal (STA). Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 2013. European Medicines Agency. Bosulif® (bosutinib) European Public Assessment Report (EPAR). London, UK: 17 January 2013.

¹⁶ definierad som andelen patienter som fick CHR eller inte hade något tecken på leukemi efter inledning av studien.

Om patienterna inte är lämpliga för allogen stamcellstransplantation börjar de antingen i aktiv behandlingsstadium (Iclusig) eller direkt med bästa möjliga omvårdnad (palliativ vård).

Svar på behandling med Iclusig bestämmer övergången till Allo-SCT-stadiet. MaHR användes som mått för sjukdomsremission¹⁷. Data togs från PACE-studien, där andelen som uppnådde MaHR inom första sex månaderna med Iclusig var 41 %.

Data över total överlevnad togs från PACE-studien för Iclusig-armen, från Pagano et al [15] för BSC-armen och från Tavernier et al [16] för allogen stamcellstransplantation. Tid på behandling med Iclusig kom från PACE-studien. Olika parametriska fördelningar testades för att extrapolera resultaten och den exponentiella valdes för samtliga händelser eftersom den passade data väl enligt statistiska test.

Eftersom biverkningar skiljer sig från KML användes specifika data för Ph+ ALL-patienter i PACE-studien. Biverkningar togs med om de var av grad 3 eller 4 och applicerades endast under första modellcykeln som en engångshändelse.

TLV:s bedömning: Modelleringen av kostnadseffektiviteten av Iclusig i jämförelse med Bosulif baseras på indirekta jämförelser som bygger på mycket osäkra medicinska data. Därför är osäkerheten i modelleringen mycket hög. Det är dock enligt TLV:s förståelse den bästa som finns att tillgå idag. Extrapoleringen av effektdata bedöms vara utförd på lämpligt sätt.

3.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Åldersspecifika nyttovikter för den generella populationen i Sverige togs från Burström [17]. Livskvalitetsvikter för de olika sjukdomsstadierna togs från olika studier: Szabo [18], Reed [19] och Dalziel [20]. Livskvalitetsvikterna från Szabo var hypotetiskt skattade med EQ-5D av generella populationen i Storbritannien och de från Reed var erfarenhetsbaserade skattade med EQ-5D av patienter. Vidare var livskvalitetsvikterna från Dalziel dels patientbaserade med EQ-5D, dels hypotetiskt skattade av en panel med kliniker. Dessutom användes i modellen livskvalitetsvikter för allo-SCT från van Agthoven [21]. Dessa var framtagna med hjälp av patientbaserade skattningar med EQ-5D. Det har inte framgått vilken social tariff som använts för att omvandla EQ-5D-svaren i de olika studierna till index-värden, men det är med stor sannolikhet Dolan [22].

TLV:s bedömning: Nyttovikterna som används i modellen är hämtade från olika källor. Metodologin är inte särskilt transparent, vissa av studierna är gamla och metoden är delvis hypotetiska skattningar, bland annat med hjälp av paneler. Detta sammantaget gör att TLV bedömer nyttovikterna som av låg kvalitet och en källa till osäkerhet. De livskvalitetsvikterna som företaget har använt sig av i modellerna får dock ändå ses som rimliga utifrån de data som idag finns tillgängliga.

3.3 Kostnader och resursutnyttjande

3.3.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för en förpackning Iclusig är 63 869 kronor (AUP) för både förpackningsstorlekarna 60 tabletter à 15 mg och 30 tabletter à 45 mg. Andelen patienter som använder de olika styrkorna togs från PACE-studien. Standarddosen är 45 mgx 1 men kan dosjusteras enligt schema i produktresumén.

¹⁷ definierades som andelen patienter som fick CHR eller inte hade något tecken på leukemi efter inledning av studien

Läkemedelskostnader för bästa möjliga omvårdnad baserades på behandlingsregimen i Pagano. Läkemedelspriser hämtades från TLV:s hemsida. För patienter som fick palliativ kemoterapi adderades kostnader för två trombocyttransfusioner per vecka (baserat på uppgift från företagets kliniska expert) och för 28,5 sjukhusdagar under en 6-veckors kemoterapicykel.

3.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för allogen stamcelltransplantation togs från Socialstyrelsens databas (DRG-kod R20N, 2013). Tillhörande kostnader för åren efter allogen stamcelltransplantation baserades på data från Svahn et al [23] för första året och på Bosulif-ansökan till NICE för år 2 och framåt. De som fick återfall efter allogen stamcelltransplantation antogs ha behandling av 86 % imatinib, 6 % dasatinib och 8 % nilotinib. Kostnader för sjukvårdsutnyttjande vid uppföljning baserades på studiedata (Palandri) i modellen för kronisk inledande fas och på uppgifter från en delfipanel i modellerna för accelererad fas/blastkris och Ph+ ALL. Dessa uppgifter kombinerades med enhetskostnader för sjukvårdsbesök från Socialstyrelsen och från Södra Sjukvårdsregionens prislista.

Kostnader för biverkningar hämtades från Socialstyrelsens databas med DRG-koder. Dessa hade liten påverkan på slutresultatet.

Det antogs att patienterna innan död vårdades inom slutenvård 10 dagar. Kostnaden per dag antogs vara 7 298 kronor (Södra Sjukvårdsregionens prislista).

3.3.3 Indirekta kostnader

I grundscenariot räknades förändringar i konsumtion- och produktionsmönster under förlängd överlevnad enligt Ekmans schablon. Eftersom TLV inte längre inkluderar dessa kostnadsposter är inte scenariot aktuellt.

I alternativscenariot räknades bara kostnader för produktionsförluster med. I kronisk fas förlorade patienterna 25 % av produktionen och i akut fas och blastkris förlorade de all produktion. Patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation förlorade all produktion under första modellykeln, 50 % av produktionen under andra modellykeln, för att i den tredje modellykeln återgå till full produktion. Inga produktionsförluster antogs för anhöriga.

TLV:s bedömning: Vid modelleringen av produktionsförluster har ingen justering gjorts för att det i patientgruppen troligen är lägre sysselsättningsgrad än i den generella befolkningen. Detta bedömer TLV som ett realistiskt antagande. I TLV:s grundscenario har därför indirekta kostnader exkluderats.

4 Resultat

Resultaten i TLV:s grundscenario är desamma som företagens grundscenario. För kronisk fas är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY 332 000 kronor. För accelererad fas är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY cirka 220 000 kr oavsett om allogen stramcelltransplantation är möjlig eller inte. För blastkris är Iclusig dominerad av jämförelsealternativet Bosulif. För Ph+ ALL är Iclusig dominant mot jämförelsealternativet allogen stamcelltransplantation i de fall detta är möjligt. Om allogen stamcelltransplantation inte är möjlig är bästa möjliga omvårdand jämförelsen och då är bästa uppskattning av kostnad per vunnen QALY 329 000 kronor per vunnen QALY.

4.1 TLV:s grundscenario

4.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLVs grundscenario baseras på att inga indirekta kostnader inkluderas.

Vid kronisk fas, accelererad fas och blaskris jämförs kostnadseffektiviteten av Iclusig med Bosulif. Vid Ph+ ALL är jämförelsealternativet bästa möjliga omvårdnad.

4.1.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 4 till Tabell 10 presenterar ackumulerade kostnader och nyttor för respektive patientgrupp.

Tabell 4 kronisk fas

	Iclusig	Bosulif	Differens
Läkemedelskostnad	2 658 311 kr	675 514 kr	1 982 797 kr
Övriga sjukvårdskostnader	2 318 335 kr	3 156 674 kr	-838 339 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt diskonterat	4 976 646 kr	3 832 188 kr	1 144 459 kr
Levnadsår (LY)	12,30	8,47	3,83
QALYs	8,76	5,31	3,45
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			298 820 kr
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			332 153 kr

Tabell 5 Accelererad fas - lämpliga för SCT

	Iclusig	Bosuilif	Differens
Läkemedelskostnad	429 421 kr	240 516 kr	188 905 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 225 087 kr	1 210 361 kr	14 726 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	1 654 507 kr	1 450 877 kr	203 630 kr
Kostnader, totalt diskonterat	1 595 629 kr	1 410 716 kr	184 913 kr
Levnadsår (LY)	5,93	4,21	1,73
QALYs	3,46	2,60	0,85
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			106 990 kr
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			216 670 kr

Tabell 6 Accelererad fas - inte lämpliga för SCT

	Iclusig	Bosuilif	Differens
Läkemedelskostnad	511 266 kr	288 144 kr	223 122 kr
Övriga sjukvårdskostnader	197 168 kr	178 136 kr	19 032 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	708 434 kr	466 280 kr	242 154 kr
Kostnader, totalt diskonterat	677 305 kr	448 830 kr	228 475 kr
Levnadsår (LY)	5,59	3,52	2,08
QALYs	3,13	2,10	1,03
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			109 983 kr
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			221 691 kr

Tabell 7 Blastkris - lämpliga för SCT

	Iclusig	Bosuilif	Differens
Läkemedelskostnad	132 003 kr	86 327 kr	45 676 kr
Övriga sjukvårdskostnader	693 359 kr	648 208 kr	45 152 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	825 362 kr	734 535 kr	90 827 kr
Kostnader, totalt diskonterat	811 395 kr	721 557 kr	89 838 kr
Levnadsår (LY)	1,37	1,80	-0,43
QALYs	0,75	0,96	-0,21
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			Dominerad
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			Dominerad

Tabell 8 Blastkris - ej lämpliga för SCT

	Iclusig	Bosuilif	Differens
Läkemedelskostnad	149 069 kr	102 388 kr	46 681 kr
Övriga sjukvårdskostnader	123 311 kr	129 861 kr	-6 550 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	272 380 kr	232 250 kr	40 130 kr
Kostnader, totalt diskonterat	267 945 kr	226 948 kr	40 997 kr
Levnadsår (LY)	0,87	1,40	-0,53
QALYs	0,39	0,66	-0,27
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			Dominerad
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			Dominerad

Tabell 9 Ph+ ALL - lämpliga för SCT

	Iclusig	SCT	Differens
Läkemedelskostnad	88 487 kr	- kr	88 487 kr
Övriga sjukvårdskostnader	987 880 kr	1 535 439 kr	-547 559 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	1 076 367 kr	1 535 439 kr	-459 072 kr
Kostnader, totalt diskonterat	1 063 218 kr	1 522 312 kr	-459 094 kr
Levnadsår (LY)	1,29	0,64	0,65
QALYs	0,74	0,39	0,36
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			Dominant

Tabell 10 PH+ ALL - ej lämpliga för SCT

	Iclusig	Bästa möjliga omvårdnad	Differens
Läkemedelskostnad	149 164 kr	1 590 kr	147 574 kr
Övriga sjukvårdskostnader	486 204 kr	511 331 kr	-25 126 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	635 368 kr	512 920 kr	122 447 kr
Kostnader, totalt diskonterat	624 452 kr	508 215 kr	116 237 kr
Levnadsår (LY)	1,07	0,32	0,74
QALYs	0,52	0,17	0,35
Kostnad per vunnet levnadsår för Iclusig			156 525 kr
Kostnad per vunnet QALY för Iclusig			329 364 kr

4.1.3 TLV:s känslighetsanalyser

Livskvalitetsvinsten av behandling med ponatinib jämfört bosutinib och bästa möjliga omvårdnad är mycket osäker. Därför presenteras känslighetsanalyser där QALY-vinsten av behandling sätts till hälften av vad den är i grundscenariot. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i Tabell 11.

Tabell 11 TLV:s känslighetsanalyser

Indikation	Ursprunglig QALY-vinst	Ny QALY-vinst	Ursprunglig kostnad/QALY	Ny Kostnad/QALY
Kronisk fas	3,45	1,72	332 153 kr	664 306 kr
Accelererad fas, SCT lämplig	0,85	0,43	216 670	433 339 kr
Accelererad fas, SCT olämplig	1,03	0,52	221 691 kr	443 382 kr
Blasfast, SCT lämplig	-0,21	-0,11	Dominerad	Dominerad
Blastfas, SCT olämplig	-0,27	-0,14	Dominerad	Dominerad
Ph+ ALL, SCT lämplig	0,36	0,18	Dominant	Dominant
Ph+ ALL, SCT olämplig	0,35	0,18	329 364 kr	658 728 kr

4.1.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellerna bedöms som hög. Det beror främst på att effektdata bygger på indirekta jämförelser. Osäkerheten är speciellt hög i modellen för blastkris. Studierna som ligger till grund för jämförelse av effekten mellan Iclusig och Bosulif har väldigt olika studieförutsättningar. Resultaten måste därför tolkas med stor försiktighet.

Känslighetsanalyser visar att även om QALY-vinsten med Iclusig halveras så är kostnad per vunnen QALY inom rimliga gränser för respektive sjukdomstillstånd utom för patienter i blastkris. Det är även viktigt att poängtera att modellerna inte tar hänsyn till T315I – mutationen som är förknippad med en sämre prognos. Alla patienter i modellerna har räknats samman i en grupp. Detta gäller alla sjukdomsfaser men har störst påverkan i modellen för blastkris.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [redacted] patienter per år kommer bli aktuella för behandling med Iclusig ([redacted]). Av dessa kommer ett antal att behandlas kortare än ett fullt år. Samtidigt kommer ett antal patienter från året/åren innan att fortsätta uppvisa god respons varför de kommer att få behandling under mer än 1 år. Uppskattningen är att mellan [redacted] årsbehandlingar kommer att förskrivas under det femte året vilket motsvarar en årsförsäljning på [redacted] kronor.

TLV:s bedömning: Utifrån den information som finns tillgänglig idag gör TLV bedömningen att antagandet om budgetpåverkan verkar rimligt.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Med tanke på det stora medicinska behovet och tillståndens svårighetsgrad skulle behandling med Iclusig kunna anses som kostnadseffektivt för kronisk fas, accelererad fas och för Ph+ ALL. Osäkerheten i denna bedömning är hög. För behandling av patienter i blastkris har inte Iclusig visats vara kostnadseffektivt. Trots det låga antalet patienter, svårigheten att få fram tillräckligt stort och bra underlag i kombination tillståndets höga svårighetsgrad är det TLV:s

bedömning att Iclusig bör subventioneras även för dessa patienter trots att osäkerheten blir än högre i denna patientgrupp än för de övriga grupperna.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Enligt SMC:s hemsida kommer SMC att avge sin rekommendation för ponatinib vid den aktuella indikationen den 13 april 2015.[24] Enligt NICE:s ”Block scoping report”¹⁸ rekommenderar man ingen vidare utredning av ponatinib för indikationen KML då patientpopulationen som kan bli aktuell för behandling bedöms som mycket liten (ALL nämns inte i dokumentet).

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

De uppgifter som företaget lämnat in presenteras i Tabell 12.

Tabell 12 Priser i andra länder

Land	Pris per paket, loka valuta	Pris per paket, SEK ¹⁹
Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.		

¹⁸ Block scoping report en sammanställning av konsultationer och workshops som används av ministrarna att besluta om en produkt formellt ska nomineras till NICE för en bedömning och om det bör hänvisas som en MTA eller STA

¹⁹ Baserat på officiella växelkurser 2015-02-10

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* – att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6.3 Praxis

TLV har tidigare beslutat om subvention för läkemedel avsedda för behandling av samma sjukdom, med liknande svårighetsgrad, baserat på underlag från fas I- och II-studier. Se bilaga 3 för sammanfattningar av de tidigare besluten.

7 Synpunkter från externa parter

Ej aktuellt i ärendet

8 Sammanvägning

Både KML och Ph+ ALL är olika typer av blodcancer som leder till att canceromvandlede blodkroppar tränger undan friska blodkroppar i benmärgen och blodcirkulationen.

Iclusig (ponatinib) är en så kallad tyrosinkinashämmare som hämmar aktivitet hos specifika tyrosinkinaser. Tyrosinkinaser utgör en viktig signal i bildningen av onormala vita blodkroppar. När aktiviteten av tyrosinkinaser hämmas kan tumörkrympning uppstå.

Iclusig har i jämförelse med placebo visat på en antileukemisk effekt i alla subgrupper. Placebo är dock inte det mest relevanta jämförelsealternativet vid KLL. Här har företaget istället gjort en indirekt jämförelse. Av de data som har sammanställts ter sig ponatinib som något bättre för den aktuella patientgruppen men osäkerheten i bedömningen är mycket stor. Det går inte att dra några välgrundade slutsatser då de studier som finns bygger på ett mycket litet patientunderlag och en öppen, okontrollerad studiedesign. Lika så förekommer skillnader i inklusions- och responskriterierna. Även om den kliniska datan som företaget presenterar vilar på fas 2 studier och indirekta jämförelser så har TLV tidigare beslutat om subvention för läkemedel på underlag med mycket hög osäkerhet. TLV bedömer att det presenterade underlaget är det bästa som idag finns tillgängligt. En högre grad av osäkerhet kan oftast accepteras med en stigande svårighetsgrad, stort medicinskt behov och liten patientpopulation då studiedata generellt är svårare att ta fram.

Kostnadseffektiviteten av Iclusig har utretts med hjälp av tre olika markovmodeller. För inledande kronisk fas, accelererad fas och blastkris är Bosulif relevant jämförelsealternativ. För Ph+ ALL är relevant jämförelsealternativ bästa möjliga omvårdnad. Kostnad per vunnen

QALY är cirka 220 000 kronor för accelererad fas och cirka 330 000 kronor för kronisk fas och Ph+ ALL. För blastkris är Iclusig av dominerad av jämförelsealternativet, men osäkerheten i denna bedömning är mycket högre än i de övriga grupperna på grund av avsaknad av jämförbara studier. Det är även viktigt att poängtera att modellerna inte tar hänsyn till T315I – mutationen som är förknippad med en sämre prognos och där Iclusig anses vara det enda läkemedlet som har effekt. Alla patienter i modellerna har räknats samman i en grupp oavsett mutation. Detta gäller alla sjukdomsfaser men har störst påverkan i modellen för blastkris, då antalet patienter i denna grupp som helhet är väldigt få.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen - att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer att de sjukdomstillstånd som inkluderas i Iclusigs indikation täcker in flera olika nivåer av svårighetsgrader som spänner från medelhög till hög. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

Det medicinska behovet är stort samtidigt som osäkerheten är som störst för de grupper med högst svårighetsgrad. TLV bedömer att Iclusig kan anses vara kostnadseffektiv för den begränsade patientpopulation som kan bli aktuell för behandling.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Iclusig ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

9 Referenser

- [1] Patient.co.uk. (2014-12-09). *Chronic Myeloid Leukaemia*. Available: <http://www.patient.co.uk/health/chronic-myeloid-leukaemia-leaflet>
- [2] Internetmedicin.se. (2014, 2105-02-04). *Kronisk myeloisk leukemi (KML)*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=693>
- [3] Patient.co.uk. (2014-12-10). *Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Available: <http://www.patient.co.uk/doctor/acute-lymphoblastic-leukaemia-pro>
- [4] Internetmedicin.se. (2015, 2015-02-04). *Akut lymfatisk leukemi (ALL)*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=694>
- [5] Svenska KML gruppen, Svensk Förening för Hematologi, "Nationella riktlinjer för utredning och behandling av kronisk myeloisk leukemi," version december 2013.
- [6] Svenska vuxen ALL gruppen SVALL, Svensk Förening för Hematologi, "Nationella riktlinjer för behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna patienter Version 130415 uppdateras senast mars 2016," ed, Version 130415.
- [7] J. E. Cortes, D. W. Kim, J. Pinilla-Ibarz, P. le Coutre, R. Paquette, C. Chuah, *et al.*, "A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias," *N Engl J Med*, vol. 369, pp. 1783-96, Nov 7 2013.
- [8] European Medicines Agency (EMA). (2014, 2015-02-09). *European Medicines Agency recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig*. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002193.jsp&mid=WC0b01ac058001d126
- [9] J. H. Lipton, D. Shah, V. Tongbram, M. K. Sidhu, H. Huang, L. J. McGarry, *et al.*, "4551 Comparative Efficacy Among 3rd Line Post-Imatinib Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients after Failure of Dasatinib or Nilotinib Tyrosine Kinase Inhibitors," presented at the 56th ASH Annual meeting and Exposition, San Francisco, CA, 2014.
- [10] M. Y. Levy, L. J. McGarry, H. Huang, S. Lustgarten, C. Nieset, and Haluska F.G., "3154 Benefit-Risk of Ponatinib Vs. Bosutinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Failed Two Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An Indirect Comparison " presented at the 56th ASH Annual meeting and exposition, San Francisco, CA 2014.
- [11] F. Palandri, F. Castagnetti, G. Alimena, N. Testoni, M. Breccia, S. Luatti, *et al.*, "The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up," *Haematologica*, vol. 94, pp. 205-12, Feb 2009.
- [12] J. P. Radich, "Allogeneic transplant for chronic myeloid leukemia in 2010," *Ther Adv Hematol*, vol. 1, pp. 5-13, Feb 2010.
- [13] E. Loveman, K. Cooper, J. Bryant, J. L. Colquitt, G. K. Frampton, and A. Clegg, "Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation," *Health Technol Assess*, vol. 16, pp. iii-xiii, 1-137, 2012.
- [14] H. J. Khoury, J. E. Cortes, H. M. Kantarjian, C. Gambacorti-Passerini, M. Baccarani, D. W. Kim, *et al.*, "Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure," *Blood*, vol. 119, pp. 3403-12, Apr 12 2012.
- [15] L. Pagano, L. Mele, I. Casorelli, L. Fianchi, A. Di Febo, and G. Leone, "Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study," *Haematologica*, vol. 85, pp. 1327-9, Dec 2000.
- [16] E. Tavernier, J. M. Boiron, F. Huguet, K. Bradstock, N. Vey, T. Kovacsovics, *et al.*, "Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial," *Leukemia*, vol. 21, pp. 1907-14, Sep 2007.

- [17] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, pp. 621-35, 2001.
- [18] S. M. Szabo, A. R. Levy, C. Davis, T. L. Holyoake, and J. Cortes, "A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia," *Value Health*, vol. 13, pp. 103-11, Jan-Feb 2010.
- [19] S. D. Reed, K. J. Anstrom, J. A. Ludmer, G. A. Glendenning, and K. A. Schulman, "Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia," *Cancer*, vol. 101, pp. 2574-83, Dec 1 2004.
- [20] K. Dalziel, A. Round, K. Stein, R. Garside, and A. Price, "Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis," *Health Technol Assess*, vol. 8, pp. iii, 1-120, Jul 2004.
- [21] M. van Agthoven, E. Vellenga, W. E. Fibbe, T. Kingma, and C. A. Uyl-de Groot, "Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial," *Eur J Cancer*, vol. 37, pp. 1781-9, Sep 2001.
- [22] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [23] B. M. Svahn, M. Remberger, O. Alvin, H. Karlsson, and O. Ringden, "Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 47, pp. 706-15, May 2012.
- [24] Scottish Medicines Consortium. SMC. (2015-02-09). *Forthcoming Submission: ponatinib (Iclusig)*. Available: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/ponatinib_Iclusig

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska 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.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen

Substans	Dosering	Kommentar
Iclusig (ponatinib)	45mg x 1	
Bosulif (bosutinib)	478 mg (95,6% RDI)	

Bilaga 3 – Praxis, tidigare beslut

Bosulif

Under 2013 beslutade TLV om villkorad subvention för Bosulif (1430/2013). Bosulif är ett sär läkemedel som används vid behandling av vuxna patienter med Philadelphiakromosom-positiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+ KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas. De ska tidigare ha behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare och imatinib, nilotinib och dasatinib ska inte vara lämpliga behandlingsalternativ.

Bosulif undersöktes i en fas I/II studie med 570 patienter som hade Ph+ KML och som tidigare behandlats med minst en tyrosinkinashämmare (TKI). Det fanns inga jämförande studier mellan Bosulif, dasatinib och nilotinib, utan företaget kom in med en indirekt analys för andra linjens behandling. Vid jämförelsen föreföll det rimligt att anta likvärdig effekt för andra linjens behandling. För tredje och senare linjers behandling var studieuppläggen för olika och tillgången på data för bristfällig för att dra säkra slutsatser om de tre läkemedlens effekt.

Företaget inkom med beräkningar för kostnader och nytta under olika antaganden om behandlingstid och TLV gjorde kompletterande beräkningar. Kostnaden per behandlingsdag bedömdes vara lägre med Bosulif och givet samma behandlingstid och effekt bedömdes behandling med Bosulif vara kostnadsbesparande.

EMA beviljade Bosulif ett villkorat godkännande trots avsaknad av fas III-studier. Skälet var att det fanns ett stort medicinskt behov av farmakologiska alternativ och nyttan i och med att produkten omedelbart blev tillgänglig på marknaden övervägde riskerna. TLV motiverade uppföljningsvillkoret med att EMA förenat sitt godkännande med ett uppföljningsvillkor, att godkännandet var i ett tidigt skede och att osäkerheten i det kliniska underlaget medförde osäkerheter i läkemedlets kostnadseffektivitet.

Sprycel

Under 2007 beslutade TLV om generell subvention för Sprycel (1976/2006). Sprycel är ett sär läkemedel som används vid behandling av KML och Ph+ ALL.

TLV:s beslut om subvention baserades på underlaget i fyra enarmade, okontrollerade, öppna fas II-studier med patienter med KML i kronisk fas, accelererad fas och myeloid blastfas och som antingen var resistenta eller intoleranta mot imatinib, en randomiserad icke-jämförande fas II-studie med patienter i kronisk fas med terapivikt på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib och en dos-responsstudie med patienter i kronisk och accelererad fas.

Resultaten visade att Sprycel har en behandlingseffekt för patienter resistenta mot behandling med imatinib. Det förväntades att Sprycel därmed skulle ge patienter en förlängd överlevnad. Hur stor överlevnadsvinsten skulle bli var dock svårt att uttala sig om utifrån de dittills tillgängliga studieresultaten.

I jämförelse med patienter behandlade med imatinib blev kostnaden 65 000 kronor och i jämförelse med patienter utan behandling blev kostnaden 670 000 kronor. Den behandlade sjukdomen bedömdes ha hög svårighetsgrad och kostnaden låg inte över den kostnad nämnden i andra liknande fall kunnat acceptera.