

Datum
2015-02-24Vår beteckning
3625/2014**SÖKANDE**Gilead Sciences Sweden AB
Hemvärnsgatan 9, 8 tr.
171 54 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-02-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zydelig	Filmdragerad tablett	100 mg	Burk, 60 tabletter	378432	34 830	34 997
Zydelig	Filmdragerad tablett	150 mg	Burk, 60 tabletter	544374	34 830	34 997

ANSÖKAN

Gilead Sciences Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zydelig	Filmdragerad tablett	100 mg	Burk, 60 tabletter	378432	34 830
Zydelig	Filmdragerad tablett	150 mg	Burk, 60 tabletter	544374	34 830

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi och follikulärt lymfom

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en långsamt fortskridande form av blodcancer där många lymfocyter (vita blodkroppar) produceras. Sjukdomen har ett varierande sjukdomsförlopp som sträcker sig från en indolent (långsamtväxande) till en mera aggressiv (snabbväxande) sjukdom. Vid KLL har patienten canceromvandlande B-lymfocyter vilket leder till infektioner och/eller anemi (blodbrist), blåmärken och blödningar. Årligen insjuknar ca 500 personer i Sverige i sjukdomen som är 2-3 gånger mer förekommande hos män än kvinnor.

Medianåldern för insjuknande ligger på 70 år och 70 % av patienterna är över 65 år. Fyra av fem patienter med KLL är symtomfria vid diagnos.

Patienter med KLL kan drabbas av en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller TP53-mutation. Detta är en genmutation som ses hos 5-7 % av alla patienter med KLL i ett tidigt sjukdomsskede och hos 40-50 % hos patienter med fludarabinrefraktär sjukdom. Dessa patienter är svårare att behandla då de svarar dåligt på cytostatikabehandling jämfört med patienter utan mutation. De har därmed sämre progressionsfri¹ överlevnad/total överlevnad jämfört med personer utan denna mutation.

Follikulärt lymfom (FL) är en lågmalign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter och är den mest vanliga formen av Non-Hodgkins lymfom (NHL). Follikulärt lymfom förekommer hos ca 200 personer per år, är lika vanlig hos män som kvinnor och har en medianålder på 64 år vid diagnos. Symtomen visar sig i form av lymfkörtelförstorningar (på hals, armhålor och ljumskar), bukbesvär och trötthet. Sjukdomen är behandlingsbar med men inte botbar.

Läkemedlet Zydelig

Zydelig innehåller den aktiva substansen idelalisib är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med KLL:

- som har fått minst en tidigare behandling eller
- som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation där kemoimmunterapi är olämplig

¹ Progressionsfri = sjukdomen fortskrider inte.

3625/2014

Zydelig är även avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med FL som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer.

Idelalisib verkar genom att hämma det överaktiverade enzymet fosfatidylinositol-3-kinas p110 δ (PI3K δ) som är inblandat i celltillväxt och överlevnad av lymfocyter, vilket leder till minskat antal cancerceller.

Rekommenderad dos av Zydelig är 150 mg oralt, två gånger dagligen. Vid behandling av KLL ges Zydelig i kombination med i.v. rituximab.

Behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av KLL eller FL från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Däremot finns det behandlingsrekommendationer från Svenska KLL-gruppens nationella riktlinjer och från Regionalt Cancercentrum vilka har fungerat som stöd vid val av jämförelsealternativ.

Tidigare behandlad KLL

TLV bedömer att, klorambucil, ofatumumab och rituximab i kombination med bendamustin (BR) är relevanta jämförelsealternativ, vilka företaget har tagit med i sin HE-analys. Fludarabin+cyklofosfamid+rituximab (FCR) rekommenderas som primärbehandling för ”yngre” (upp till 65-70 år) patienter. Patienter som har genomgått en tidigare behandling och som snart igen blir behandlingskrävande bedöms ha en sämre prognos med en högre risk för komplikationer. För idelalisib-populationen är inte FCR ett relevant jämförelsealternativ i och med att denna population bl.a. är äldre och har en sämre prognos.

Vid tidigare behandlad KLL med progression inom 2 år, och där patienten inte är lämplig för kraftig cytostatikabehandling, är klorambucil det mest använda enligt klinisk expert. I enstaka fall rekommenderas alemtuzumab (licensläkemedel) eller ofatumumab.

Första linjens behandling av KLL med 17p-deletion/TP53-mutation

Vid första linjens behandling av KLL med 17p-deletion/TP53-mutation bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ är alemtuzumab. Då alemtuzumab är ett licenspreparat blir jämförelsealternativet ”bästa möjliga omvårdnad”.

Enligt behandlingsrekommendationerna rekommenderas alemtuzumab (licenspreparat). TLV:s expert är i linje med dessa rekommendationer.

Tredje linjens behandling av FL

Vid tredje linjens behandling av FL bedömer TLV att jämförelsealternativet är ”bästa möjliga omvårdnad”.

Enligt TLV:s expert kan man upprepa behandlingen med R-CHOP² eller BR. Företaget har inte jämfört med R-CHOP eller BR. Motiveringen till detta är att patienterna i fas-II studien

² rituximab+cyklofosfamid+doxorubicin+vinkristin+prednison.

redan hade behandlats med, men inte svarat på, kraftiga cytostatika. Det finns inte heller några studier för BR eller R-CHOP i den relevanta populationen, d.v.s. dubbelrefraktära FL-patienter. Följaktligen blir cytostatikakurerna, R-CHOP och BR, mindre relevanta som jämförelsealternativ.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska dokumentationen som ligger till grund för godkännandet av Zydelig (idelalisib), baseras på data från en fas III-studie (studie 116) för behandling av KLL (med och utan 17p-deletion/TP53-mutation) och en fas II-studie (studie 101-09) för behandling av FL.

Metod

I studie 116, Fas III, undersöktes effekt och säkerhet för idelalisib i kombination med rituximab hos patienter med tidigare behandlad KLL. Det var en randomiserad, dubbelblind studie med placebo+rituximab som kontroll. I studien deltog 220 patienter med minst två tidigare behandlingar. De randomiserades i förhållandet 1:1 till att få idelalisib+rituximab (IR) eller placebo+rituximab. Idelalisib (150 mg) eller placebo gavs två gånger dagligen i kombination med 8 doser i.v. rituximab med 2-4 veckors mellanrum. Behandlingen upphörde när sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod, eller om patienten lämnade studien.

Medianåldern för patienterna i studien var 71 år (åldersintervall 47-92 år) med 78 % över 65 år (66 % män). Tid från första diagnos var 9 år (median). Antal föregående terapier per patient motsvarade en median på 3. Nittiosju (44 %) av patienterna hade 17p-deletion eller TP53 mutation. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS). De sekundära effektmåtten var responsfrekvens³ (ORR), generell överlevnad (OS) och lymfnod svar (LNR).

I studie 101-09, undersöktes effekt och säkerhet för idelalisib hos vuxna patienter med FL som var refraktära mot två tidigare behandlingslinjer (rituximab och alkylerande medel). Det var en öppen, enarmad studie. En direkt jämförande studie är alltför riskfull hos patienter med FL som är refraktära mot två tidigare behandlingslinjer och det finns idag inget standard behandlingsalternativ för dessa. I studien deltog 125 patienter varav 72 patienter (58 %) med FL (av grad 1, 2 eller 3a). Medianåldern var 64 år (64 % var män). Idelalisib 150 mg gavs, som monoterapi, två gånger dagligen. Behandlingen upphörde när sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod, eller om patienten lämnade studien.

Det primära effektmåttet var ORR. De sekundära effektmåtten var responsduration (DOR), PFS och OS.

Resultat

Studie 116 visade att idelalisib i kombination med rituximab var signifikant bättre än enbart rituximab. Vid 24 veckor var PFS 93 % för idelalisib och 46 % för placebo, vilket visade en signifikant skillnad mellan grupperna ($p < 0,001$). I slutet av studien (vid 48 veckors behandling) hade placebogrupperna en PFS på 5,5 månader (median) medan motsvarande siffror för idelalisib-gruppen inte hann uppnås. Medianvärdet för OS hann inte uppnås i båda

³ svar på behandlingen genom tumörreduktion.

grupperna: OS för idelalisib var 92 % och för placebo 80 % i slutet av studien, dvs. vid 12 månader.

Responsfrekvensen (full och partiell respons) var högre för idelalisib-gruppen (81 %) än för placebogruppen (13 %), ($p < 0.001$). Vid indirekt jämförandestudier, enligt företagets HE-analys, var motsvarande siffra 76 % för behandling med bendamustin, 47 % för behandling med klorambucil+prednison, 44 % för behandling med alemtuzumab och 47 % för behandling med ofatumumab. Andelen patienter med ≥ 50 % minskning i LNR var signifikant högre i idelalisib-gruppen (93 %) jämfört med placebo (4 %), ($p < 0.001$).

I studie 101-09 var det primära effektmåttet, ORR, 57 % (71 av 125 patienter) varav 7 patienter av dessa uppnådde kriterierna för full respons och 63 patienter för delvis respons. ORR påverkades inte med avseende på ålder, kön och etnicitet. För FL-gruppen låg ORR på 54 %.

Medianen för DOR var 12,5 månader (12,5 månader för hela iNHL-gruppen, och inte uppnådd för FL-gruppen). Lymfnodsvår kunde mätas på 122 av 125 patienter. Av dessa 122 var det 67 patienter som hade uppnått ≥ 50 % minskning i LNR. Progressionsfri överlevnad var 8,5 månader (median) bland FL-patienter. Generell överlevnad var inte uppnådd bland FL-patienter men låg på 20 månader för övriga iNHL-patienter.

De vanligaste biverkningarna i studierna var infektioner, neutropeni⁴, diarré/kolit, trötthet, illamående och förhöjda transaminaser.

Hälsoekonomi

Företaget har inlämnat två hälsoekonomiska modeller för Zydelig. Den ena belyser läkemedlets kostnadseffektivitet för de två indikationerna vid KLL medan den andra är avsedd för FL. Modellernas utfallsmått är kostnader, hälsorelaterad livskvalitet och livslängd (qalys).

Kronisk lymfatisk leukemi

Följande jämförelsealternativ ingår i KLL-modellen: bendamustin+rituximab, klorambucil+prednison, cyklofosamid+vincristin+prednison, fludarabin+cyklofosamid eller monoterapi av rituximab, bendamustin, ofatumumab eller alemtuzumab.

Modellen är en AUC-analys (Area under curve) med de tre tillstånden progressionsfrihet, progression och död. Patienterna är i utgångsläget progressionsfria. Läkemedlets kliniska studier ger utvecklingen i progression och överlevnad. Varje vecka avläser modellen hur stor andel av patienterna som befinner sig i de olika tillstånden. Modellen delar upp patienterna som ännu inte har progredierat efter om de har svarat på behandlingen genom tumörreduktion (ORR) eller om de enbart inte har progredierat.

⁴ Brist på vita blodkroppar (neutrofila granulocyter) i blodet.

3625/2014

Modellen har patientens livstid som tidshorisont. Eftersom de kliniska studierna är mycket kortare än så modelleras progression och överlevnad med matematiska funktioner som använder sig av den tillgängliga studiedatan.

Klinisk effekt i den hälsoekonomiska modelleringen

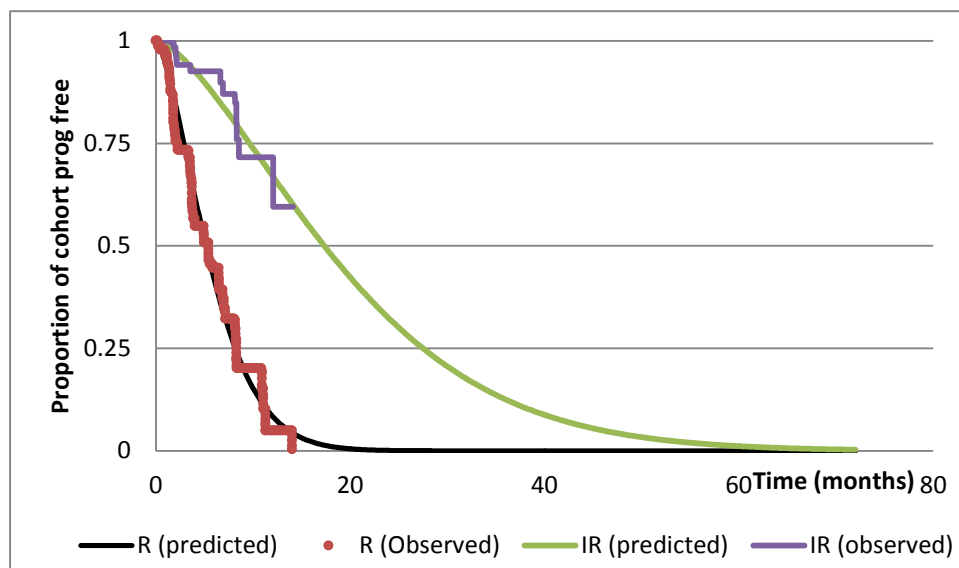
Det är endast med rituximab i monoterapi som det finns en direkt jämförande studie med Zydelig+rituximab. Företaget har gjort en systematisk översikt av de övriga läkemedlens kliniska studier. Flera av studierna har endast en arm och det finns betydande skillnader mellan patienterna i de olika studierna. Företaget har därför bedömt att det inte går att göra en formell nätverksmetaanalys eller liknande för att jämföra effekten mellan Zydelig+rituximab och övriga behandlingsalternativ. Inte heller ser de en naiv jämförelse av resultaten i de olika studierna som en framkomlig väg.

[

_____]

Utifrån den pivotala studien extrapolerar företaget den progressionsfria överlevnaden och den totala överlevnaden bortom studiens uppföljningstid för Zydelig+rituximab jämfört med enbart rituximab. Kurvorna nedan är estimerade med Weibullfunktioner. Weibullfunktionen ger den kortaste överlevnaden, vilket av företaget bedöms som det rimligaste alternativet. Weibullfunktionen ger också bäst passform enligt statistiska test för progressionsfri överlevnad.

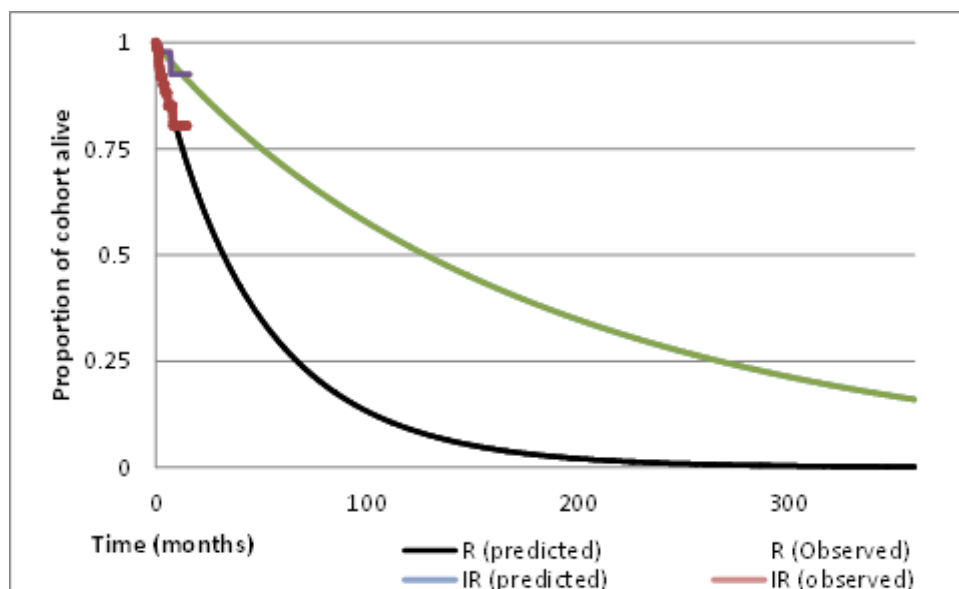
3625/2014



Figur 1. Modellering av progressionsfri överlevnad Zydelig+rituximab och rituximab

För övriga jämförelsealternativ antar företaget att formparametern (γ) i Weibullfunktionen har samma värde som funktionerna i figuren ovan. Däremot ges olika lutning på kurvorna utifrån vilket medianvärde på progressionsfri överlevnad som är rapporterad i varje läkemedels respektive studie.

Den totala överlevnaden extrapoleras i modellen enligt nedanstående figur.



Figur 2. Modellering av total överlevnad Zydelig+rituximab och rituximab

Relativt få patienter avled inom den kliniska studiens ram. Efter ett år var total överlevnad i studien 92 % för Zydelig+rituximab och 80 % för rituximab. Skillnaden i ettårig total överlevnad från studien om 12 procentenheter växer snabbt i företagets modell. Efter 5 år (60 månader) är den prognostiserade totala överlevnaden ca 75% för patienter som använder Zydelig+rituximab och 25% för patienter som enbart använder rituximab. Perioden av modellering av överlevnad är som framgår av figur 2 mycket lång i förhållande till studiedata. Företaget låter modellen begränsas till ett tidsperspektiv om 30 år (360 månader), eftersom överlevnaden är orrealistiskt hög när patienterna är över 100 år. (Startåldern i modellen är 71 år.)

Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna är i modellen avtagande med ökad ålder. För patienter som är 71 år (startåldern i modellen) är den hälsorelaterade livskvaliteten i utgångsläget 0,55. De som svarar på behandlingen får en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet till 0,6. Patienter som har progredierat har en hälsorelaterad livskvalitet om 0,5. Detta är härledningarna från uppgifter för den allmänna befolkningen⁵ och en studie som avser nyttominskningar för patienter med KLL⁶.

Kostnader för läkemedlet

De läkemedelskostnader som ingår i modellen för Zydelig+rituximab samt behandlingsalternativen finns i tabellen nedan. Tidsenheten är kostnaden per månad i underhållsbehandling.

Tabell 1. Läkemedels- och administreringskostnader, månad kr

	Läkemedelskostnad, (AIP)	Administrerings- kostnad
Zydelig+rituximab	52 200	1 100
Rituximab	19 500	1 100
Klorambucil+prednison	500	0
Bendamustin+rituximab	33 700	1 500
Bendamustin	14 200	1 500
Fludarabin+cyklofosfamid	4 400	1 500
Cyklofosfamid+vincristin+prednison	1 500	1 500
Ofatumumab	45 000	1 100
Alemtuzumab ⁷	0	7 700

I beräkningarnas basalternativ ingår inga indirekta kostnader.

⁵ Kind P et al. "UK population norms for EQ-5D" University of York. Centre for Health Economics 1999 och Burström K et al. "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D" *Qual Life Res* 2001;10(7):621-35

⁶ Beusterien K et al "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study" *Health and Quality of Life Outcomes* 2010;8

⁷ Att alemtuzumab inte kostar något beror på att den erbjuds inom ramen för ett program för compassionate-use i Sverige.

3625/2014

Resultat - KLL

Enligt företagets modell och antaganden leder behandling med Zydelig+rituximab till en merkostnad om runt en miljon kronor i ett livstidsperspektiv jämfört med de andra behandlingsalternativen. Kostnaden per qaly är, enligt företaget, enligt nedanstående tabell.

Tabell 2. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår enligt företagets modell och antaganden för Zydelig+rituximab vid KLL jämfört med ett antal behandlingsalternativ

	Δ Kostnader	Δ Qaly	Δ Levnads- år	Δ Kostnad/qaly
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]

Företaget har gjort många känslighetsanalyser. Nedan framgår hur de förändrar kostnaden per qaly i jämförelse med rituximab i monoterapi.

Tabell 3: Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår enligt företagets modell och känslighetsanalys för Zydelig+rituximab vid KLL jämfört med rituximab

	Δ Kostnader	Δ Qaly	Δ Levnads- år	Δ Kostnad/qaly
Base-case	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]

När ovanstående känslighetsanalyser görs med övriga läkemedel i modellen genereras i huvudsak liknande resultat.

Follikulärt lymfom

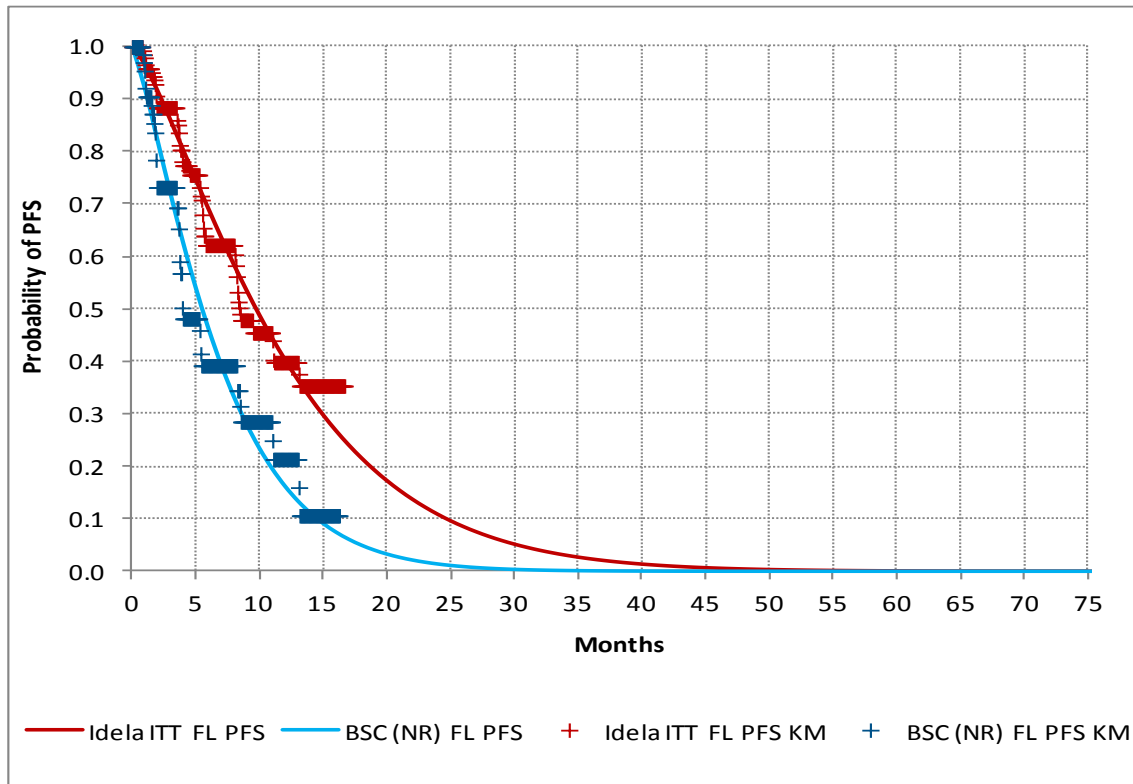
En hälsoekonomisk simuleringsmodell används för att belysa kostnadseffektiviteten vid indikationen mot FL för patienter som är refraktära mot både rituximab och kemoterapi. De har två olika jämförelsealternativ: bästa understödande behandling eller bendamustin.

Den hälsoekonomiska modellen för denna indikation är uppbyggd som en markovmodell med tre tillstånd; progressionsfri, progredierad och död.

Klinisk effekt

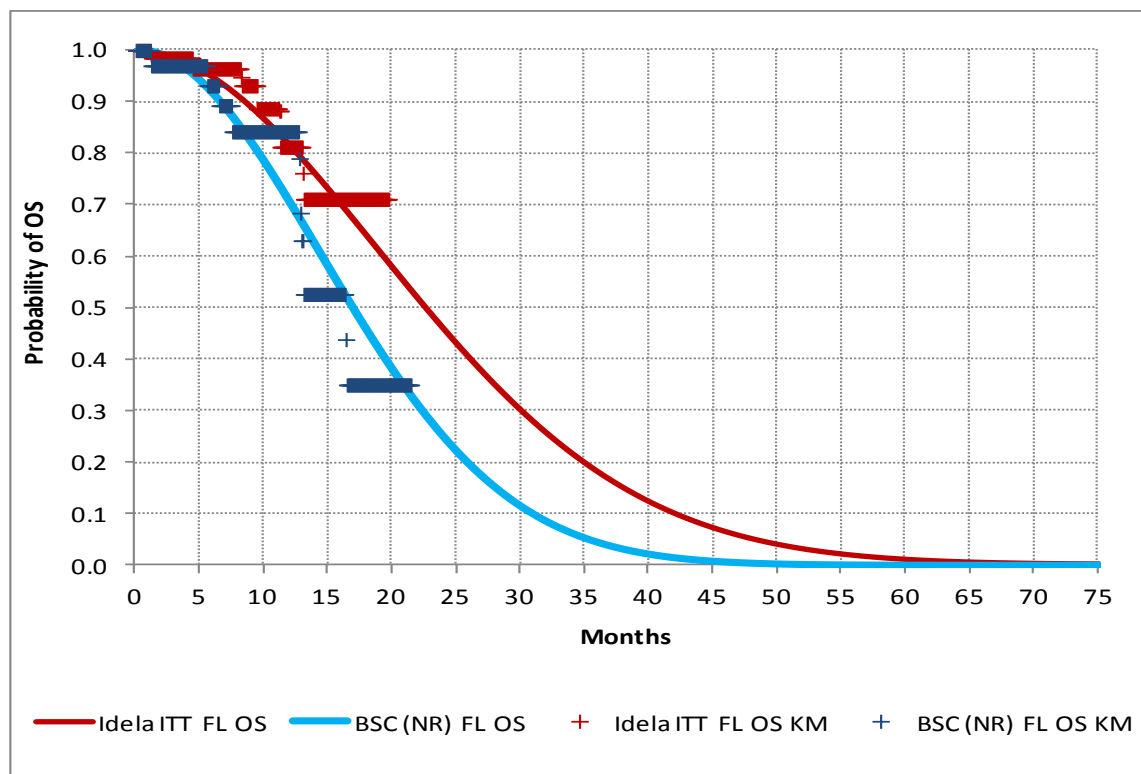
Analysen jämfört med bästa understödande behandling bygger i sin helhet på data från den enarmade fas2-studien. Det finns inga studiedata för patienter med enbart bästa understödande behandling. Företaget gör därför antagandet att data för de patienter som fick Zydelig, men inte svarade på behandlingen, är giltig för patienter som får bästa understödande behandling.

Både progressionsfri överlevnad och total överlevnad är modellerad med en Weibullfunktion. Den funktionen antar den lägsta progressionsfria och totala överlevnaden för både Zydelig och bästa understödande behandling samt den minsta skillnaden mellan Zydelig och bästa understödande behandling.



Figur 3. Modellering av progressionsfri överlevnad Zydelig och bästa understödande behandling vid FL

3625/2014



Figur 4. Modellering av total överlevnad Zydelig och bästa understödjande behandling vid FL

Effekten för progressionsfri överlevnad för bendamustin kommer från en okontrollerad studie. I den studien är total överlevnad inte redovisat. Företaget antar att skillnaden mellan Zydelig och bendamustin vad gäller total överlevnad är i proportion till den progressionsfria överlevnaden som den är redovisad i läkemedlens respektive studier.

Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna i modellen för det progressionsfria stadiet är 0,805. Efter progression sjunker den hälsorelaterade livskvaliteten till 0,618. Värdena kommer från en EQ 5D-studie på 222 brittiska patienter med FL⁸ [17].

Kostnader och resursutnyttjande

De läkemedelskostnader som ingår i modellen för Zydelig samt behandlingsalternativen finns i tabellen nedan. Tidsenheten är kostnaden per månad i underhållsbehandling.

Tabell 4. Läkemedels- och administreringskostnader, månad kr

	Läkemedelskostnad	Administreringskostnad
Zydelig	34 830	1 100
Bendamustin	51 329	4 383

⁸ Wild D et al "Utility elicitation in patients with follicular lymphoma" abstract. ISPOR, Köpenhamn, 2006

3625/2014

Läkemedelskostnaden är i modellen justerad ner med 25 procent från värdena i tabellen för den relativa dosintensiteten. Andelen dagar som patienterna inte använde läkemedel var dock enbart 5 procent. Det är därför en mer korrekt justering.

I beräkningarnas basalternativ beaktar företaget att en del av patienterna är i arbetsför ålder och gör antagandet att de kan arbeta om sjukdomen inte har progredierat.

Resultat - FL

Enligt företagets modell och antaganden är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zydelig jämfört med bästa understödjande behandling strax under 800 000 kronor. Jämfört med bendamustin är Zydelig kostnadsbesparande enligt analysen, det vill säga leder till bättre effekt och lägre kostnader.

Tabell 5: Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår enligt företagets modell och antaganden för Zydelig vid FL

	Δ Kostnader	Δ Qaly	Δ Levnads- år	Δ Kostnad/qaly
[_____] _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____ _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____ _____ _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____ _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____ _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____] _____ _____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]
[_____]	[_____]	[_____]	[_____]	[_____]

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med 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.

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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

KLL

De kliniska jämförelserna mellan Zydelig+rituximab och de andra behandlingarna är mycket svag bortsett från jämförelsen med rituximab i monoterapi. Effektdata kommer från olika studier med olika komparatorer och patientgrupper. Att formparametern är densamma mellan Zydelig+rituximab och samtliga övriga läkemedel är ett rent antagande som det inte finns belägg för.

I studien med Zydelig+rituximab är patienterna generellt sett äldre och sjukare än i de andra studierna. Det kan tala för att det är en konservativ skattning att jämföra medianöverlevnad från de olika studierna.

Skillnaden mellan Zydelig+rituximab och endast rituximab med avseende på PFS är mycket stor. Alla patienter i rituximabarmen progredierade inom den pivotala studiens ram. Knappt hälften progredierade i studien bland de som fick en kombination av Zydelig och rituximab. Data ger en bra grund för modellering.

3625/2014

Den viktigaste invändningen mot den hälsoekonomiska KLL-modellen är frågan kring vilken tillförlitlighet det finns i den långa modelleringen av överlevnad. Att det finns en överlevnads fördel för Zydelig+rituximab jämfört med endast rituximab är visat. Att den sträcker sig 30 år framåt i tiden för patienter som är 70 år gamla finns det naturligtvis inte stöd för. Överlevnaden i modellen är troligtvis orimligt högt skattad.

Ett sätt att eliminera långsiktiga överlevnads fördelar ur modellen är att begränsa tidsperspektivet. Ju kortare tidsperspektiv desto sämre faller analysen ut för Zydelig+rituximab, eftersom det blir färre år för patienterna att dra nytta av den överlevnads fördel som uppmättes under studien. En begränsning av tidsperspektivet till endast 5 år har ett konservativt moment i sig genom att en del av de patienter som överlevde genom att använda Zydelig+rituximab istället för rituximab troligtvis lever längre än fem år. En begränsning till 10 år kan vara mer rimlig.

Vid en konservativ begränsning till ett femårigt perspektiv blir kostnaden per qaly hög (800 000 kronor) i företagets modell. Vid en begränsning till ett tioårigt perspektiv blir kostnaden per qaly i företagets modell måttlig.

TLV bedömer att Zydelig+rituximab är kostnadseffektivt jämfört med rituximab i monoterapi vid KLL.

Underlaget att dra slutsatsen att Zydelig+rituximab är kostnadseffektivt jämfört med övriga läkemedel är betydligt tunnare. De presenterade modelleringarna kan dock tala i den riktningen.

FL

Bästa möjliga omvårdnad är den mest relevant komparatorn.

Det kliniska underlaget har stora brister, vilket i huvudsak beror på att FL-studien med Zydelig var enarmad. Det kan dock vara konservativt att använda data för de som inte svarade på aktiv behandling som proxy för bästa understödjande behandling. Även om de inte nådde upp till definitionen på respons så kan behandlingen ha givit effekt.

En stor del av patienterna hade progredierat inom studiens ram. Därför kan det finnas anledning att som statistisk funktion välja den som har bäst passform till KM-kurvan, vilket är den log-normala.

Endast ca 30% av patienterna hade avlidit inom studiens ram. Extrapoleringsperioden blir därmed längre och osäkerheten större.

Nyttoviktsstudien var inte begränsad till patienter som är refraktära mot två tidigare behandlingar. Den hälsorelaterade livskvaliteten kan vara högre i modellen än i verkligheten.

Flera av känslighetsanalyserna (tabell 5) är rimliga att göra. När kostnaden för läkemedlet justeras för antalet dagar som patienten tog läkemedel blir kostnaden per qaly påtagligt högre än i företagets grundberäkning.

3625/2014

Nyttovikterna bör justeras för att det är patienter som är refraktära mot tidigare behandlingar.

De flesta av patienterna progredierade inom studiens ram. TLV har inte kunnat se något hållbart skäl att inte välja den statistiska funktion för progression som bäst passar data, vilket är den log-logistiska.

Företaget har framhållit att andra statistiska funktioner än Weibullfunktionen ger en orimligt lång överlevnad. TLV har ingen anledning att ifrågasätta detta.

Med de, enligt TLVs bedömning, rimligaste antagandena blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zydelig jämfört med bästa möjliga omvårdnad 1,1 miljon kronor i företagets modell om effekter av minskad frånvaro från arbetet är medräknad. Utan den effekten genererar modellen en kostnad per qaly på bortåt 1,2 miljoner kronor. Modellen är dock i princip inte en jämförelse med bästa möjliga omvårdnad. Det är en jämförelse med de patienter som inte uppnådde kriterierna för respons i den enarmade Zydeligstudien. Även de patienterna fick alltså en aktiv behandling som kan ha haft en viss effekt även om de inte uppnådde respons. TLV bedömer därför att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är lägre än den som modellen genererar. Hur mycket lägre är dock omöjligt att besvara.

Sammanvägning

De hälsoekonomiska modellerna omgärdas av stor osäkerhet. Undantaget är jämförelsen med rituximab i monoterapi vid KLL. Vid KLL bedömer TLV att Zydelig är kostnadseffektivt jämfört med de redovisade jämförelsealternativen. Vid FL är det dock mycket osäkert om Zydelig är kostnadseffektivt jämfört med bästa möjliga omvårdnad. Med rimliga antaganden presenterar företagets modell resultat som innebär mycket höga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår. Med tanke på hur effektdata för bästa möjliga omvårdnad är modellerad är dock den effekten troligtvis överskattad. En begränsad subvention till enbart KLL skulle ändå kunna vara motiverad. FL är dock en liten indikation jämfört med KLL. Dessutom uppvisade studierna en snabbare progressionstakt för FL-patienterna jämfört med KLL-patienterna.

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

3625/2014

Detta beslut har fattats av nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet; generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson. Föredragande har varit medicinska utredaren Loudin Daoura och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även deltagit medicinska utredaren Laila Straubergs och juristen Anna Mård.

Stefan Lundgren

Loudin Daoura