



Läkemedelsförhållningsmyndigheten

BESLUT

1 (7)

Datum
2004-10-12

Vår beteckning
768/2004

SÖKANDE

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 SOLLENTUNA

Företrädare: Roland Parneving

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

LÄKEMEDELSFÖRHÅLLNINGSMYNDIGHETS BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att nedanstående läkemedel skall ingå i läkemedelsförhållningarna med nedanstående villkor från och med den 7 oktober 2004 till i tabellen angivet pris.

| Namn | Form | Förp | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------------|-----------------------------------|-------------|---------------|----------------------|----------------------|
| VELCADE 3,5 mg | Pulver till lösning för injektion | 3,5 mg | 017195 | 10 850,00 | 11 051,00 |

Villkor

Velcade, i ovan angivna styrka, ingår i läkemedelsförhållningarna under tiden 7 oktober 2004 – 30 september 2006.

ANSÖKAN

JANSSEN-CILAG AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

| Namn | Form | Förp | Varunr | AIP (SEK) |
|----------------|--------------------------------------|--------|--------|--------------|
| VELCADE-3,5 mg | Pulver till lösning för injektion | 3,5 mg | 017195 | 10 850,00 |

UTREDNING I ÄRENDET

Velcade är ett nytt läkemedel för behandling av multipelt myelom (MM). Den godkända indikationen för läkemedlet är: behandling av patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst två behandlingsregimer och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

Läkemedlet har godkänts av både den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA, och den amerikanska, FDA. Båda myndigheterna har, baserat på uppgifterna om kvalitet, säkerhet och effekt, beslutat godkänna läkemedlet med hänvisning till särskilda skäl (granting of marketing authorisation under exceptional circumstances). Det främsta skälet är att Velcade förväntas erbjuda ett effektivt behandlingsalternativ till en grupp cancerpatienter som i dag saknar sådana.

Med anledning av att godkännandet är baserat på resultaten från öppna, ej jämförande studier är godkännandet förenat med villkor om uppföljande studier såväl kliniska som farmakokinetiska och farmakologiska. EMEA kommer vidare att göra årliga provningar av sitt godkännande.

MM är en cancerform som angriper benmärgen. Det är den näst vanligaste formen av blodcancer och incidensen är beräknad till 4,4 fall per 100 000 invånare och år i Europa. I Sverige insjuknar årligen omkring 520 personer.

Förloppet för MM karaktäriseras av en asymptomatisk eller subklinisk fas, antagligen mångårig, innan diagnosens ställs. En kronisk fas under flera år följs av en aggressiv slutfas. MM leder till fortskridande sjuklighet och slutligen död till följd av nedsatt immunförsvar och orsakar betydande skelettdestruktion, anemi, njursvikt och, mindre vanligt, neurologiska komplikationer. Överlevnaden sedan diagnosen ställts är 6 till 12 månader utan behandling, med kemoterapi tre år. Cirka 25 procent av patienterna överlever 5 år eller längre, mindre än 5 procent längre än 10 år.

Velcade representerar en ny mekanism i behandlingen av MM. Läkemedlet ges i form av en intravenös injektion och den rekommenderade dosen är 1,3 mg/m² som ges två gånger i veckan i två veckor (dag 1, 4, 8, 11) följt av en 10 dagars behandlingsfri period (dag 12-21). En sådan treveckorsperiod utgör en behandlingscykel, maximalt kan 8 sådana ges.

Två kliniska prövningar har genomförts med Velcade. I den ena (studie 024) ingick 54 patienter och dessa var fördelade på två olika doseringar, 1,0 och 1,3 mg/m². Velcade gavs antingen som enda läkemedel eller i kombination med dexametason för de patienter som inte svarade tillfredsställande på behandling med enbart Velcade. I den andra (studie 025) ingick 202 patienter och samtliga behandlades med Velcade i dosen 1,3 mg/m² antingen som singelterapi eller i kombination med dexametason om patienten inte svarade tillfredsställande. För båda studierna gällde att patienterna skulle få högst åtta behandlingscykler. Det faktiska antal behandlingscykler som patienterna fick bestämdes av hur de svarade på behandlingen.

Det primära målet för båda studierna var att fastställa andelen patienter som svarade på behandlingen, det vill säga patienter som helt svarade (complete remission, CR), delvis svarade (partial response, PR) eller svarade något (minimal response, MR) på behandlingen. Till detta mål kom flera sekundära mål rörande bland annat säkerhet och tolererbarhet, farmakodynamik och livskvalitet.

Härutöver undersöktes när och hur länge patienten svarade på behandlingen, tid till dess att sjukdomen åter förvärrades samt överlevnad. Hur lång tid patienten svarade på behandling mättes från det att man fastställt ett svar på behandlingen till dess att man konstaterat att sjukdomen förvärrades eller till dess att man till behandlingen med Velcade lade behandling med dexametason.

Förutom gruppen patienter som svarade på behandlingen (CR + PR + MR) har utfallet studerats för patienter som helt svarade på behandlingen (CR).

Resultat av studie 024

Tjugofyra (89 %) av de 28 patienter som behandlades med dosen 1 mg/m² gick igenom minst fyra behandlingscykler och 19 (73%) av de 26 patienter som behandlades med dosen 1,3 mg/m². En större andel patienter med den lägre doseringen erhöll åtminstone en dos i behandlingscykel åtta jämfört med patienter med den högre doseringen, det var även en större andel som genomförde hela behandlingscykeln åtta. Andelen patienter som fick dexametason som tillägg var 57 % i patientgruppen med den lägre dosen och 46 % i gruppen med den högre dosen. Andelen patienter som avbröt studien var 32 % respektive 62 %.

Andelen patienter med doseringen 1 mg/m² som svarade på behandlingen (CR + PR + MR) var 33 % och med en lägre gräns för ett 90- procentigt konfidensintervall på 19%. För patienter med doseringen 1,3 mg/m² var motsvarande andelar 50 % respektive 33 %.

Resultat av studie 025

Totalt 196 (97 %) av de 202 patienter som ingick i studien genomförde minst en behandlingscykel, 83 % genomförde minst två. Sjuttioåtta (39 %) av patienterna genomförde åtta behandlingscykler. Tilläggsbehandling med dexametason gavs till 78 (39 %) av patienterna, för 27 av patienterna påbörjades tilläggsbehandlingen under behandlingscykel 2-4, för resterande 51 under senare behandlingscykler.

Analysen av hur stor andel av patienterna som svarat på behandlingen är baserade på uppgifter från 193 patienter. Resultaten blev följande

| | Antal | % |
|------------------------------------|-------|-----|
| Totalt antal som svarat (CR+PR+MR) | 67 | 35 |
| CR + PR | 53 | 27 |
| CR | 19 | 10 |
| PR | 34 | 18 |
| MR | 14 | 7 |
| NC | 46 | 24 |
| PD (patienten svarar inte på beh) | 38 | 20 |
| NE (patienten svarar inte på beh) | 42 | 22 |
| | 193 | 100 |

Behandlingssvaret under den tid patienten enbart använde Velcade

CR = Complete remission – patienten svarar helt på behandlingen

PR = Partial response – patienten svarar delvis på behandlingen

MR = Minimal response – patienten svarar svagt på behandlingen

PD = Progressive disease – fortsatt tumörtillväxt

NE = Not evaluable – det har inte varit möjligt att värdera hur patienten svarat på behandlingen.

Förutom andel patienter som svarat på behandlingen omfattar resultatredovisningen ett antal tidsmått. Redovisningen är gjord med användandet av sedvanlig Kaplan-Meier metodik.

Alla patienter som svarade på behandlingen med Velcade gjorde detta inom 38 dagar och svaret varade i 12 månader för patienter som helt svarade på behandlingen (CR) och 8 månader för patienter som delvis svarade (PR). Tiden till dess att sjukdomen åter förvärrades var 13 respektive 9 månader för dessa två patientgrupper. Den medianöverlevnadstid som man hittills kunnat fastställa är 16 månader för samtliga patienter. För patienter som svarat på behandlingen har man ännu inte kunnat beräkna medianöverlevnaden, för patienter som inte svarade på behandlingen var den 8 månader. Den förväntade överlevnadstid som man med hjälp av litteraturdata beräknat för patientgruppen är 6 till 9 månader.

Biverkningar

Behandlingen med Velcade har varit förenad med en lång rad biverkningar. De vanligaste är trötthet och besvär från mag-tarmkanalen. Den för patienten mest besvärande biverkningen är en kumulativ dos-relaterad perifer nervpåverkan, huvudsakligen i form av känslopplevelser men man har även sett effekter på det autonoma nervsystemet vilket bland annat gett upphov till blodtrycksfall vid ändrad kroppsställning och allvarlig förstoppning med tarmvred.

Hälsoekonomi

Till ansökan finns två hälsoekonomiska analyser bifogade.

I den första har företaget låtit the Prescribing Research Group vid universitet i Liverpool genomföra en hälsoekonomisk analys av Velcade jämfört med palliativ vård. En Markov-modell med ett 5-årigt tidsspänn har konstruerats och utfall och sannolikheter baseras i huvudsak på studie 025, som beskrivits ovan. Studien är gjord utifrån ett brittiskt

sjukvårdsperspektiv och inga justeringar för svenska förhållanden har gjorts. Den inkrementella kostnaden för Velcade jämfört med palliativ vård uppges vara £16 031, motsvarande cirka 210 000 SEK.

Överlevnaden i de båda grupperna (Velcade och palliativ vård) har beräknats från studiedata där överlevnad med palliativ vård antogs vara samma som för de patienter som inte svarade på Velcade. Detta antagande gjordes eftersom det saknades kontrollgrupp i studien och några andra data uppges inte finnas tillgängliga. Med dessa förutsättningar antas överlevnaden med Velcade vara 0,83 år längre än med palliativ vård.

Resultat från livskvalitetsmätningar i studie 025 har omvandlats till QALY-vikter. Resultatet är att Velcade ger 0,53 fler kvallitetsjusterade levnadsår (QALY) än palliativ vård. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för Velcade jämfört med palliativ vård blir med dessa siffror £30 158, ca 400 000 kr, per QALY.

Den andra hälsoekonomiska analysen, av Mehta och kollegor, finns endast rapporterad som ett abstract. I analysen har Velcade jämförts med palliativ vård samt med Thalidomide. Analysen baseras även den på studie 025, som beskrivits ovan, med kompletterande bidrag från en expertpanel. Det primära effektmåttet var vunna levnadsår och någon justering för livskvalitet har inte gjorts. Kostnaden per vunnet levnadsår för Velcade jämfört med palliativ vård uppges till \$49807 (ca 375 000 kr). Om Velcade istället jämförs med Thalidomide blir kostnaden per vunnet levnadsår \$21758 (ca 165 000 kr). I Liverpool-analysen förefaller livskvalitetsviktningen vara 0,64 och om samma vikt tillämpas på Mehtas resultat blir kostnaden per QALY för Velcade jämfört med palliativ vård \$77 823 (ca 585 000 kr). Det uppges att känslighetsanalyser har utförts där viktiga parametrar varierats med +/- 25 % och att resultaten är robusta.

De kostnadseffektivitetskvoter som rapporteras i jämförelserna med palliativ vård och thalidomide bör anses ligga på en fullt acceptabel nivå givet den mycket svåra sjukdomen, att behandlingen förlänger liv och att det saknas alternativ. Båda analyserna är dock mycket knapphändigt rapporterade vilket försvårar en bedömning av om resultaten är realistiska.

Kostnader för biverkningar förefaller inte finnas med i Liverpool-analysen, men gör det i Mehtha. Biverkningar nämns som en av tre viktiga kostnadsdrivande faktorer och därför skulle resultatet av Liverpool-analysen kunna påverkas av detta.

För båda analyserna torde dock osäkerheten i effektdata vara den i särklass viktigaste frågan.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anför att patientgruppen är liten och högt prioriterad. Behandlingen är inte botande men livsförlängande, dock oklart med vilken livskvalitet. Man finner att det är mycket svårt att bedöma vad som är en rimlig kostnad för behandlingen och anser att den frågan kan tas i genomgången av läkemedelsgruppen cytostatika. Med hänvisning härtill förordar man att Velcade skall omfattas av förmånen tills läkemedelsgruppen behandlas i genomgången av läkemedelssortimentet.

SKÄLEN FÖR BESLUT

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning: Velcade kan förväntas erbjuda ett effektivt behandlingsalternativ till en grupp patienter som i dag saknar sådana. Resultaten visar att en betydande andel patienter som inte längre svarar på etablerade behandlingar svarar på behandlingen med Velcade. I vilken grad patienterna svarar på behandlingen varierar men för patienter som helt eller till delar svarar på behandlingen ses en väsentligt förlängd överlevnad.

Den hälsoekonomiska analys som gjorts för Velcade är baserad på de kliniska effektdata som i dag föreligger och gjorda antaganden. Analysen visar på en rimlig relation mellan kostnad och hälsovinst för den aktuella patientgruppen. Föreliggande kliniska effektdata är dock osäkra och underlaget tillåter därför inte någon slutsats om läkemedlets kostnadseffektivitet.

Velcade har med hänvisning till särskilda skäl getts marknadsföringstillstånd på ett underlag som är begränsat i förhållande till vad som i normala fall krävs för ett godkännande. Det innebär att de kliniska data och det hälsoekonomiska underlag som ligger till grund för Läkemedelsförmånsnämndens s prövning är begränsat i förhållande till vad nämnden normalt kräver.

Velcade är ett läkemedel som skall användas inom ett angeläget område. Sammantaget finner därför Läkemedelsförmånsnämnden att Velcade bör omfattas av förmånerna, men att subventionen skall begränsas till en tid av två år, då ett mer fullständigt underlag kan förväntas föreligga.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

2004-10-12

768/2004

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikale Hoffmann, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen, projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Anders Wessling.

Axel Edling

Anders Wessling