



Läkemedelsförmånsnämnden

## BESLUT

1 (9)

**Datum**  
2007-02-20

**Vår beteckning**  
1154/2006

### SÖKANDE

JANSSEN-CILAG AB  
Box 7073  
192 07 SOLLENTUNA

### SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

### LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 21 februari 2007 till i tabellen angivet pris.

<b>Namn</b>	<b>Form</b>	<b>Styrka</b>	<b>Förp.</b>	<b>Varunr</b>	<b>AIP (SEK)</b>	<b>AUP (SEK)</b>
Velcade®	Pulver till injektionsvätska, lösning	3,5 mg	Injektionsflaska, 1x3,5 mg	017195	10 850,00	11 017,00

**ANSÖKAN**

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)
Velcade®	Pulver till injektionsvätska, lösning	3,5 mg	Injektionsflaska, 1x3,5 mg	017195	10 850,00

**UTREDNING I ÄRENDET****Bakgrund**

LFN beslutade den 12 oktober 2004 att Velcade skulle ingå i läkemedelsförmånerna till den 30 september 2006. I skälen för beslutet angavs att Velcade kunde förväntas erbjuda ett effektivt behandlingsalternativ till en grupp patienter som saknade sådana. Vidare ansåg nämnden att den hälsoekonomiska analysen visade en rimlig relation mellan kostnaden och hälsovinsten för den aktuella patientgruppen. Eftersom Velcade hade getts marknadsföringstillstånd på ett underlag som var begränsat med hänvisning till särskilda skäl, begränsades subventionen till två år, då ett mer fullständigt underlag kunde förväntas föreligga.

Företaget har nu ansökt om subvention av Velcade på nytt.

**Sjukdomen**

Velcade är ett läkemedel för behandling av multipelt myelom (MM), 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 500-550 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.

Patienterna som efter den initiala behandlingen får återfall eller vars sjukdom på nytt förvärras svarar i varierande grad på konventionell behandling. För varje behandling minskar sannolikheten för att patienten ska svara på behandling, vidare kortas den tid under vilken patienten gör det. Övergången från att svara till att inte svara kan komma redan efter en behandling, men den kan även komma först efter flera. Från det att patienten slutat att svara på konventionella behandlingar är överlevnaden kort och patienterna får under denna period

oftast endast lindrande vård. Prognosen för patienterna är dålig, behandlingsalternativen få eller inga och överlevnaden endast 6 till 9 månader.

### **Gångse behandling**

Behandlingen av MM innefattar tre klasser av läkemedel: kortikosteroider, alkylerande medel, antracykliner. På senare tid har även talidomid kommit till användning. Ett femte behandlingsalternativ för patienter under 65 år är kemoterapi i högdos och benmärgstransplantation. Velcade representerar en ny mekanism i behandlingen av MM.

Det finns inga fastställda nationella riktlinjer för behandlingen av multipelt myelom. Enligt de riktlinjer som utarbetats inom Stockholms läns landsting (SLL) baseras valet av behandling i första hand på ålder. Patienter över 70 år behandlas företrädesvis med konventionell mefalanterapi, eventuellt i kombination med prednisolon. Patienter under 65 år behandlas med högdosterapi innefattande högdossteroider, alkylerande medel och antracykliner i kombination med benmärgs eller stamcellstransplantation, vilket visat sig ge en förlängd överlevnad på i genomsnitt 12-15 månader. Dessa behandlingsrekommendationer överensstämmer väsentligen med de rekommendationer som utarbetats av en nordisk samarbetsgrupp, Nordiska Myelomatose Studie Gruppen (NMSG) 2001.

Enligt riktlinjerna inom SLL kan man för patienter som uppnått en respons/platåfas överväga behandling med interferon, då behandlingen enligt flera studier förlänger tiden till dess att sjukdomen på nytt förvärras. De biverkningar, framför allt i form av kronisk trötthet, som patienter ofta drabbas av måste dock beaktas och sättas i relation till förväntad terapivinst. Enligt NMSG 2001 ger interferonbehandlingen en förlängd platåfas men ingen förlängd överlevnad. Behandlingens ogynnsamma effekter på livskvalitet leder till att man inte vill rekommendera interferon som tillägg till melfalan vid den inledande behandlingen av sjukdomen.

Behandlingsrekommendationen från SLL vid återfall eller förvärrad sjukdom är att om det gått mer än ett år sedan föregående behandling återinsätta denna. Man konstaterar att jämförande studier mellan olika cytostatikabehandlingar vid återfall eller förnyad sjukdom saknas. Om patienten inte svarar på cytostatikabehandling rekommenderar man talidomid eller Velcade. Man konstaterar dock att eftersom det saknas randomiserade studier av talidomid är det svårt att bedöma om behandlingen ökar överlevnad eller livskvalitet hos MM-patienter i något skede av sjukdomen.

Rekommendationerna från NMSG vid terapivikt är behandling med pulsar av steroider i högdos för patienter som kan förväntas tolerera behandlingen. Enbart steroidpulsbehandling kan användas, men preliminära data tyder på att kombinationsbehandling kan vara att föredra.

Den sammanfattande rekommendation som NMSG ger är följande: "Vid svikt på melfalan-baserad behandling rekommenderas högdos steroidpulsbaserad terapi och omvänt. Behandlingsförsök med talidomid kan rekommenderas. Personlig erfarenhet av ett begränsat antal behandlingsregimer bör eftersträvas för att minimera komplikationerna av dessa. I senare skeden av sjukdomen är det särskilt viktigt att bedöma behandlingsmål och individualisera cytotoxisk och palliativ terapi utifrån patientens symtom och status."

Behandlingsrekommendationerna får sägas spegla en situation där det efter den inledande behandlingen saknas ett självklart behandlingsalternativ. Läkemedelsverket skriver i sin monografi för Velcade "... multipelt myelom, ett tillstånd där behovet av fler terapeutiska möjligheter länge varit stort". De behandlingsrekommendationer som redovisats ovan tydliggör detta behov.

### Klinisk effekt

Läkemedlets kliniska effekt har dokumenterats i följande studier:

Studie	Rando- miserad	Dubbel- blind	Jämförelse med	Antal patienter	Kommentar
M-039	ja	nej	Dexametason i högdos	333 resp. 336	Fas 3 studie
M-024	ja	nej	-	54 total	Fas 2 studie
M-025	nej	nej	-	202 totalt	Fas 2 studie
M-029			-		Uppföljningsstudie till M-024 och M- 025

Det ursprungliga godkännandet som ett tredje linjens behandlingsalternativ var baserat på studierna M-024 och M-025. Godkännande som ett andra linjens behandlingsalternativ är baserat främst på den slutförda Fas 3 studien M-039, men även med stöd av de resultat som framkommit i uppföljningen av patienter i studierna M-024 och M-025.

*Studien M-039*, som ligger till grund för godkännandet av Velcade som en andra linjens behandling, är en randomiserad, jämförande studie med dexametason i högdos och med totalt 669 patienter jämt fördelade på de två behandlingsregimerna. Patienterna hade multipelt myelom som förvärrats efter 1-3 tidigare behandlingar. Av patienterna i studien hade 98 % fått steroider, 91 % alkylarerare, 77 % antracyklin och 49 % talidomid. Kemoterapi i högdos med efterföljande stamcellstransplantation eller annan liknande behandling hade getts till 68 % av patienterna.

I studien skulle ingå 620 patienter - det antal som behövdes för att man under studien skulle få 462 fall av progression, vilket behövdes för att man med tillräcklig statistisk säkerhet skulle kunna fastlägga en skillnad i tid till progression. Man hade i förväg beslutat att när man nått hälften av det förväntade antalet patienter med förvärrad sjukdom göra en interimanalys. Denna kom att visa att tiden fram till dess att sjukdomen på nytt förvärrades var väsentligt längre för Velcade än för dexametason, 6,2 respektive 3,5 månader, och högradigt signifikant ( $p < 0,0001$ ). Man avbröt då studien och alla patienter som behandlades med dexametason erbjöds behandling med Velcade, även de som inte hade en förvärrad sjukdom. En konsekvens av att studien avbröts i förtid är att uppföljningstiden för överlevnad är mycket kort.

Total överlevnad och 1-års-överlevnad var signifikant bättre för Velcade (hazard ratio 0,57 respektive 0,53). Andelen patienter som svarade på behandling var högre (38 % mot 18 %,  $p < 0,0001$ ). Tiden från första behandling och till dess att patienten svarade på behandling var densamma för Velcade och dexametason medan den tid under vilken behandlingen gav effekt var längre för Velcade.

De vanligaste biverkningarna av Velcade var illamående, diarré, förstoppning, trötthet, perifer neuropati (förändringar i nervbanorna, i detta fall med smärta som följd), kräkningar, feber och trombocytopeni (brist på blodplättar; ökar blödningsrisken). I den jämförande studien med dexametason (M-039) var användningen av Velcade förenad med en högra andel allvarliga biverkningar (77 respektive 60 % av patienterna) och likaså var andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar högre (37 respektive 29 %).

I den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) utvärderingsrapport för Velcade kommer man i sin sammanfattning fram till att för patienter med multipelt myelom och som har gått igenom åtminstone en tidigare behandling är behandlingsvinsterna av Velcade sådana att de överväger de risker som är förenade med användandet av produkten, som har en förutsägbar och relativt hanterbar säkerhetsprofil. Resultaten från Fas 3-studien bekräftar den kliniska nytta som Fas 2-studierna pekade på och som låg till grund för att godkänna Velcade i behandlingen av patienter som inte längre svarade på behandling. Resultaten från Fas 3-studien utgör stöd för att Velcade kan vara till nytta i behandlingen av patienter i tidigare skeden av sjukdomen.

Det finns emellertid kvarstående tveksamheter med hänsyn till att Velcade endast har jämförts med dexametason och inte med andra möjliga behandlingsalternativ, vilket kan leda till att Velcade uppfattas som ett alternativ till benmärgstransplantation och andra effektiva behandlingsregimer.

I den utvärdering som den engelska myndigheten National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gjort av Velcade noterar man att den enda studie som legat till grund för att godkänna användningen av Velcade redan efter ett första återfall är den studie där Velcade jämförs med dexametason i högdos. Studien är den största randomiserade studie som gjorts av patienter med multipelt myelom som drabbats av återfall. Den visade att patienter som behandlades med Velcade i högre grad svarade på behandlingen, hade längre tid till dess att sjukdomen på nytt förvärrades och hade en högre total överlevnad i jämförelse med dexametason. Man noterade vidare att patienter med Velcade i högre utsträckning drabbades av perifera neuropatier, och problem från mag-tarmkanalen, men i mindre utsträckning drabbades av nedbrytning av benvävnad och infektioner.

Vad gäller uppläggningsen av den jämförande studien mot dexametason konstaterar NICE att doseringen av dexametason var lägre än i andra studier och att patienterna tidigare behandlats med kortikosteroider vilket kan ha påverkat hur patienterna svarade på behandlingen med dexametason. Trots detta finner man att studien gett belägg för att Velcade i monoterapi är effektivare än dexametason.

### Hälsoekonomi

Företaget har konstruerat en Markovmodell för att analysera kostnaderna och effekterna av Velcade jämfört med talidomid och dexametason i högdos hos patienter som fått återfall i MM efter första linjens behandling. Med hänsyn till vad som rekommenderas och används i klinisk praxis får jämförelserna bedömas vara relevanta om än inte uttömmande. Vidare kvarstår frågan om effekten av talidomid är densamma som eller bättre än effekten av dexametason i högdos.

Den genomsnittliga överlevnaden med Velcade är i modellen 35,6 månader och 24,5 månader med dexametason i högdos. Behandling med Velcade förefaller öka den genomsnittliga överlevnaden med drygt 11 månader jämfört med dexametason i högdos. Det finns ingen direkt jämförande studie av talidomid och velcade och det saknas också tillförlitlig information om talidomid jämfört med dexametason i högdos. Talidomid antogs därför ha samma effekt som dexametason i högdos, dvs. en genomsnittlig överlevnad på 24,5 månader.

Varaktigheten av behandlingseffekten antas i modellen vara 3 år för Velcade, men det är inte känt hur lång den är i verkligheten.

Företaget uppger sig ha sökt i den vetenskapliga litteraturen efter nyttovikter för MM men inte funnit några för patienter som återfallit efter första linjens behandling. I fyra kliniska prövningar har nyttovikter för nyligen diagnostiserad MM mätts varav tre med mappningar från ett sjukdomsspecifikt frågeformulär till EQ-5D och ett med EQ-5D. Nyttovikterna varierade i studierna mellan 0,60 och 0,81. En av studierna antog, baserat på nyttovikter från annan intensiv kemoterapi, att nyttovikten för patienter som inte svarar på behandlingen är 0,644. I företagets hälsoekonomiska modell antas nyttovikten vara 0,81 före återfall och 0,644 efter.

Företaget har inte gjort någon särskild uppskattning av nyttoförlusten av biverkningar eftersom man menar att biverkningarna var samma i alla behandlingarna, de var övergående och nyttoskattningarna av kemoterapi inkluderade alla aspekter av behandlingen, inklusive biverkningar.

För de olika behandlingarna som jämförs beräknas kostnaderna vara 272 000 för Velcade, 141 000 för talidomid och 7 700 för dexametason i högdos.

Företaget har genomfört en retrospektiv kostnadsanalys av behandlingen av MM vid sjukhus (kostnaden för annan vård är alltså inte med). Patienter som initierat förstahandsbehandling för MM under 2001 följdes till döden eller i maximalt 5 år. Totalt 114 patienter identifierades, varav 31 fortfarande levde i slutet av 2005, och av dessa inkluderades 94 i studien. Den genomsnittliga åldern var 79 år. Den genomsnittliga kostnaden för en patient med MM är ca 13 000 kronor i månaden. Kostnaden ökar med behandlingsstegen och den största ökningen är mellan andra och tredje linjens behandling. Biverkningar är en stor del av kostnaderna, sammanlagt 34 procent av totala kostnaderna.

Jämfört med talidomid ökar överlevnaden med velcade med 11,1 månader. Kostnaderna ökar samtidigt med nästan 250 000 kronor, vilket leder till en kostnad per QALY på drygt 390 000 kronor.

Jämfört med dexametason i högdos ökar överlevnaden lika mycket, men skillnaden i kostnader är större vilket leder till en kostnad per QALY på ca 625 000 kronor.

Envägs känslighetsanalyser genomfördes för alla variabler. De variabler som mest påverkade resultatet var nyttovikterna och varaktigheten i behandlingseffekt och kostnaderna för behandlingarna. Om nyttovikterna sattes 14 procent lägre än i grundmodellen steg kostnaden per QALY till ca 475 000 kronor jämfört med talidomid.

### **Landstingens läkemedelsförmånsgrupp**

Gruppen har yttrat sig i ärendet och förordar, mot bakgrund av att Velcade är ett läkemedel som förskrivs på rekvisition, att läkemedlet inte ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

### **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska 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, som är godkänt för andra linjens behandling av multipelt myelom, har jämförts med dexametason i högdos. Valet av jämförelseläkemedel har företaget motiverat med att det inte finns någon uttalad standardbehandling, att dexametason är ett av de mest accepterade alternativen och att dexametason är speciellt utvecklat för att utgöra ett andra linjens behandlingsalternativ.

Utredningen visar att tiden fram till dess att sjukdomen på nytt förvärrades var väsentligt längre för Velcade än för dexametason. Även total överlevnad och 1-års-överlevnad var bättre för Velcade. Andelen patienter som svarade på behandling var högre. Tiden från första behandling och till dess att patienten svarade på behandling var densamma för Velcade och dexametason medan den tid under vilken behandlingen gav effekt var längre för Velcade. Säkerheten i bedömningen att Velcade har en bättre behandlingseffekt än dexametason får bedömas som hög.

Det ska dock noteras att effekten av Velcade inte har studerats i jämförelse med andra behandlingar som skulle kunna utgöra alternativ till Velcade. Förutom kombinationsbehandlingar av godkända läkemedel skulle talidomid förskrivet på licens kunna

utgöra alternativ. Samtidigt ska konstateras att ingen enskild behandlingsregim framstår som det mest relevanta alternativet. Flera alternativ finns och valet mellan dessa förefaller att till en betydande del ske utifrån lokal erfarenhet och praxis.

Behandlingskostnaden för Velcade är beräknad till 270 000 kronor, vilket kan jämföras med 7 700 kronor för dexametason i högdos eller 140 000 kronor för talidomid, ett licensläkemedel och därmed får det angivna beloppet ses som osäkert. Behandlingskostanden för Velcade är således högre än för redovisade alternativa behandlingar, sannolikt gäller detta även för andra alternativa behandlingar.

Terapiområdet cancer har ännu inte behandlats i genomgången av läkemedelssortimentet och Läkemedelsförmånsnämnden har heller inte beviljat subvention för några andra läkemedel för behandling av multipelt myelom. Den i sammanhanget principiella frågan om kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad har dock behandlats tidigare, även i fall där kostnaden och sjukdomens svårighetsgrad som här är hög och osäkerheten i underlaget betydande.

Den kliniska studie som gjorts med läkemedlet visar att Velcade i jämförelse med dexametason i högdos har en god effekt i form av förlängd tid till dess att sjukdomen förvärrades, förlängd total överlevnad och 1-årsöverlevnad. Osäkerheten i dessa resultat är liten. Behandlingskostnaden för patienter som svarar på behandlingen och går igenom det totala antalet behandlingsomgångar, sex stycken, är 260 000 kronor, en hög kostnad i jämförelse med behandlingen med dexametason, 7 700 kronor.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är beräknad till 625 000 kronor, vilket är en hög kostnad. Enligt Läkemedelsförmånsnämnden framstår denna kostnad emellertid som rimlig med hänsyn till att sjukdomen har en hög svårighetsgrad och är ett läkemedel som ska användas inom ett angeläget område. Sammantaget finner Läkemedelsförmånsnämnden att Velcade ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

### **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska 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.



2007-02-20

1154/2006

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 Malin André, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, ekonomen Jan-Erik Nyberg, vice förbundsordföranden David Magnusson. Föredragande har varit Anders Wessling. I handläggningen har även deltagit Joakim Ramsberg.

Axel Edling

Anders Wessling