

**Datum**  
2014-12-11**Vår beteckning**  
4044/2014**FÖRETAG**Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Novartis Sverige AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Tassigna (dnr 1117/2011).

TLV bedömer att det i dagsläget inte finns någon anledning att ompröva Tassignas subventionsstatus.

## UTREDNING I ÄRENDET

### Bakgrund till uppföljningen

Vid beslutstillfället för Tasigna 2011 (dnr 1117/2011) visades i ENESTnd-studien att Tasigna hade bättre effekt än jämförelsealternativet Glivec (imatinib) för patienter som behandlats upp till 24 månader. Det fanns dock osäkerheter kring huruvida den kliniska effekten kvarstår över tid jämfört med Glivec. Även osäkerheter fanns avseende vilken dosering som skulle komma att användas i klinisk praxis. Företaget ansåg att genomsnittsdoseringen i ENESTnd-studien skulle användas i den hälsoekonomiska analysen (540,4 mg per dag för Tasigna och 401,5 mg per dag för Glivec). TLV ansåg dock att dosen i produktresumén var mer korrekt att använda, i brist på data som visar hur läkemedlet används i verkligheten. Kostnaden per QALY för Tasigna beräknades till cirka 720 000 kr jämfört med Glivec. Om Tasignas effekt och dosering över tid skulle skilja sig från uppskattningen i den hälsoekonomiska modellen så kan det innebära att kostnadseffektiviteten för läkemedlet skulle bli en annan. För att säkra att antaganden om att effekten kvarstår är korrekta, ställdes ett uppföljningsvillkor, vilket innebar att företaget efter tre år ska lämna in uppföljningsdata avseende Tasignas effekt. Dessutom skulle doseringen i kliniskt användande redovisas.

Uppföljningsvillkoret som sattes vid beslutstillfället 2011 är följande:

*Företaget ska senast den 1 november 2014 inkomma till TLV med en sammanställning av de då tillgängliga resultaten från ENESTnd-studien. Företaget ska också redovisa hur läkemedlet doseras i klinisk praxis. Resultaten ska jämföras med de antaganden om klinisk effekt och dosering som gjorts i denna ansökan.*

### Företagets rapport

Angående dosering av Tasigna i svensk klinisk praxis har företaget dels lämnat in data från Läkemedelsregistret, som tillhandahålls av Socialstyrelsen, och från studien ENKEL. För att besvara frågan om den kliniska effekten av Tasigna kvarstår över tid har företaget lämnat in resultaten från uppföljningsstudier över fem års tid, från studien ENESTnd.

#### *Dosering i svensk klinisk praxis*

ENKEL-studien är en uppföljningsstudie från en klinik i Lund, där sju patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i Skåne inkluderas. Resultaten från studien visar att den totala dagliga medeldosen av Tasigna var 540 mg och mediandosen var 600 mg.

I Läkemedelsregistret finns inte någon information om patienternas diagnos eller om den exakt förskrivna dosen, endast information om uttag av förskrivna läkemedel tillsammans med demografisk data. Osäkerheter finns därmed huruvida patientpopulation är rätt, vilka doser som verkligen använts samt behandlingsperiod. För att minimera osäkerheten i dessa uppskattningar har företaget i samarbete med Socialstyrelsen begränsat patientpopulationen till patienter som får första linjens tyrosinkinashämmare med indikation Philadelphia-kromosompositiv KML. Dessa data inkluderar patienter som hade ett första uttag

av Tasigna 150 mg efter november 2011 och inte hade några tidigare uttag av tyrosinkinashämmare (67 patienter). De patienter som hade ett första uttag av Tasigna 200 mg antogs ha diagnosticerats med KML i accelererad fas eller blastkris, det vill säga inte KML i kronisk fas vilket är Tassignas indikation. Dessa patienter exkluderades därför. Resultatet från undersökningen visar att den uppskattade dagliga medeldosen av Tasigna är 611,4 mg och mediandosen är 601,1 mg per dag.

#### *Klinisk effekt över tid*

Studien var en randomiserad, öppen fas III-studie, där effekt och säkerhet av Tasigna jämfördes med imatinib hos patienter med nydiagnosticerad Philadelphiakromosompositiv KML. Tasigna gavs i dosen 300 mg eller 400 mg, två gånger dagligen, och imatinib gavs i dosen 400 mg en gång dagligen.

Det primära utfallsmåttet var betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response, MMR) vid 12 månader. Sekundära effektmått var bland annat total överlevnad och progressionsfrihet. Progressionsfrihet definierades som att patienten inte har övergått till accelererad fas eller blastkris, det vill säga ett mer akut stadium av KML. Fyra uppföljningsstudier av ENESTnd har gjorts över fem års tid. Dessa studier har publicerats för två<sup>1</sup> och tre<sup>2</sup> år och presenterats på vetenskapliga konferenser för fyra<sup>3</sup> och fem<sup>4</sup> år.

Resultaten från uppföljningsstudierna visar att frekvensen för MMR är signifikant högre för Tasigna jämfört med imatinib vid alla studerade tidpunkter. Även avseende progressionsfrihet ses ett statistiskt signifikant bättre resultat för Tasigna jämfört med imatinib. Effekten av Tasigna på total överlevnad är två till fem var inte statistiskt signifikant bättre än imatinib, endast numerärt bättre. En signifikant bättre effekt på reduktion av antal leukemiceller visades också för Tasigna jämfört med imatinib vid samtliga studerade tidpunkter.

I den hälsoekonomiska analysen beräknades långsiktiga effekter på total överlevnad och progressionsfrihet. Uppföljningsdata över total överlevnad och progressionsfrihet från ENESTnd-studien visar att den beräknade totala överlevnaden i den hälsoekonomiska modellen var något högre än i ENESTnd-studien. Skillnaden var också något mindre, men

---

<sup>1</sup> Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011, **12**(9):841-51.

<sup>2</sup> Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012, **26**(10):2197-203.

<sup>3</sup> Larson RA, Jootar S, Pasquini R, Clark RE, Lobo C, Goldberg SL, Shibayama H, Hochhaus A, Saglio G, Kantarjian H, Kemp C, Deng W, Menssen HD, Hughes TP. ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). Presented at American Society of Clinical Oncology. 2014.

<sup>4</sup> Saglio GH, Hughes TP, Clark RE, Nakamae H, Kim DW, Jootar S, Etienne G, Flinn I, Lipton JH, Pasquini R, Moiraghi B, Kemp C, Fan X, Menssen HD, Kantarjian HM, Larson RA. ENESTnd update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (SML-SP) and the impact of early molecular response (EMR) and sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. Presented at American Society of Hematology. 2013.

4044/2014

fortfarande till Tassignas fördel. Uppföljningsdata visade en något lägre progressionsfrihet än beräknat i den hälsoekonomiska modellen. Skillnaden mellan Tassigna och imatinib var dock något större och fortfarande till Tassignas fördel.

### **TLV:s utredning**

Tassigna är en proteinkinashämmare och innehåller den verksamma substansen nilotinib. Tassigna används för att behandla vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas. Patienter med KML har en kromosomförändring vilket ger upphov till proteinet tyrosinkinasa, som driver tillväxt av leukemiceller. Tassigna verkar genom att hämma tyrosinkinasa, vilket medför att leukemicellerna hindras att växa och slutligen dör.

Företaget har lämnat in data från Läkemedelsregistret och från studien ENKEL för att besvara frågan om dosering av Tassigna i svensk klinisk praxis. Resultaten från ENKEL respektive Läkemedelsregistret visade att den mediandos av Tassigna som förskrivs är 600 mg per dag respektive 601,1 mg per dag. Detta tyder på att doseringen av Tassigna stämmer överens med uppskattningen som företaget gjorde i sin hälsoekonomiska analys vid beslutstillfället 2011.

Företaget har också gjort uppföljningsstudier av ENESTnd-studien, för att undersöka Tassignas effekt över tid. Uppföljningsstudierna visade att Tassigna var signifikant bättre avseende betydande molekylärt svar samt progressionsfrihet jämfört med imatinib över fem års tid. Ingen signifikant skillnad sågs mellan Tassigna och imatinib för total överlevnad.

I den hälsoekonomiska modellen som företaget använde i sin subventionsansökan gjordes beräkningar av de långsiktiga kliniska effekterna, bland annat gällande total överlevnad och progressionsfrihet över tid. Företaget antog att den kliniska effekten av Tassigna skulle kvarstå längre än 24 månader, vilket var den tid som hade studerats i ENESTnd. De data på långsiktig klinisk effekt som företaget har inkommit med bedöms ligga nära de beräkningar som har gjorts i den hälsoekonomiska modellen. Både den totala överlevnaden och progressionsfriheten visar sig vara något överskattad för både Tassigna och imatinib. För den totala överlevnaden är skillnaden i uppföljningsdata något mindre än i den hälsoekonomiska modellen medan den är något högre vad gäller progressionsfrihet. De kliniska data som presenterats från ENESTnd påverkar dock sannolikt inte kostnadseffektiviteten i någon större utsträckning.

### **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

TLV gör följande bedömning.

Företaget bedöms ha visat att den kliniska effekten av Tassigna kvarstår i upp till fem år. Tassigna visades vara statistiskt bättre än imatinib med avseende på betydande molekylärt svar samt progressionsfrihet. De uppskattningar som företaget gjorde i subventionsansökan, dnr 1117/2011, ledde till att Tassigna visades vara kostnadseffektivt jämfört med Glivec. Uppföljningsstudierna över Tassignas effekt stödjer detta antagande. Även med vissa

4044/2014

skillnader i de värden för klinisk effekt som användes i den hälsoekonomiska modellen, har inte kostnadseffektiviteten för Tasigna förändrats nämnvärt.

Företaget bedöms också ha visat att doseringen av Tasigna i svensk klinisk praxis överensstämmer med det antagande som gjordes vid beslutstillfället 2011. Dessa resultat påverkar inte heller kostnadseffektiviteten av Tasigna i någon större utsträckning.

TLV finner att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes för Tasigna vid subventionsbeslutet, dnr 1117/2011.

TLV bedömer att läkemedlets subvention inte behöver omprövas i nuläget.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Ebba Gregory. I handläggningen har även hälsoekonomen Daniel Högberg deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Ebba Gregory