

## Jakavi ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

---

Jakavi (ruxolitinib) som används vid myelofibros, ingår från och med den 5 april 2014 i högkostnadsskyddet med begränsning och uppföljningsvillkor. Vi bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ till patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk. Företaget ska även komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys samt en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Jakavi och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis i december 2015.

### Sjukdomen myelofibros

Primär myelofibros (PMF) karakteriseras ofta av förstorad mjälte och anemi. Som namnet anger saknas tecken på tidigare blodsjukdom. De vanligaste symtomen relaterade till sjukdomen är feber, nattliga svettningar, skelettsmärta och viktminskning. En liknande bild ses även vid sekundär myelofibros, vilken utvecklas från polycytemia vera (PV), där sjukdomen är kopplad till överproduktion av erythrocyter eller essentiell trombocytemi (ET), där sjukdomen är kopplad till överproduktion av trombocyter.

Incidensen för myelofibros (MF) är cirka 40 personer per år i Sverige, i en medianålder av 67 år. Sjukdomen är något vanligare bland män än bland kvinnor. MF är inte ärftligt och det finns inga kända riskfaktorer.

Komplikationer är vanliga vid MF och bidrar betydligt till sjuklighet och dödlighet. De vanligaste MF-associerade dödsorsakerna är progress till akut leukemi, infektioner, blodproppar och blödningar.

Prognosen avseende medianöverlevnad vid PMF varierar beroende på svårighetsgrad från två till elva år. Sammantaget är medianöverlevnaden vid PMF omkring fem år. För intermediär-2 PMF och hög risk PMF (de patientgrupper för vilka Jakavis effekt utvärderats) är medianöverlevnaden 48 respektive 27 månader. TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för Jakavi.

### Läkemedlet Jakavi

Jakavi (ruxolitinib) är en tablettbehandling avsedd för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med PMF (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycytemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros.

Eftersom antalet patienter med dessa sjukdomar är litet, betraktas sjukdomarna som sällsynta och Jakavi klassificerades som säräkemedel för kronisk idiopatisk myelofibros den 7 november 2008 och för myelofibros sekundärt till polycytemia vera eller essentiell trombocytemi den 3 april 2009.

Jakavi bör enligt behandlingsrekommendationer från 2013 övervägas hos patienter med PMF av hög eller intermediär risk med uttalad splenomegali eller konstitutionella symtom som inte kontrolleras med konventionell terapi som hydroxyurea eller interferon-alfa. Företaget ser bästa tillgängliga behandling (BAT) som jämförelsealternativ. Jakavi är det enda godkända läkemedlet i Sverige med indikation myelofibros.

---

#### TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 22520 [Fleminggatan 7], 104 22 Stockholm

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se), [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

Org. nr 202100-5364

---

Enligt behandlingsrekommendationerna räknas Jakavi som ett andrahandsalternativ som bör övervägas till patienter med MF av intermediär-2 eller hög risk och som inte kontrolleras med konventionell terapi som hydroxyurea eller interferon-alfa. 75 procent av patienterna i behandlingsarmen respektive 68 procent i kontrollarmen hade vid baseline i Comfort-2 använt hydroxyurea.

### **Klinisk effekt**

I den pivotala studien Comfort-2 randomiserades 219 patienter med myelofibros (PMF, PPV-MF eller PET-MF) till att få ruxolitinib (n=146) eller BAT (n=73). 28 procent av patienterna som fick ruxolitinib uppnådde det primära effektmåttet som var reduktion av mjältstorleken med minst 35 procent vid vecka 48, jämfört med 0 procent i BAT-armen ( $p < 0,001$ ). För 52 procent av patienterna höll effekten i sig i 48 veckor. Vid 3-årsuppföljningen av Comfort-2 påvisades en statistiskt signifikant överlevnadsfördel till fördel för ruxolitinib jämfört med BAT (HR 0,48, 95 % CI: 0,28-0,85,  $p=0,009$ ). Den beräknade sannolikheten att leva efter 144 veckor är 81 procent respektive 61 procent.

### **Hälsoekonomisk utvärdering**

TLV bedömer att effekten vad gäller reduktion av mjältstorlek är tydligt visad, så även durationen av denna. Tolkning av överlevnadsdata görs med stor osäkerhet på grund av möjligheten till cross-over. Avsaknad av data som beskriver eventuella skillnader mellan de patienter som korsat över från BAT till ruxolitinib jämfört med de som randomiserats till ruxolitinib och de som avslutat sin behandling försvårar detta ytterligare. Sammantaget bedömer TLV att det finns en klar överlevnadsfördel men att det finns stora osäkerheter i bedömningen av hur stor denna är.

Företagets hälsoekonomiska analys bygger på resultaten från Comfort-2, som inkluderade patienter av typen intermediär-2 eller hög risk, det vill säga svårt sjuka patienter. I och med att det är den evidensen som används så går det inte utan vidare att extrapolera resultaten till patienter med en mindre svår form av sjukdomen. Denna utredning berör därmed ej behandling av patienter med mindre svår form av sjukdomen.

Företaget har i sin ansökan identifierat ett antal osäkerhetsfaktorer i den bakomliggande beräkningsmodellen som ligger till grund för kostnadsberäkningarna. De har huvudsakligen korrigerat för dessa osäkerheter genom att minska ner kostnadsskillnaden mellan Jakavi- och BAT-armen.

Övrig resursåtgång och bakomliggande enhetskostnader förefaller vara huvudsakligen lämpligt valda. Vissa svagheter finns, primärt avseende risken för komplikationer i samband med splenomegali och avseende kostnader för biverkningar. Även kostnaden för palliativ vård är tveksam. Skillnaderna mellan de båda armarna avseende övriga vårdkostnader förefaller vara förvånansvärt små i företagets beräkning.

Treårsuppföljningen av Comfort-2 används för att modellera den kliniska effekten i termer av ökad överlevnad som behandling med Jakavi leder till i förhållande till BAT. Kaplan-Meier-skattningarna för överlevnaden ger en estimerad sannolikhet att patienterna i respektive arm fortfarande är vid liv vid vecka 144. Med det som grund estimeras en konstant, veckobaserad mortalitetsrisk för respektive arm. När överlevnaden beräknas över 19 år, utan att justera för övrig bakgrundsmortalitet, resulterar beräkningen i att BAT-patienterna uppnår 3,1 QALY.

Det ska ställas i relation till att Jakavi-patienterna uppnår 6,07 QALY, det vill säga en behandlingsvinst om 2,97 QALY. Det är sannolikt en överskattning av behandlingsvinsten.

Ett konservativt antagande är att utgå från att Jakavi inte har någon kvarvarande effekt efter 144 veckor och att patienterna vid den tidpunkten går över till BAT med de kostnader och den mortalitetsrisk det innebär. Det resulterar i att Jakavipatienterna uppnår 4,34 QALY, således en behandlingsvinst om 1,24 QALY. Det är sannolikt en underskattning av behandlingsvinsten.

En beräkning med utgångspunkt i den konservativa effektskattningen enligt ovan och med företagets kostnadsinput som bas resulterar i en kostnad per QALY om ca 1,1 miljoner kronor. Flera viktiga faktorer talar för att det är en överskattning av den sanna kostnaden. Kostnadsmässigt underskattas troligen kostnaderna i BAT-armen då skillnaden mellan armarna uppgår till endast ett par procent. Effektmässigt så underskattar beräkningen Jakavis effektfördel; dels är inte effekten cross-over-justerad och dels antas den positiva behandlingseffekten upphöra direkt vid 144 veckor.

Efter rimliga justeringar av osäkerheter i företagets ansökan bedömer TLV att kostnaden per QALY för Jakavi uppgår till mellan cirka 900 000 kronor och ungefär 1 000 000 kronor. Beräkningarna är präglade av betydande osäkerhet men läkemedlet representerar ett nytt behandlingsparadigm för patientgruppen och angelägenhetsgraden får bedömas vara hög. Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande. Med hänsyn tagen till sjukdomens höga svårighetsgrad kan därför även en så hög kostnad per QALY anses vara rimlig.

Trots osäkerheterna i beräkningarna så är det sannolikt att Jakavi är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk. I syfte att kontrollera att så är fallet måste dock en förnyad prövning göras med då bästa tillgängliga data. En sådan analys ska utgöras av en komplett hälsoekonomisk analys.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Jakavi med stöd av 11 §, samma lag, ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsning till patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Mot bakgrund av rådande osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen ska företaget senast i december 2015 komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Därtill ska en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Jakavi och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis redovisas.