

SÖKANDE

Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-04-05 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Jakavi	Tablett	5 mg	Blister, 56 tabletter	488468	18 061,72	18 228,50
Jakavi	Tablett	15 mg	Blister, 56 tabletter	553720	34 238,87	34 406,00
Jakavi	Tablett	20 mg	Blister, 56 tabletter	461113	34 238,87	34 406,00

Begränsning

Subventioneras endast för patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

Företaget ska senast december 2015 inkomma 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.

ANSÖKAN

Novartis Sverige AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Jakavi	Tablett	5 mg	Blister, 56 tabletter	488468	18 061,72
Jakavi	Tablett	15 mg	Blister, 56 tabletter	553720	34 238,87
Jakavi	Tablett	20 mg	Blister, 56 tabletter	461113	34 238,87

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen myelofibros

I benmärgen tillverkas blodkropparna. Alla blodkroppar utgår från stamceller, som under sin tillväxt och mognad får signaler att bli ettdera av tre cellslag: röda blodkroppar (erythrocyter), vita blodkroppar (leukocyter) och blodplättar (trombocyter). De delar sig många gånger inne i benmärgen för att vara mogna och färdiga för funktion när de levereras ut till blodet.

Bindväven har som uppgift att vara stödjevävnad. Det behövs mycket litet av den i benmärgen. Vid sjukdomen myelofibros sker dock en kraftig ökning av mängden bindväv i benmärgsrummet. Det är framför allt bildningen av erythrocyter som hämmas vid myelofibros. Leukocyter och trombocyter brukar tvärtom öka i antal under den första delen av sjukdomsutvecklingen. Först efter många år brukar problem uppstå med att det bildas för få trombocyter. När produktionen av röda blodkroppar minskar i benmärgen, försöker kroppen kompensera detta genom att starta produktion av röda blodkroppar i mjälten och levern, som då tillväxer och blir förstorade. Mjälten växer också på grund av ökad bindvävsbildning.

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 viktnedgång. 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 är ca 40 personer per år i Sverige, i en medianålder av 67 år. Sjukdomen är något vanligare bland män än bland kvinnor. Myelofibros är inte ärftligt och det finns inga kända riskfaktorer. Under de senaste åren har incidensen stigit något på grund av en ny klassifikation där en del patienter som tidigare diagnostiserats som ET nu får diagnosen prefibrotisk myelofibros.

Orsaken till PMF är okänd. JAK2_{v617F}-mutation förekommer hos drygt hälften av PMF-patienterna. Detta är en förvärvad mutation som förekommer framför allt i granulocyterna och innebär att aminosyran valin (nr 617 i proteinet) har bytts ut mot fenylalanin.

Komplikationer är vanliga vid myelofibros och bidrar betydligt till morbiditet och mortalitet. 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 och hög risk PMF (de patientgrupper för vilka Jakavis effekt utvärderats) är medianöverlevnaden 48 respektive 27 månader.

Indikation Jakavi

Jakavi (ruxolitinib) är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycytomia 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 polycytomia vera eller essentiell trombocytemi den 3 april 2009.

Verkningsmekanism

Ruxolitinib är en selektiv hämmare av januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 (IC₅₀-värden på 3,3 nM och 2,8 nM för JAK-1 respektive JAK2-enzymen). Dessa medierar ett antal cytokiners och tillväxtfaktorers signalering, vilken är viktig för hematopoesen och immunfunktionen.

Myelofibros är en myeloproliferativ neoplasm som är associerad med dysreglerad JAK1- och JAK2-signalering. Förutsättningarna för dysregleringen anses omfatta höga nivåer av cirkulerande cytokiner som aktiverar JAK-STAT-signalvägen, ”gain-of-function”-mutationer som JAK2_{v617F} och tystande av negativa regleringsmekanismer. Patienter med myelofibros uppvisar dysreglerad JAK-signalering oavsett JAK2_{v617F}-mutationsstatus.

Ruxolitinib hämmar JAK-STAT-signalering och cellproliferation hos cytokinberoende cellmodeller av hematologiska maligniteter, liksom hos Ba/F3-celler som gjorts cytokinberoende genom att uttrycka det JAK2_{v617F}-muterade proteinet, med IC₅₀ i intervallet 80-320 nM.

Dosering/administrering

Behandling med Jakavi bör endast sättas in av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas.

Fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, ska göras varannan till var fjärde vecka till dess att doserna av Jakavi har stabiliserats, och därefter på klinisk indikation.

Startdos

Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på $100\,000/\text{mm}^3$ till $200\,000/\text{mm}^3$ och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal $>200\,000/\text{mm}^3$. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan $50\,000/\text{mm}^3$ och $100\,000/\text{mm}^3$. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet.

Dosändringar

Dosen kan titreras på basis av säkerhet och effekt. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under $50\,000/\text{mm}^3$ eller absoluta neutrofilital under $500/\text{mm}^3$. När antalet trombocyter och neutrofiler åter ligger över dessa nivåer, kan behandlingen återupptas med 5 mg två gånger dagligen med gradvis dosökning baserad på noggrann övervakning i form av fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar. I syfte att undvika doseringsavbrott på grund av trombocytopeni, ska dossänkning övervägas om trombocyttalet sjunker till under $100\,000/\text{mm}^3$.

Om effekten anses vara otillräcklig och antalet trombocyter och neutrofiler är tillräckligt, kan dosen ökas med högst 5 mg två gånger dagligen.

Startdosen bör inte höjas under de första fyra behandlingsveckorna och därefter inte tätare än med 2 veckors mellanrum.

Maximal dos av Jakavi är 25 mg två gånger dagligen.

Biverkningar enligt produktresumén

De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi. Hematologiska biverkningar inkluderade anemi (82,4 %), trombocytopeni (69,8 %) och neutropeni (15,6 %). Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter. De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var blåmärken (21,3 %), yrsel (15,0 %) och huvudvärk (13,9 %). De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna var förhöjt alaninaminotransferas (26,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (19,3 %) och hyperkolesterolemi (16,6 %).

Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt nyligen uppdaterade riktlinjer (2013) från The Nordic MPN Study Group (NMPN)¹ är målen för behandling av primär myelofibros inklusive post-polycytemia vera-myelofibros och post-essentiell trombocytemi-myelofibros:

¹ http://www.nmpn.org/files/NMPN_guidelines_2013.pdf

- Botande behandling (dvs. allogen stamcellstransplantation) när indicerat.
 - Allogen stamcellstransplantation är indicerat hos unga (<40 år) med PMF av intermediär eller hög risk. Transplantation med reducerad intensitet bör övervägas för patienter mellan 40-60 (65) år med intermediär eller hög risk vid diagnos eller senare i sjukdomsförloppet.
- Behandla anemi och andra cytopenier när indicerat.
 - Farmakologisk behandling bör initieras när Hb-nivåerna sjunker under 110 g/l för symtomatiska patienter och bör övervägas för asymtomatiska patienter vid nivåer under 100 g/l.
 - Erytropoietin, alternativt danazol, rekommenderas som förstahandsbehandling, i vissa situationer med tillägg av kortison och/eller talidomid.
- Reducera symtomatisk splenomegali och konstitutionella symtom (viktnedgång, nattliga svettningar, feber, pruritus).
 - Hydroxyurea rekommenderas som första linjens behandling hos äldre patienter som inte är aktuella för transplantation.
 - Interferon-alfa rekommenderas som första linjens behandling av patienter yngre än 60 år som inte är kandidater för transplantation. Patienterna ska vara i den hyperproliferativa fasen av sjukdomen och inte ha extensiv fibros.
 - Ruxolitinib (Jakavi) bör 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.
 - Behandling med ruxolitinib kan också övervägas hos patienter som behöver snabb lindring av splenomegali och andra symtom innan stamcellstransplantation. Läkemedlet utvärderas för närvarande för denna indikation.
 - Splenektomi bör övervägas hos patienter med uttalad splenomegali associerad med upprepade blödningar från övre magtarmkanalen. Patienterna ska inte ha svarat på behandling med hydroxyurea, interferon eller ruxolitinib.
- Undvika första eller återkommande trombotiska komplikationer och komplikationer efter blödning.
- Hantera risksituationer, t ex vid kirurgi.
- Minimera risken för akut leukemi.

Jämförelsealternativ

Företaget ser bästa tillgängliga behandling (BAT) som jämförelsealternativ. De framför i sin ansökan att patienterna i svensk klinisk praxis behandlas sekventiellt i enlighet med behandlingsrekommendationerna. Jakavi rekommenderas där som andrahandsval efter att patienterna fallerat på hydroxyurea och interferon-alfa. Den blandning av förstahandsbehandlingar och andrahandsbehandlingar som ingår i BAT och den hälsoekonomiska modellen stämmer därmed inte helt överens med svensk klinisk praxis.

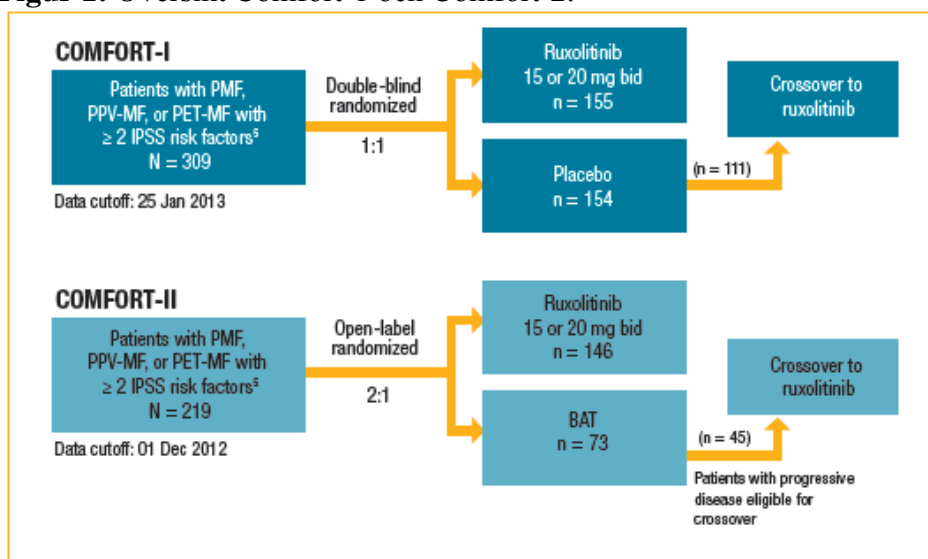
Jakavi är det enda godkända läkemedlet i Sverige med indikation myelofibros. Enligt behandlingsrekommendationerna bör Jakavi övervägas till patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk och som inte kontrolleras med konventionell terapi som hydroxyurea eller interferon-alfa. Det räknas därmed som ett andrahandsalternativ. 75 % av patienterna i behandlingsarmen respektive 68 % i kontrollarmen hade vid baseline i Comfort-2 använt hydroxyurea.

Klinisk dokumentation

Jakavis effekt på myelofibros har undersökts i två pivotala studier, Comfort-1² och Comfort-2³, se figur 1. Den förstnämnda jämförde Jakavi med placebo och den andra med bästa tillgängliga behandling, i vilken ingick olika typer av läkemedel såsom hydroxyurea, kortison, interferoner, immunosuppressiva med flera. Även ingen behandling var ett alternativ.

Comfort-1 är genomförd i Nordamerika och Australien och Comfort-2 i Europa där även svenska kliniker deltog. I båda studierna har patienterna sjukdomar klassade som riskkategori intermediär-2 eller hög risk. I båda studierna tilläts cross-over till ruxolitinib vid progression och efter avblindning.

Figur 1: Översikt Comfort-1 och Comfort-2.



IPSS, International Prognostic Scoring System.

I Comfort-1, som var en dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie, randomiserades patienter med intermediär-2 eller hög risk myelofibros till att få antingen ruxolitinib (n=155) eller placebo (n=154). Patienterna var refraktära mot eller inte kandidater för tillgänglig terapi. 38 % hade intermediär-2 och 62 % hade hög risk myelofibros. Det primära effektmåttet var andelen patienter som efter 24 veckor fick en reduktion av mjältstorleken med minst 35 %. Sekundära effektmått inkluderade responsduration, förändring av symtom och överlevnad (overall survival).

41,9 % av patienterna i ruxolitinib-armen och 0,7 % av patienterna i placeboarmen uppnådde det primära effektmåttet ($p < 0,001$). Hos 67 % av patienterna bibehölls minskningen i mjältvolym i åtminstone 48 veckor.

² Verstovsek S et al: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012

³ Harrison C et al: JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med 366:787-98, 2012

En förbättring av symtom med minst 50 % vid 24 veckor sågs hos 45,9 % av patienterna som fick ruxolitinib jämfört med 5,3 % av patienterna i kontrollgruppen ($p < 0,001$).

13 patienter dog i behandlingsarmen jämfört med 24 i kontrollarmen vid en medianuppföljningstid på 51 veckor (HR 0,50, 95 % CI: 0,25-0,98, $p = 0,04$).

I en långtidsuppföljning av Comfort-1⁴ (medianuppföljning 102 veckor) konstaterades en fortsatt statistiskt signifikant högre överlevnad i ruxolitinibarmen jämfört med placeboarmen (HR = 0,58; 95 % CI: 0,36-0,95, $p = 0,028$).

I Comfort-2 randomiserades 219 patienter med myelofibros (PMF, post-PV-myelofibros eller post-ET-myelofibros) till att få ruxolitinib ($n = 146$) eller BAT ($n = 73$). Studien var öppen men det primära effektmåttet, som var andelen patienter som efter ett år fått en reduktion av mjältstorleken med mer än 35 %, utvärderades även av oberoende radiologer som var blindade för valet av behandling. Sekundära effektmått inkluderade responsduration, överlevnad (overall survival) och livskvalitet.

Cirka hälften av patienterna i respektive arm hade PMF, en tredjedel post-PV-myelofibros och resterande del post-ET-myelofibros. Ungefär 40 % av patienterna i respektive arm hade en svårighetsgrad av sjukdomen som klassades som intermediär-2-risk och 60 % hade hög risk. 75 % respektive 68 % av patienterna hade behandlats med hydroxyurea innan randomisering. De vanligaste behandlingarna i BAT-armen var hydroxyurea (47 %) och glukokortikoider (16 %). 33 % av patienterna fick ingen behandling.

28 % av patienterna som fick ruxolitinib uppnådde en reduktion av mjältstorleken med minst 35 % vid vecka 48, jämfört med 0 % av patienterna i BAT-armen ($p < 0,001$). För 52 % av patienterna höll effekten i sig i 48 veckor.

Livskvaliteten undersöktes med European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire core model (QLQ-C30).

Ingen överlevnadsskillnad påvisades i studien, 6 patienter (4,1 %) dog i ruxolitinibarmen jämfört med 4 patienter (5,5 %) i BAT-armen (HR 0,70, 95 % CI: 0,20-2,49, $p = 0,58$).

Vid 3-årsuppföljningen av Comfort-2⁵ 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 % respektive 61 %.

I en poolad analys⁶ av overall survival i Comfort-1 och Comfort-2 dog 71 patienter (24 %) i ruxolitinibarmen jämfört med 76 patienter (33 %) i den kombinerade kontrollarmen (placebo och BAT). ITT-analysen resulterade i en riskreduktion på 35 % (HR 0,65, 95 % CI: 0,46-

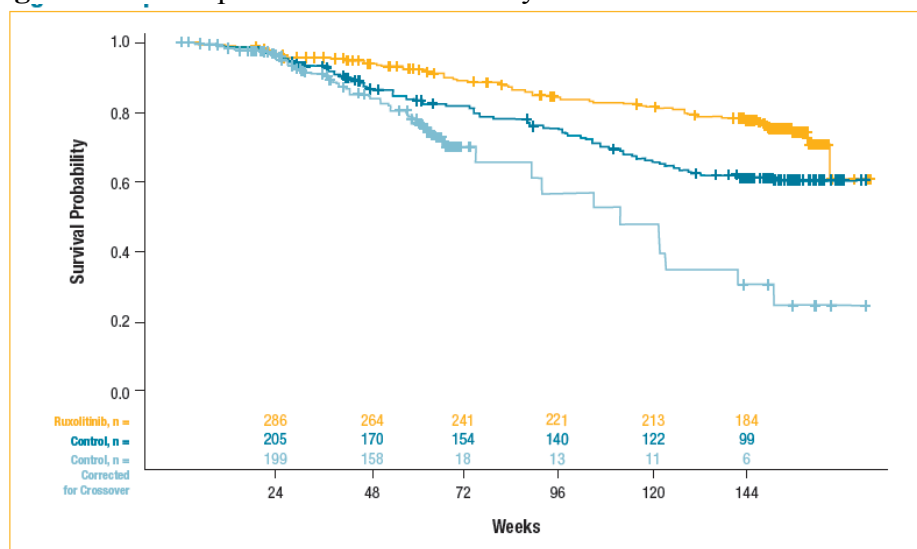
⁴ Verstovsek S et al: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of Comfort-1. *Haematologica*, 98(12):1865-1871, 2013.

⁵ Cervantes et al: Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 122:4047-4053, 2013.

⁶ Vannucchi et al. A pooled overall survival analysis of the Comfort-studies: 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Poster presentation at American Society of Hematology- 55th annual meeting, December 7-10, 2013.

0,90, $p=0,01$). Efter en korrigering för cross-over var riskreduktionen 71 % hos ruxolitinibbehandlade patienter (HR 0,29, 95 % CI: 0,13-0,63, $p=0,01$), se figur 2.

Figur 2: Resultat poolad överlevnadsanalys



Ruxolitinib vs control (ITT): HR = 0.65; 95% CI, 0.46-0.90; $P = .01$.

Ruxolitinib vs control (RPSFT-corrected for crossover) HR = 0.29; 95% CI, 0.13-0.63; $P = .01$.

Hälsoekonomisk utredning, inledning

Företagets 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 inte behandling av patienter med mindre svår form av sjukdomen.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som står på tre ben. Det första benet i analysen är den kliniska effekten i termer av ökad överlevnad som behandling med Jakavi leder till i förhållande till BAT. Den bygger på treårsuppföljningen av Comfort-2.

Kaplan-Meier-skattningarna för överlevnaden ger en estimerad sannolikhet att patienterna i respektive arm fortfarande är vid liv vid vecka 144. Företaget räknar utifrån det fram en konstant, veckobaserad, mortalitetsrisk för respektive arm som resulterar i att andelen patienter i modellen som lever vid vecka 144 överensstämmer med den Kaplan-Meier-skattade överlevnaden vid samma tidpunkt.

Det andra benet är ett delresultat från en tidigare hälsoekonomisk modell som primärt bygger på effektmåttet mjältstorleksförändring från Comfort-2 samt mortalitet från en fas 1/2-studie matchat mot en historisk kohort,⁷ uppdaterad med svenska priser och kostnader. Den

⁷ Verstovsek et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 120(6):1209-1209, 2012.

beräknar kostnader över 144 veckor och de totala behandlingskostnaderna för de två behandlingsarmarna, uppdelat på kostnadskategorier, under perioden räknas fram. Kostnaderna räknas därefter om till genomsnittliga kostnader per behandlingsvecka vilka används i kostnadseffektivitetsuträkningen. En utgångspunkt i modellen är att patienterna är 65 år då beräkningen påbörjas. När kostnaderna beräknas i modellen används ingen diskonteringsränta. Diskontering om 3 % används därefter i nästa beräkningssteg.

Det tredje benet är livskvalitetsvikterna som används i analysen. Patienternas livskvalitet mättes i Comfort-2 men inte med ett nyttobaserat livskvalitetsinstrument. Resultaten räknas därför om till nyttovikter som går att använda i en kostnad-nyttoanalys. Livskvalitetsvikterna som används är inte relaterade till responsgrad, tid eller annat, utan för vardera behandlingsarm används endast en livskvalitetsvikt oberoende av hur lång tid det gått sen behandling med Jakavi eller BAT initierades.

Tekniskt bygger företagets beräkning på en överlevnadskurva per behandlingsarm. Andelen som lever i vardera armen vid varje vecka multipliceras för varje vecka med den framräknade, genomsnittliga, nettokostnaden. Summan ger den totala kostnaden. Antalet uppnådda levnadsår per arm multipliceras med respektive livskvalitetsvikt vilket ger antalet uppnådda QALY.

Effektmått

Överlevnadsvinsten i modellen bygger på resultaten från 3-årsuppföljningen av Comfort-2. Utifrån Kaplan-Meier-skattningar beräknas sannolikheten för att patienter med Jakavi- respektive BAT-behandling är vid liv vid vecka 144. Sannolikheten beräknas till 81 % för Jakavipatienterna och 61 % för BAT-patienterna. Värdena används sen för att beräkna över tid konstanta, veckobaserade, mortalitetsrisker för båda behandlingsgrupperna som resulterar i rätt överlevnadsvinster vid vecka 144. De veckobaserade mortalitetsriskerna uppgår till 0,14633% för Jakavi-armen och 0,34326% för BAT-armen. I modelleringen av den kliniska effekten utgår företaget från att skillnaden i mortalitetsrisk från de första tre åren kvarstår därefter. Det leder till att överlevnadsvinsten i förhållande till BAT i även den extrapolerade perioden blir stor.

Den maximala tidshorisonten i beräkningen är 60 år. Eftersom den genomsnittliga insjuknandeåldern i Sverige är cirka 67 år, så är det en mycket lång tidshorisont. Företagets beräkning begränsas till 1000 veckor (drygt 19 år) vilket, givet den mortalitet som används i beräkningen och frånvaron av en bakomliggande natural-mortalitet, resulterar i att ca 23 % respektive 3 % av Jakavi- och BAT-patienterna lever vid slutet av beräkningen. Vid det tillfället är således patienterna ca 86 år gamla. Medianöverlevnaden i beräkningen uppgår till 473 respektive 202 veckor.

Medianöverlevnaden i företagets beräkning för BAT-armen är hög i förhållande till den överlevnad som ses i klinisk praxis för patienter med liknande svårighetsgrad. Den andel patienter på Jakavi-behandling som är vid liv i modellen efter 1000 veckor, det vill säga när patienterna är ca 86 år gamla, förefaller hög.

Ett konservativt antagande är att anta att det inte finns någon kvarvarande behandlingseffekt efter 144 veckor, och att patienterna då går över till BAT-behandling istället. Mortalitetens risken för Jakavi skulle då efter 144 veckor öka till BAT-armens nivå.

Överlevnadsvinsten för Jakavipatienterna i de två ovanstående fallen är inte justerade för att en ansevärd andel patienter som inledningsvis står på BAT byter till Jakavi-behandling under studiens gång. En RPSFT-justerad analys av de poolade Comfort-1 och Comfort-2 patienterna finns presenterad i en poster.⁸ Vid tidpunkten 144 veckor landar den beräknade sannolikheten för den RPSFT-justerade kontrollarmen⁹ på approximativt 30 %. Om det värdet används för att beräkna en veckobaserad mortalitetsrisk blir den 0,84 % vilken kan appliceras på BAT-armen samt Jakavi-armen efter 144 veckor.

Det är oklart om patienterna som korsar över är sjukare än de patienter som lämnar BAT-armen. Om så skulle vara fallet så kan det innebära en överskattning av överlevnadsvinsten i förhållande till om hela BAT-populationen hade funnits kvar.

Hälsorelaterad livskvalitet

I Comfort-2 mättes patienternas livskvalitet med måttet EORTC QLQ-C30¹⁰ vid vecka 8, 16, 24 och 48. QLQ-C30 är inte validerat för myelofibrospatienter.

QLQ-C30 är ett livskvalitetsinstrument som används för att mäta livskvaliteten hos individer som drabbats av cancer. Då instrumentet inte är konstruerat för att mäta individers nytta behöver resultaten transformeras till nyttobaserade livskvalitetsvikter. Det finns sen tidigare två olika algoritmer för att omvandla QLQ-C30 till nyttobaserade livskvalitetsvikter.

Den ena algoritmen som tagits fram av McKenzie och Van der Pol¹¹ mappar QLQ-C30 mot EQ-5D. De använde sig av ett dataset för palliativa terapier för patienter med strupcancer. Data fanns tillgängliga för 199 patienter, 70 % män med snittålder 74,8 år. Data samlades in mellan varje och var tredje vecka. Regressionsanalyser användes för mappningen. Den slutgiltiga modellen hade ett relativt högt R² värde och när modellen applicerades på ett annat dataset, avseende patienter som genomgått strålningsterapi efter bröstcanceroperation, så hade resultaten en relativt god samstämmighet.

Den andra algoritmen har tagits fram av Rowen et al.¹² och baseras på ett dataset med 655 patienter som lider av multipelt myelom. Efter att författarna med olika psykometriska metoder reducerat antalet variabler i QLQ-C30 för att göra det möjligt att värdera så utfördes en Time Trade-off-värdering med 350 briter. Studien förefaller välgjord men saknar en

⁸ Vannucchi et al. A pooled overall survival analysis of the Comfort-studies: 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Poster presentation at American Society of Hematology- 55th annual meeting, December 7-10 2013.

⁹ En kombination av placebo och BAT.

¹⁰ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Core Model.

¹¹ McKenzie L., et al. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value in health* 12(1):167-171, 2009.

¹² Rowen D., et al. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLO-C30. *Value in health* 14(5):721-731, 2011.

utvärdering av hur den slutgiltiga modellens resultat stämmer om den appliceras på dataset som innehåller både QLQ-C30 och ett nyttobaserat livskvalitetsinstrument.

Båda algoritmerna har använts av Roskell et al.¹³ för att transformera resultaten från Comfort-2 till nyttobaserade livskvalitetsvikter. De resulterande nyttovikterna vid det sista uppmätta tillfället är 0,74 för Jakaviarmen och 0,658 för BAT-armen, det vill säga en differens om 0,082, när McKenzie-algoritmen används. När istället Rowen-algoritmen används blir de resulterande nyttovikterna vid det sista uppmätta tillfället 0,822 för Jakaviarmen och 0,791 för BAT-armen, det vill säga en differens om 0,31.

Då Comfort-2 är en öppen studie så är det inte osannolikt att patienternas uppmätta livskvalitet har påverkats av vetskapen om huruvida de fick det nya läkemedlet Jakavi eller BAT. Det medför att resultaten ska tolkas med försiktighet. Det uppmättes en skillnad i livskvalitet mellan armarna vid tidpunkt noll i studien. Det är tydligt att det finns en klar fördel vad gäller livskvalitet med Jakavi-behandling men att det är svårt att avgöra hur stor denna fördel är.

Samtliga beräkningar baseras på att det inte sker någon förändring i patienternas livskvalitet; den livskvalitetsvikt som en patient har när den inträder i modellen kvarstår under hela den analyserade perioden.

Livskvalitetsvikterna som används i beräkningarna har en betydande osäkerhet.

Kostnader och resursutnyttjande

Samtliga Jakavi-förpackningar innehåller 56 tabletter. Det pris som företaget ansökt om för 5mg-styrkan är 18 062,72 kronor. För 15mg- och 20mg-förpackningarna är priset 34 238,87 kronor.

Vid en normaldosering om 15mg BID eller 20 mg BID är således dagskostnaden 1 222,82 kronor. Det innebär läkemedelskostnad per månad om cirka 37 200 kronor. Företaget använder i sina beräkningar en genomsnittlig läkemedelsåtgång om 31mg och ett pris per mg om 41,70 kronor, vilket innebär en dygnskostnad om 1 292,70 kronor. Då vissa patienter kommer att finjustera läkemedelsåtgången med användning av 5mg-tabletten är det troligen en rimligare skattning av läkemedelskostnaden. Det skulle innebära en läkemedelskostnad per månad om cirka 39 300 kronor, och en årskostnad om cirka 471 600 kronor.

Till ovanstående läkemedelskostnad kommer kostnaden av att ett antal patienter initialt kommer att sättas in på Jakavi men inte få effekt och därefter sättas ut igen. Den typen av kostnad kan liknas vid exempelvis ett diagnostiskt test, där den totala kostnaden bör bäras av behandlingsarmen.

¹³ Roskell, N., et al. Using a Condition-Specific Measure of Patient-Reported Outcomes to Derive Utilities in Myelofibrosis. Poster ISPOR, Juni 2013, 2013.

Övriga vårdkostnader, inklusive kostnaderna för BAT, bygger på resultaten från en hälsoekonomisk modell som beräknar kostnaderna över 144 veckor. Som alla modeller så vilar den på ett antal antaganden. Andelen högriskpatienter som modellen utgår från är 49 %, och andelen intermediär-2-patienter är 51 %.

Modellen inkluderar en mortalitetsrisk vilken för icke-responders bygger på data för patienter med olika riskfaktorer. För responders användes resultaten från långtidsuppföljningen av en fas 1/2 studie där överlevnad presenterades uppdelat på grad av reduktion av mjältstorlek.

Läkemedelskostnaden för BAT har tagits fram genom att använda andelen patienten som står på de olika behandlingarna multiplicerat med respektive månadspris enligt svenska listpriser. Andelen patienter som står på respektive behandling har hämtats från kontrollarmen i Comfort-2. Den viktade genomsnittliga månadskostnaden för BAT uppgår enligt beräkningen till ca 1600 kronor. Den beräkningen exkluderar ett flertal läkemedel som enligt ansökan ej används i svensk klinisk praxis eller som rimligen inte kan ses som alternativa preparat till Jakavi.¹⁴ Den inputparameter för BAT-kostnader som används i beräkningen uppgår till 15 100 kronor på årsbasis. Det är sannolikt en underskattning av den egentliga läkemedelskostnaden eftersom den bygger på modellen som beräknar kostnader över 144 veckor vilken bland annat inkluderar en mortalitetsrisk.

Företagets beräkning tar även hänsyn till övriga medicinska kostnader. Dessa beräknas i modellen över samma tidsperiod som läkemedelskostnaden, alltså de första 144 veckorna. Övriga medicinska kostnader består av vårdbesök, kostnader för transformation till leukemi, kostnader för komplikationer i samband med splenomegali, kostnader för transfusioner, kostnader för biverkningar samt kostnader för palliativ vård.

Kostnaderna för vårdbesök har tagits fram genom att multiplicera resursanvändningen i primärvård och slutenvård med respektive enhetspris för responders och non-responders i modellen. Enhetspriserna är baserade på Södra regionens prislista. I företagets beräkning har antalet vårdbesök och tiden patienterna är inlagda satts lika för responders och icke-responders. Företaget refererar även till en opublicerad amerikansk journalgenomgång av patienter med myelofibros avseende resursåtgång. Med det som grund har de även skattat kostnaden för responders till 20 124 kronor och kostnaden för icke-responders till 74 918 kronor per 12-veckorsperiod.

Kostnaden för transformation till leukemi har tagits fram genom att multiplicera risken för transformation till leukemi med kostnaden för denna händelse. Kostnaden hämtas från prislistan för Södra sjukvårdsregionen. Det är en försumbar skillnad i transitionsrisk mellan Jakavi- och BAT-armarna.

Kostnader för biverkningar avser svårighetsgrad 3 och 4 och har tagits fram genom att multiplicera andelen med biverkningar med kostnaden för respektive biverkan. Andelen med biverkningar bland patienter som behandlas med Jakavi respektive BAT hämtas från Comfort-2. Enhetskostnaderna bygger på kostnaderna från brittiska register i avsaknad av

¹⁴ Anagrelid, epoetin alfa, lenalidomid, merkaptopurin, tioguanin, melfalan, acetylsalicylsyra, cytarabin, deferasirox och folsyra.

relevant koppling mellan biverkan och diagnos i NordDRG. Biverkningarna modelleras under de första 48 veckorna med behandling.

Företaget har i sin ansökan framfört att ett flertal variabler i kostnadsberäkningarna är konservativa men att de använt dem i brist på stöd för andra värden. Exempelvis bygger beräkningarna på att antalet sjukhusbesök, inläggningar, till antalet är lika många för BAT-patienterna som för Jakavi patienterna. Inläggningstiderna antas även vara lika långa. Även antalet primärvårdsbesök och antalet öppenvårdsbesök på sjukhus antas vara lika oavsett behandlingsarm.

Företaget tar hänsyn till indirekta kostnader i sin beräkning. Beräkningen bygger dock på resultat från modellen över de första 144 veckorna enligt samma struktur som för läkemedels- och övriga vårdkostnader. Det innebär att företagets beräkning till viss del underskattar indirekta kostnaderna.

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Jakavi är ett Orphan Drug eller särsläkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som särsläkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

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 ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. framgår att om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde eller för en begränsad patientgrupp.

TLV gör följande bedömning.

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 viktninskning. 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 är ca 40 personer per år i Sverige, i en medianålder av 67 år. Sjukdomen är något vanligare bland män än bland kvinnor. Myelofibros är inte ärftligt och det finns inga kända riskfaktorer.

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

Prognosen avseende medianöverlevnad vid myelofibros varierar beroende på svårighetsgrad från två till elva år. Sammantaget är medianöverlevnaden omkring fem år, för myelofibros av intermediär-2 och hög risk (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.

Jakavi (ruxolitinib) är en tablettbehandling avsedd för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symptom hos vuxna patienter med primär myelofibros (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.

Företaget ser bästa tillgängliga behandling (BAT) som jämförelsealternativ. Jakavi är det enda godkända läkemedlet i Sverige med indikation myelofibros. Enligt behandlingsrekommendationer från 2013 bör Jakavi övervägas till patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk och som inte kontrolleras med konventionell terapi som hydroxyurea eller interferon-alfa. Det räknas därmed som ett andrahandsalternativ. 75 % av patienterna i behandlingsarmen respektive 68 % i kontrollarmen hade vid baseline i Comfort-2 använt hydroxyurea.

TLV instämmer i företagets bedömning om relevant jämförelsealternativ.

I den pivotala studien Comfort-2 randomiserades 219 patienter med myelofibros (primär myelofibros, post-PV-myelofibros eller post-ET-myelofibros) till att få ruxolitinib (n=146) eller BAT (n=73). 28 % av patienterna som fick ruxolitinib uppnådde det primära effektmåttet som var reduktion av mjältstorleken med minst 35 % vid vecka 48, jämfört med 0 % i BAT-armen ($p < 0,001$). För 52 % av patienterna höll effekten i sig i åtminstone 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 % respektive 61 %.

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 behandlingstvinst om 1,24 QALY. Det är sannolikt en underskattning av behandlingstvinsten.

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. Kostnadsmissigt 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 inkomma 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.

Ansökan ska därför bifallas med ovan angiven begränsning och villkor.

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.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektör Gunnar Persson. Föredragande har varit Maria Johansson, medicinsk utredare. I handläggningen har även deltagit Fredrik Nilsson, hälsoekonom och Katarina Berglund, jurist.

Stefan Lundgren

Maria Johansson