

Datum
2015-06-12

Dnr till beslut 4876/2014
Dnr till rättelse enligt 26 §
förvaltningslagen:
2124/2015

SÖKANDE

Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-06-13 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
IMBRUVICA	Kapsel, hård	140 mg	Burk, 90 kapslar	184046	51819,40	51986,50
IMBRUVICA	Kapsel, hård	140 mg	Burk, 120 kapslar	026692	69092,60	69259,50

Begränsning

Subventioneras endast för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Villkor

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

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)
IMBRUVICA	Kapsel, hård	140 mg	Burk, 90 kapslar	184046	51819,40
IMBRUVICA	Kapsel, hård	140 mg	Burk, 120 kapslar	026692	69092,60

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi och mantellcellslymfom

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en långsamt fortskridande form av blodcancer där för många vita blodkroppar produceras. Sjukdomen har ett varierande sjukdomsförlopp som sträcker sig från en långsamt växande (indolent) till en mera snabbväxande (aggressiv) sjukdom. Sjukdomstillståndet leder till infektioner och/eller blodbrist, blåmärken och blödningar. Årligen insjuknar ca 500 personer i Sverige i sjukdomen och medianåldern för insjuknande ligger på 70 år och 70 % av patienterna är över 65 år. De flesta är inte i behov av någon behandling, men bör däremot följas upp.

Patienter med KLL kan drabbas av en kromosomavvikelse; 17p-deletion då en del av kromosomen saknas eller en genmutation; TP53-mutation. Kromosomavvikelsen ses hos 5-7 % av alla patienter med KLL i ett tidigt sjukdomsskede. Dessa patienter har oftast en mycket dålig prognos med svaga behandlingssvar och begränsade behandlingsmöjligheter. De svarar vidare sämre på cytostatikabehandling jämfört med patienter utan mutationen.

Mantellcellslymfom (MCL) är vanligen en aggressiv och spridd cancersjukdom som oftast drabbar äldre vuxna och genomsnittsåldern vid diagnos är cirka 65 år. Mest förekommande symtom är lymfkörtelförstorningar, benmärgsengagemang, lymfom i magsäckens och tarmens slemhinna, förstorad mjälte och lymfoceller i blodet.

Läkemedlet Imbruvica

Imbruvica innehåller den aktiva substansen ibrutinib och är avsett för behandling av

- vuxna patienter med KLL efter minst en tidigare behandling
- vuxna patienter med KLL som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation där kemoimmunterapi är olämplig
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt MCL

Ibrutinib, är en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hämmare. Bindningen till BTK i elakartade B-celler leder till att den maligna cellens överaktiva signalvägar stängs av och antalet cancerceller minskar.

Rekommenderad dos för behandling av KLL är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten.

Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen.

Behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av KLL eller MCL från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Däremot finns det behandlingsrekommendationer i Svenska KLL-gruppens nationella riktlinjer, april 2015. För behandling av MCL finns Regionalt cancercentrums riktlinjer om Lymfom (Uppsala Örebro, 2014).

Relapserad kronisk lymfatisk leukemi och Mantellcellslyfom

Patienter som inte svarat på primärbehandling har idag begränsade behandlingsalternativ att tillgå.

Vid återfall i KLL och tidigare responsduration¹ > 2 år rekommenderar Svenska KLL-gruppens nationella riktlinjer att man upprepar primärbehandlingen av KLL;

- FCR² till patienter < 65 år
- bendamustin eller BR³
- klorambucil±ofatumumab/obinutuzumab för de patienter som inte tål BR

Vid responsduration < 2 år rekommenderas kemoimmunoterapi med ökad intensitet än vid föregående behandling. Om denna inte är lämplig, rekommenderas istället Imbruvica.

Mabthera (rituximab) och Leukeran (klorambucil) ingår idag i läkemedelsförmånerna. Arzerra (ofatumumab) ingår i förmånerna, men inte för behandling av refraktär KLL.

Refraktär kronisk lymfatisk leukemi

Vid refraktär sjukdom rekommenderas följande:

1. Imbruvica
2. idelalisib i kombination med rituximab
3. alemtuzumab (licenspreparat)
4. ofatumumab (vid enstaka fall)

Imbruvica har tillhandahållits inom ramen för ett ”Compassionate Use Program, (CUP)” sedan våren 2014. Zydelig (idelalisib) i kombination med Mabthera (rituximab) har samma indikation som Imbruvica, inom indikationerna för KLL. Zydelig ingår nu i högkostnadsskyddet.

Enligt de nationella riktlinjerna finns det idag en praktisk erfarenhet av Imbruvica. Vidare har Imbruvica en gynnsammare biverkningsprofil än idelalisib. Imbruvica rekommenderas därför som förstahandsalternativ vid refraktär KLL. Om Imbruvica är olämpligt, inte tolereras, om kliniskt svar uteblir, eller vid uppkommen Imbruvicasvikt rekommenderas idelalisib+rituximab (IR).

¹ Tidsintervallet mellan sista behandlingsdos och tidpunkt för start av behandling för relapserad KLL

² fludarabin+cyklofosfamid+rituximab

³ bendamustin+rituximab

KLL med 17p-deletion/TP53-mutation

Enligt Svenska KLL-gruppens nationella riktlinjer är Imbruvica förstahandsvalet vid samtliga sjukdomsfraser med 17p-deletion/TP53-mutation.

IR rekommenderas som andrahandsval på grund av biverkningsprofil. IR rekommenderas vid återfall i KLL med 17p-deletion/TP53 mutation och under pågående Imbruvica-behandling.

Relapserad/refraktär mantellcellslymfom

Det finns ingen standardbehandling för behandling av patienter med relapserad/refraktär MCL utan behandlingen anpassas på individuell nivå. Patienter som fått primärbehandling och vars sjukdom har progredierat kort efter det, behandlas vanligen inte med samma preparat igen. Cytostatikabehandling är i allmänhet en väldigt individualiserad behandling.

Vid tidigare behandlad MCL rekommenderar Regionalt cancercentrum upprepning av tidigare behandling:

- yngre (<70 år) rekommenderas maxi R-CHOP⁴ och R-Cytarabin⁵ enligt intermittent schema
- äldre (>70 år) rekommenderas R-Cytarabin, BR eller R-CHOP.

Förutom upprepning av primärbehandling, rekommenderas även:

- rituximab+klorambucil (R-leukeran)
- ibrutinib (Imbruvica)
- bortezomib (Velcade)
- linalidomid (Revlimid)

Temsirolimus (Torisel) är ett läkemedel med indikationen relapserad/refraktär MCL men ingår inte i förmånerna. Enligt riktlinjerna tillför temsirolimus, bortezomib och linalidomid omfattande biverkningar och saknar plats i terapin.

Jämförelsealternativ**Utvärderade indikationer inom KLL**

Under februari 2015 bedömde TLV att IR (Zydelig+Mabthera) var kostnadseffektivt för de utvärderade indikationerna inom KLL. Därför är IR mest relevant som jämförelsealternativ vid behandling av relapserad/refraktär KLL eller för KLL med 17p-deletion/TP53 mutation.

Relapserad/refraktär MCL

Företaget har kommit in med material som redovisar behandlingsregimer under 12 år från delar av svensk sjukvård. Den visar att bortezomib och linalidomid används i mycket liten utsträckning i klinisk praxis. Vidare har bortezomib och linalidomid omfattande biverkningsprofiler. TLV bedömer att BR, R-CHOP och R-cytarabin är relevanta jämförelsealternativ. På grund av det lilla patientantalet och den individuella terapin vid refraktär MCL är det svårt att hitta bra underlag för de jämförelser som skulle ha varit önskvärda.

⁴ rituximab+cyklofosfamid+doxorubicin+vinkristin+prednison

⁵ Rituximab+cytarabin

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

Imbruvicas marknadsgodkännande vid KLL bygger på 3 studier:

- En huvudsaklig fas-III studie (PCYC-1112)
- Stödjande underlag från en fas Ib/II-studie (PCYC-1102)
- Stödjande underlag från en fas-I studie (PCYC-04753)

För behandling av patienter med refraktär KLL jämförs Imbruvica med ofatumumab i en direkt jämförande klinisk studie. Studien visar att Imbruvica förlänger progressionsfrihet (PFS) mer än ofatumumab. Median PFS var inte uppnådd för Imbruvica-armen vid 9,4 månader medan den var uppnådd (8,1 månader) för ofatumumab-armen. Vidare var svarsfrekvensen 42,6 % för Imbruvica-armen och 4,1 % för ofatumumab-armen.

Mantellcellslymfom

Imbruvicas marknadsgodkännande vid MCL bygger på 2 studier:

- En huvudsaklig fas-II studie (PCYC-1104)
- Stödjande underlag från en fas-I studie (PCYC-04753)

Imbruvica har visat på goda resultat vid behandling av MCL. Dock bygger underlaget på en okontrollerad fas-II studie, vilket gör att man inte vet hur den aktuella effekten ställer sig gentemot andra behandlingar. EMA konkluderar i sin utredningsrapport att resultaten från fas-II studien tillsammans med en tidigare genomförd fas-I studie (PCYC-04753) visar på kliniskt relevanta resultat för patienter med MCL.

Indirekt jämförelse

TLV har även fått in data från företaget där effekten av Imbruvica jämförs indirekt med den av IR vid de utvärderade indikationerna inom KLL. I den indirekta jämförelsen används data från två studier (DELTA och RESONATE). Det primära effektmåttet var PFS i båda studierna. De gemensamma sekundära effektmåtten överlevnad (OS) och responsfrekvens (ORR) inkluderades i jämförelsen. I den indirekta jämförelsen ingår uppföljningsdata på DELTA-studien från ”2:a interimanalysen (delrapport 2)” som finns publicerad i EMA-rapporten för Zydelig och från publicerad poster/presentationbilder.

DELTA vs RESONATE (Zydelig vs Imbruvica)

I denna ansökan ingår en indirekt jämförelse av Imbruvica mot IR, som syftar till att visa att Imbruvica har en bättre behandlingseffekt vid de utvärderade indikationerna inom KLL. I IR-armen var det högre åldersmedian (71 år jämfört med 67 år). I IR-armen fanns det en större andel med binetstadie C än i Imbruvica-armen (52 % vs 57 %). Dock var andel med 17p-deletion i IR-armen lägre (24 %, n=26 vs 32 %, n=63).

Den indirekta jämförelsen visade följande:

- En längre progressionsfri överlevnad med Imbruvica än med IR. Vid en median uppföljningstid på 16 månader hade median för PFS inte uppnåtts för Imbruvica. Vid en median uppföljningstid på 13 månader var PFS 19,4 månader (median) för IR.
- Vid 18 månader uppskattas PFS till att vara 77 % med Imbruvica och 57 % med IR.

- För KLL patienter med 17p-deletion illustrerar studien att Imbruvica ger en PFS på 28,1 månader jämfört med IR som ger en PFS på 16,6 månader.
- Svartsfrekvensen vid 16 månaders uppföljningstid (median) var 90 % för Imbruvica och 77 % för IR vid en kortare median uppföljningstid (13 månader i median).
- Biverkningsrelaterade avhopp i Imbruvica-studien var 4 % vid behandlingstid på 8,6 månader (median) och 8 % för IR vid behandlingstid på 3,8 månader (median).
- Vid 12 månader var överlevnaden 90 % för Imbruvica och 92 % för IR.

En indirekt jämförelse av Imbruvica mot IR tyder på att behandling med Imbruvica ger en ökad svartsfrekvens och längre progressionsfrihet än behandling med IR. Resultaten kommer från två olika studier som inte har någon gemensam jämförelsearm och med skillnad i patientkaraktäristika. Osäkerheten i resultaten är mycket hög.

Hälsoekonomi

Kronisk lymfatisk leukemi

I den hälsoekonomiska modellen för KLL jämför företaget Imbruvica med tre alternativ: 1) ofatumumab, 2) kombinationen av bendamustin och rituximab (BR), 3) kombination av idelalisib och rituximab (IR).

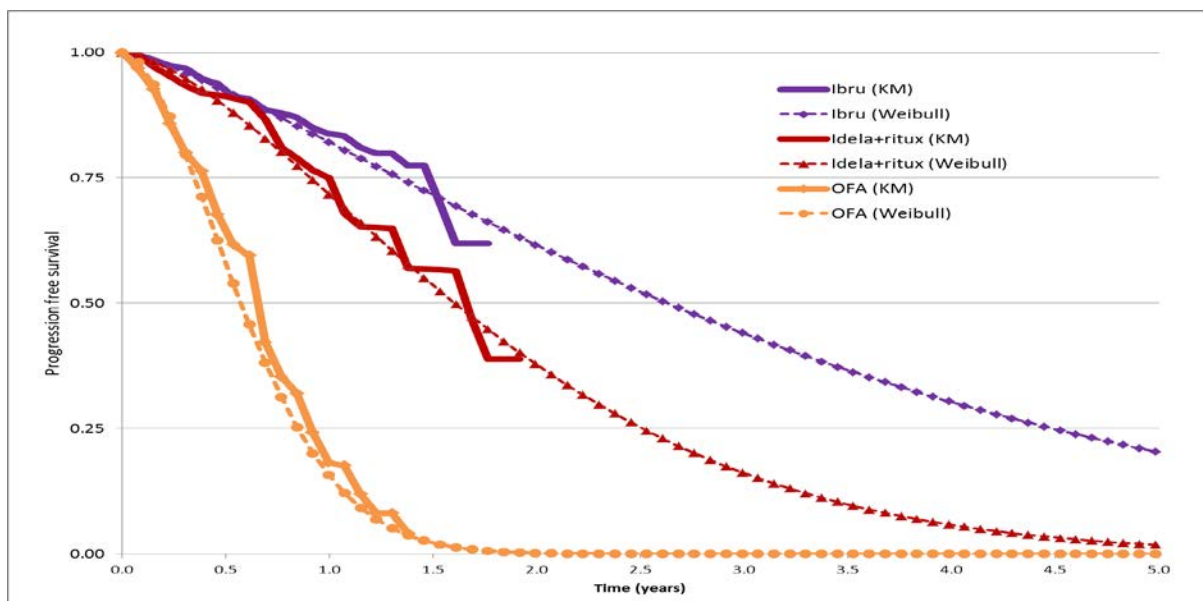
TLV bedömer IR som mest relevant jämförelsealternativ. Det finns ingen direkt jämförande studie mellan Imbruvica och IR. Inte heller finns det någon gemensam jämförelsearm såsom exempelvis placebo. I den hälsoekonomiska analysen använder företaget data för Imbruvica och IR från läkemedlens respektive fas3-studier⁶. Någon mer formell indirekt jämförelse är inte gjord då gemensam komparator i de kliniska studierna saknas.

När man jämför effektdata ska man ha i åtanke att det finns skillnader mellan studien som jämför Imbruvica mot ofatumumab och studien som jämför IR mot rituximab+placebo.

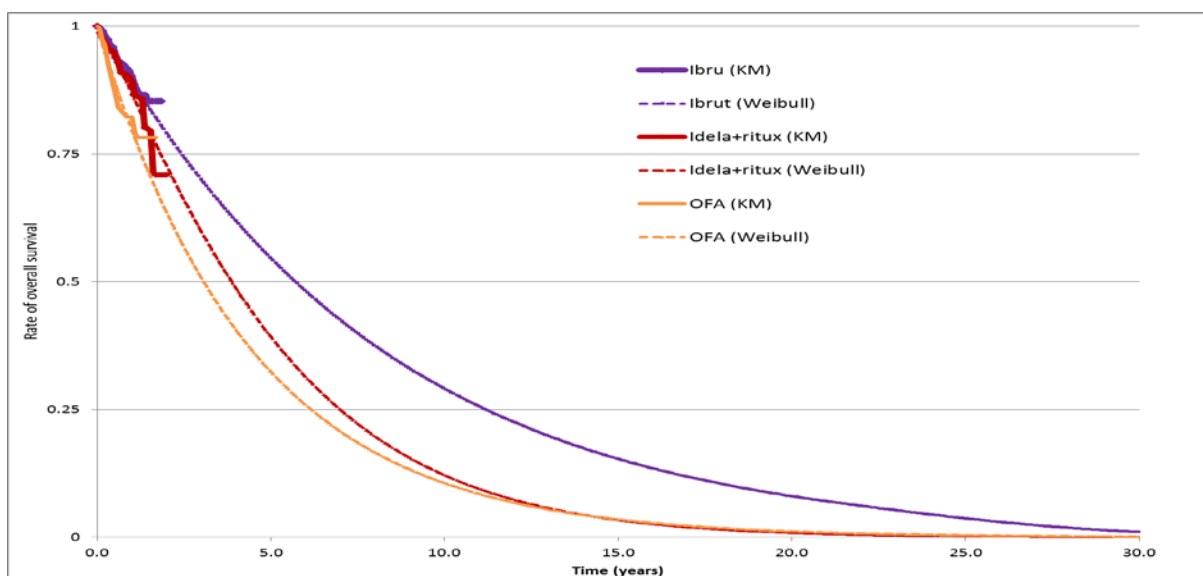
Utvecklingen av den progressionsfria och den totala överlevnaden presenteras i figurerna nedan. De heldragna linjerna är Kaplan-Meier-data från de kliniska studierna. De streckade linjerna visar modellens intra- och extrapolering av tillgänglig data. För att inte göra figurerna ottydliga är inte data och modellering för BR inritat. Den kurvan hade i så fall varit placerad nedanför de andra kurvorna, det vill säga visat en sämre progressionsfri och total överlevnad än övriga behandlingsalternativ.

⁶ Furman RR et al "Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia" *N Engl J Med* 2014;370(11):997-1007

4876/2014



Figur 1 Progressionsfri överlevnad i företagets modell.



Figur 2 Total överlevnad i företagets modell.

Andelen patienter som uppnår respons i det progressionsfria tillståndet är i modellen 90 procent med Imbruvica och 75 procent med IR.

Imbruvica kostar 53 000 kronor i månaden. Ofatumumab är aningen billigare. Idelalisib kostar 35 000 kronor i månaden. Men eftersom idelalisib under det första halvåret av behandlingen samadministreras med rituximab blir kostnaden för det alternativet högre än för kostnaden med Imbruvica under det första halvåret. Därefter blir kostnaden högre för Imbruvica.

Enligt företagets hälsoekonomiska modell leder behandling med Imbruvica till längre överlevnad, fler kvalitetsjusterade levnadsår men högre kostnader jämfört med alternativen. Jämfört med IR redovisar de en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om 370 000 kronor.

Mantellcellslymfom

I den hälsoekonomiska modellen för mantellcellslymfom jämför företaget Imbruvica med de tre alternativen temsirolimus (Torisel), BR (Ribovact+Mabthera) och R-CHOP (kombinationen av Mabthera, Sendoxan, doxorubicin, vincristin, Lodotra).

Det finns ingen klinisk studie där Imbruvica jämförs med något annat läkemedel vid behandling mot mantellcellslymfom. Olika källor har därför använts för att modellera effekten av Imbruvica och komparatorerna.

Fas II-studien används för att beskriva tid till utfallen för Imbruvica. Även för temsirolimus hämtas effektdata från en publicerad studie⁷. Opublicerade observationsdata från Skånes universitetssjukhus representerar effekten för både BR och R-CHOP i modellen. Patienterna fick inte specifikt BR eller R-CHOP. Endast en patient i underlaget fick den förstnämnda kombinationen och endast två patienter fick den sistnämnda.

Företaget justerar med statistiska metoder (matchad indirekt jämförelse) för att korrigera för skillnader i baslinjekarakteristika. Effektdata extrapoleras med Weibullfunktioner.

Det progressionsfria tillståndet är uppdelat i två delar; respons och icke-respons. Omfattningen av respons och tid till respons är för Imbruvica och temsirolimus från de tidigare nämnda respektive kliniska studierna. Företaget antar att BR och R-CHOP har samma responsgrad som temsirolimus.

Läkemedelskostnaden för Imbruvica vid mantellcellslymfom är cirka 70 200 kronor per månad. Behandling pågår fram till progression. I den hälsoekonomiska modellen är den genomsnittliga tiden till progression 1,6 år.

Kostnaden för temsirolimus är i modellen 200 000 kronor den första månaden, följt av 115 000 kronor per månad fram till progression.

Beräkningen av behandlingskostnaden för BR utgår från att behandling pågår i sju månader. Den genomsnittliga månadskostnaden är drygt 40 000 kronor.

För R-CHOP utgår beräkningen från att behandlingen avslutas efter sex månader. Den genomsnittliga kostnaden är även för R-CHOP drygt 40 000 kronor.

Det tillkommer också en administreringskostnad till samtliga ovanstående alternativ förutom Imbruvica. Den varierar mellan alternativen och även från månad till månad. Den kostnaden är inte liten, men bleknar i jämförelse med de höga läkemedelskostnaderna.

⁷ Hess G et al *Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphomas* J Clin Oncol 2009;27:3822-3829

Imbruvica har inte så hög läkemedelskostnad som temsirolimus har. Den indirekta jämförelsen som företaget har gjort mellan läkemedlen talar för att Imbruvica leder till längre progressionsfri och total överlevnad. Imbruvica har följaktligen en fördel både vad gäller kostnad och effekt jämfört med temsirolimus.

Enligt företagets hälsoekonomiska modell innebär behandling med Imbruvica en högre total kostnad än både behandling med BR och behandling med R-CHOP. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgår enligt företaget till 720 000 kronor jämfört med båda kombinationerna.

TLV har haft överläggningar med Janssen-Cilag AB

Överläggning mellan landstingen och TLV har inte skett.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

Kronisk lymfatisk leukemi

Ofatumumab och bendamustin ingår inte i läkemedelsförmånen för de indikationer som Imbruvica har och är inte prövat av TLV för de aktuella indikationerna. Idelalisib ingår däremot i läkemedelsförmånen sedan januari 2015 tillsammans med rituximab för de indikationer som Imbruvica har inom KLL. Därför bör även Imbruvica ingå i förmånen om Imbruvica är kostnadseffektiv jämfört med IR.

Det finns skillnader mellan de olika studier varifrån företaget har hämtat data för effektjämförelser. Exempelvis var patienterna yngre och sjukare avseende på andelen med 17p-deletion i Imbruvica-studien än i IR-studien. Progressionsfri överlevnad förefaller visa en tydlig skillnad mellan behandlingsarmarna i de olika studierna till fördel för Imbruvica. Skillnaden i total överlevnad mellan Imbruvica och IR är dock inte lika tydlig. Den kan vara slumpmässigt orsakad eller bero på variationen i patientkaraktistika i studierna.

Den indirekta jämförelsen gör det troligt att Imbruvica leder till senare progression än vad IR gör. Med antagandet att överlevnaden är lika lång med de båda läkemedlen efter progression leder modellen till en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om 830 000 kronor. Det är en mycket osäker estimering. TLV bedömer dock att det är det mest troliga scenariot.

Mantellcellslymfom

Valet av observationsdatan för att representera effekten av BR och R-CHOP är obegriplig, eftersom endast en patient i underlaget har använt BR och två har använt R-CHOP. I en enarmad klinisk studie som omfattade tolv patienter med mantellcellslymfom som tidigare hade genomgått minst en kemoterapibehandling uppvisade patienter med BR en ORR på 92

procent⁸, vilket är betydligt högre än i Imbruvicastudien där den var 68 procent. Av detta går det inte att dra slutsatsen att BR är bättre än Imbruvica. Däremot är underlaget för motsatsen också mycket svagt.

TLV kan se att Imbruvica är kostnadseffektivt jämfört med temsirolimus vid mantelcellslymfom. Temsirolimus har dock en mycket liten användning på grund av mycket hög kostnad och omfattande biverkningar. BR och R-CHOP har en betydligt lägre kostnad än Imbruvica samtidigt som det saknas belägg för att Imbruvica skulle vara ett bättre läkemedel för patienterna med mantelcellslymfom jämfört med dem. Av denna anledning finns det inte skäl att bevilja full subvention till Imbruvica.

Med anledning av det ovanstående begränsas subventionen till patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse (17p-deletion) eller en genmutation (TP53-mutation).

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), Medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Loudin Daoura. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg.

Stefan Lundgren

Loudin Daoura

⁸ Robinson KS et al *Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent b-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma* J Clin Oncol 2008;26(27):4473-4479