

SÖKANDE

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-01-30 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Arzerra	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	100 mg	Injektionsflaska, 3 st (3 x 5 ml)	048200	6553,00	6720,00
Arzerra	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	1000 mg	Injektionsflaska, 1 st (50 ml)	197486	22233,00	22400,00

Begränsningar

Subventioneras enbart i kombination med klorambucil och endast vid tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi hos patienter som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling och som samtidigt inte är lämpade för behandling med bendamustin

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Arzerra	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	100 mg	Injektionsflaska, 3 st (3 x 5 ml)	048200	6553,00
Arzerra	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	1000 mg	Injektionsflaska, 1 st (50 ml)	197486	22233,00

UTREDNING I ÄRENDET

Medicinskt underlag

Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en typ av cancer som utgår ifrån benmärgen och de vita blodkropparna (lymfocyterna). Förenklat uttryckt så har patienter med KLL canceromvandlade B-lymfocyter. Dessa ackumuleras med tiden i lymfsystemet, vilket bland annat leder till svullna lymfkörtlar. Normalt fungerande B-lymfocyter tillverkar immunoglobuliner (antikroppar) och hjälper på så vis till att skydda kroppen mot infektioner och sjukdomar. Vartefter de canceromvandlade lymfocyterna ackumuleras påverkar de även bildandet av andra blodkroppar såsom röda blodkroppar och blodplättar. Detta leder till att personer med KLL förutom en ökad mottaglighet för infektioner ofta även drabbas av anemi (blodbrist), blåmärken eller blödningar. Cirka 500 patienter nydiagnostiseras med KLL i Sverige varje år.¹

Läkemedlet

Läkemedlet Arzerra innehåller den aktiva substansen ofatumumab och fick marknadsgodkännande i Europa för andra linjens behandling av KLL år 2010. Indikationen utökades i juli 2014 till att även omfatta patienter med en tidigare obehandlad KLL.

Indikation

Tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL): Arzerra i kombination med klorambucil eller bendamustin är indicerat för behandling av patienter med KLL som inte har fått tidigare behandling och som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling.

Refraktär KLL: Arzerra är indicerat för behandling av KLL hos patienter som är refraktära mot fludarabin och alemtuzumab.

¹ Svenska KLL-gruppen, "Blodcancerregistret, Nationellt register för Kroniska lymfatiska leukemier. Rapport nr 1 omfattande 2007-2011," 2014.

3266/2014

Företaget har enbart bifogat underlag vad gäller tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi och som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling.

Verkningsmekanism

Ofatumumab är en antikropp som binder till proteinet CD20 som finns på ytan av B-lymfocyterna. Genom att binda till CD20 på de cancerogena B-cellerna startar en rad processer som gör att de bryts ner och dör, vilket leder till en minskad tumöraktivitet.

Dosering/administrering

Tidigare obehandlad KLL: Arzerra ges som en intravenös infusion med en dos om 300 mg dag 1 följt av 1000 mg en vecka senare på dag 8 (cykel 1). Därefter, i efterföljande cykler (minst 3 stycken), doseras Arzerra med 1000 mg dag 1, till bästa svar uppnått eller som mest totalt 12 cykler. Varje cykel är 28 dagar.

Bästa svar är ett kliniskt svar som inte förbättras med 3 ytterligare behandlingscykler.

Innan behandlingsstart i alla cykler ska patienterna premedicineras² för att minimera risken för så kallat tumörlyssyndrom³.

Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av KLL från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

I de nationella riktlinjerna för utredning och behandling vid KLL från svenska KLL-gruppen⁴ rekommenderas val av terapi utifrån behandlingsmål, ålder samt andra samtidiga sjukdomar.

Primärbehandling, till patienter utan 17p-deletion⁵/TP53-mutation

Ur Tabell 1. framgår att beroende av annan samsjuklighet eller funktionsnedsättningar av andra organ rekommenderas:

- Bendamustin (Ribovact) i kombination med rituximab (MabThera) om behandlingsmålet är att uppnå god remission⁶ eller förlänga den progressionsfria⁷ överlevnaden.
- Bendamustin i monoterapi (ensamt) kan användas för att förlänga den progressionsfria överlevnaden eller för att kontrollera symptom.

² Vid den första cykeln ges 1000 mg paracetamol, 50 mg difenhydramin eller 10 mg cetrizin och 50 mg intravenöst prednisolon (eller motsvarande). Därefter kan dosjusteringar av premedicineringsen ske utifrån de doseringsanvisningar som finns i produktreumén och behandlande läkares bedömning.

³ Tumörlyssyndrom= tumörcellerna bryts ner i samband med cellgiftsbehandling Exempel på symptom som uppkommer av slaggprodukterna som bildas när blodkropparna bryts ner är höga halter av urinsyra och kalium i blodet.

⁴ Stora delar av texten i detta avsnitt är hämtad i sin helhet från riktlinjerna från Svenska KLL-gruppen, "Blodcancerregistret, Nationellt register för Kroniska lymfatiska leukemier. Rapport nr 1 omfattande 2007-2011," 2014.

⁵ 17p-deletion är en genmutation där en del av kromosomen saknas. Mutationen ses hos 5-7 % av alla patienter med KLL i ett tidigt sjukdomsskede och hos 40-50 % hos patienter med fludarabinrefraktär sjukdom. Patienter med denna mutation har en sämre progressionsfri överlevnad/överlevnad än personer utan denna mutation.

⁶ Remission=ett medicinskt begrepp för främst kroniska tillstånd när symptomen avtagit eller helt försvunnit.

⁷ Progressionsfri=sjukdomen fortskrider (progredierar) inte.

- Klorambucil (Leukeran) i monoterapi rekommenderas om målet med behandlingen är att kontrollera symptomen.

Tabell 1 Behandlingsrekommendationer enligt svenska KLL-gruppen

	FCR	FC	BR	B	KLB
Behandlingsmål	CR, Förlängd OS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Förlängd PFS, Symtom- ontroll	Symtom- kontroll
Komorbidityt	ingen	liten	liten-måttlig	måttlig	betydande
Njurfunktion	Ges ej vid clearance <30ml/min Dosreduktion av F vid clearance <70ml/min	Ges ej vid clearance <30ml/min Dosreduktion av F vid clearance <70ml/min	nedsatt	nedsatt	nedsatt
Risk för myelotoxicitet	+++	++	+(+)	+	+
Enbart peroral behandling	nej	ja	nej	nej	ja
Fördel vid subgrupp av KLL	11qdel	-	-	-	-

F= fludarabin, C=cyklofosamid, BR=rituximab+bendamustin, R=rituximab, B=bendamustin, KLB=klorambucil. Röda kryss= innehåller fludarabin och ingår inte i Arzerras indikation.

Patienter med en 17p-deletion/TP53-mutation

Primärbehandling

Hos en minoritet av patienterna kan 17p-deletion/TP53-mutation påvisas redan vid debut av symtomgivande sjukdom. Till dessa patienter rekommenderas alemtuzumab ingå i primärbehandlingen och dessa patienter bör aktualiseras för allogena stamcellstransplantation.

Jämförelsealternativ

Företaget anser att Arzerra + klorambucil huvudsakligen är ett relevant behandlingsalternativ för patienter som får eller har fått klorambucil i monoterapi. För övriga behandlingsled i KLL-gruppens rekommendationer är Arzerra + bendamustin huvudalternativet där bendamustin + rituximab är den mest relevanta jämförelsen.

Kliniska studier

För tidigare obehandlad KLL finns en fas-3, randomiserad och öppen (oblindad) direkt jämförande studie mellan Arzerra (ofatumumab) + klorambucil gentemot klorambucil i monoterapi (ensamt). Vad gäller effekt av Arzerra + bendamustin finns endast en okontrollerad enarmad studie.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
COMPLEMENT-1 (publicerad som abstrakt ⁸)	Randomiserad, öppen, parallell-arm, multicenter	Ofatumumab+ klorambucil vs klorambucil	447 patienter	Signifikant förlängd PFS med 9,3 månader jämfört med klorambucil
OMB115991 (ej publicerad)	Enarmad studie Ofatumumab + bendamustin	Inget	44 patienter	Total svarsfrekvens på 95 % och 43 % uppvisade ett komplett svar

COMPLEMENT-1

Metod

COMPLEMENT-1 var en randomiserad, öppen, parallell-arm, multicenter studie där effekten av ofatumumab i kombination med klorambucil jämförts med enbart klorambucil hos 447 patienter med tidigare obehandlad KLL med aktiv sjukdom i behov av behandling och som ansetts inte lämpliga för fludarabinbaserad behandling (t.ex. på grund av hög ålder eller förekomst av samsjuklighet).

Patienter med ett Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG⁹) status på 0 till 2 inkluderades i studien och 91 % hade ett ECOG status på 0 eller 1. Median cumulative illness rating score¹⁰ (CIRS) var 9 och 31 % av patienterna hade ett CIRS över 10. Median kreatininclearance¹¹ (CrCl) var 88 ml/min och 48 % av patienterna hade ett CrCl på mindre än 70 ml/min.

Medianåldern var 69 år (intervall 35 till 92 år), 27 % av patienterna var minst 75 år och 63 % var män.

Patienterna randomiserades till antingen

- ofatumumab som månatlig intravenös infusion (Cykel 1: 300 mg dag 1 och 1000 mg dag 8). Efterföljande cykler: 1000 mg dag 1 var 28:e dag) i kombination med klorambucil (10 mg/m² oralt dag 1-7 var 28:e dag)

eller

- enbart klorambucil (10 mg/m² oralt dag 1-7 var 28:e dag)

⁸ Hillmen et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). Blood. 2013;122(21). Abstract 528.

⁹ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

¹⁰ CIRS = Cumulative Illness Rating Scale är ett mått på grad av samsjuklighet. Ett högre värde indikerar en högre grad av organpåverkan

¹¹ Kreatinin clearance är ett mått på njurfunktionen som även används dagligdags i vården

Patienter fick behandling i minst 3 månader till bästa svar eller upp till högst 12 cykler.

Primärt effektmått var median progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av en blindad oberoende utvärderingskommitté. Total svarsfrekvens (ORR) inklusive komplett (CR) respons utvärderades också av en oberoende utvärderingskommitté.

Resultat

Cirka 60 % av patienterna fick 3-6 cykler med ofatumumab och 32 % fick 7-12 cykler. Medianantal cykler som fullföljdes hos patienterna var 6 (total ofatumumab dos om 6300 mg).

Ofatumumab i kombination med klorambucil visade en statistiskt signifikant, 71 % förbättring i PFS (median) jämfört med enbart klorambucil (HR: 0,57; 95 % KI: 0,45-0,72) (se Tabell 3). PFS-fördel med tillägg av ofatumumab sågs oberoende av ålder, antal andra samsjukligheter, ECOG-status samt biologiska kännetecken för dålig prognos (såsom t.ex. 17p- eller 11q-deletion). Även signifikanta skillnader till fördel ofatumumab + klorambucil sågs i total svarsfrekvens och andel patienter med komplett respons till behandling.

Tabell 3 Sammanfattning av resultat från COMPLEMENT-1 studien

	COMPLEMENT-1	
	KLB (n=226)	Ofa+KLB (n=221)
PFS (median)	13,1	22,4*
Risikkvot (95 % KI)	0,57 (0,45-0,72)	
P-värde	<0,001	
ORR ^a	69 %	82 %*
CR ^b	1 %	12 %*
CR med MRD ^c negativitet (% av CR)	0 %	37 %*
OS (median)	Data inte moget	
Risikkvot (95 % KI)	0,91 (0,57-1,43)	
P-värde	0,67	

KLB=klorambucil, Ofa= ofatumumab

^aORR=Overall Response Rate (total svarsfrekvens)

^bCR=Complete Response (komplett respons)

^cMRD=Minimal Residual Disease (minimalt återstående sjukdom)

*p<0,001

OMB115991

Metod

Studie OMB115991 var en enarmad studie som utvärderade effekten av ofatumumab i kombination med bendamustin hos 44 patienter med tidigare obehandad KLL som ansetts inte vara lämpliga för fludarabinbaserad behandling.

Patienterna fick ofatumumab som månatlig intravenös infusion (Cykel 1, 300 mg dag 1 och 1000 mg dag 8, efterföljande cykler: 1000 mg dag 1 var 28 dag) i kombination med intravenöst bendamustin 90 mg/m² dag 1 och 2 var 28:e dag. Patienterna fick behandling under minst 3 cykler och patienter med stabil sjukdom eller svar efter 3 cykler fortsatte behandlingen i ytterligare 3 cykler till högst 6 cykler.

Primärt effektmått var total svarsfrekvens (ORR) utvärderad av behandlande läkare.

Resultat

Median antal cykler som fullföljdes hos patienterna var 6 (total ofatumumabdosis på 6300 mg).

Ofatumumab i kombination med bendamustin gav en total svarsfrekvens på 95% (95% KI: 85- 99) och ett komplett svar på 43 %. Mer än hälften av patienterna (56 %) med komplett svar hade minimalt återstående sjukdom (MRD negativa) efter fullgjord behandling.

Biverkningar enligt produktresumén

Det stora flertalet vanliga eller mycket vanliga biverkningar som nämns i produktresumén bedöms som kopplade till infusionsreaktioner som till exempel överkänslighetsreaktioner, bronkospasm, klåda, frossa och ryggsmärta. Exempel på vanliga eller mycket vanliga biverkningar som inte anses vara kopplade till själva infusionen inkluderar nedre och övre luftvägsinfektioner, sepsis¹², neutropeni, febril neutropeni och anemi.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekta jämförelser (nätverksanalyser) kan användas för att ge en uppfattning om resultat när direkt jämförande studier saknas.

Vad gäller behandling med Arzerra (ofatumumab) + klorambucil finns en direkt jämförande studie mot klorambucil i monoterapi (COMPLEMENT-1, se 1.4.1). Ingen direkt jämförelse finns mot Gazyvaro (obinutuzumab) + klorambucil.

Effekten av Gazyvaro + klorambucil har i en trearmad studie CLL11¹³ jämförts mot både klorambucil i monoterapi samt Mabthera (ritixumab) + klorambucil.

Företaget anser att en indirekt jämförelse mellan Arzerra + klorambucil och Gazyvaro + klorambucil inte är möjlig eftersom studierna COMPLEMENT-1 och CLL11 skiljer sig åt för mycket enligt följande:

- **Patient populationer:** Inklusion och exklusions kriterier skiljde mellan studierna och patientkaraktäristika skiljde vid studiestart med avseende bla. ålder (något yngre patienter i COMPLEMENT-1) och sjukdomsstadium (högre andel patienter med lägre stadium i COMPLEMENT-1). Ålder och sjukdomsstadium är kända prognostiska faktorer för att försämrats i KLL.

¹² Sepsis=infektiös blodförgiftning.

¹³ Goede et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

3266/2014

- Dosering och doseringsintervall: Den planerade dosen klorambucil per behandlingscykel var 122 mg i COMPLEMENT-1 och 70 mg i CLL11-studien. Förutom att dosintensiteten var högre i COMPLEMENT-1 skiljde det även hur dosen administrerades (10 mg/m² dagarna 1-7 i en 28-dagars cykel jämfört med 0,5 mg/kg dagarna 1 och 15 av varje 28-dagars cykel i CLL11-studien). Därmed kan inte klorambucil i monoterapi användas som gemensam komparator.
- Definition och utvärdering av effektmått:
 - Respons and progression utvärderades efter olika cykler i COMPLEMENT-1 and CLL11-studierna
 - Mediantid till utvärdering varierade mellan COMPLEMENT 1 (28,9 månader) and CLL11 (19-23 månader).
- Data för klorambucil-armarna i COMPLEMENT-1 respektive CLL11-studierna skiljer sig åt markant (se tabell 4).

Företaget har därför inte skickat in någon jämförelse mellan Arzerra + klorambucil och Gazyvaro + klorambucil.

Jämförelse mot Mabthera (rituximab)

Trots ovan argument för att inte kunna använda COMPLEMENT-1 och CLL11 studierna som utgångspunkt för en fullständig indirekt jämförelse använder företaget armen rituximab + klorambucil från CLL11-studien för att argumentera för att de inte är sämre än rituximab.

I Tabell 4 sammanfattas studiedata från COMPLEMENT-1 och CLL11 studierna.

Tabell 4 Sammanfattning av resultat från studierna COMPLEMENT1 och CLL11

	COMPLEMENT-1		CLL11			
	KLB (n=226)	Ofa+KLB (n=221)	KLB (n=118)	Rit+KLB (n=233)	KLB (n=118)	Obi+KLB (n=238)
PFS (median)	13,1	22,4	11,1	16,3	11,1	26,7
Riskkvot (95 % KI)	0,57 (0,45-0,72)		0,44 (0,34-0,57)		0,18 (0,13-0,24)	
P-värde	<0,001		<0,001		<0,001	
ORR ^a	69 %	82 %	31 %	66 %	31 %	77 %
CR ^b	1 %	12 %	0 %	7 %	0 %	22,3 %
OS (median)	Data inte moget		Data inte moget		Data inte moget	
Riskkvot (95 % KI)	0,91 (0,57-1,43)		0,66 (0,39-1,11)		0,41 (0,23-0,74)	
P-värde	0,67		0,11		0,002*	

KLB=klorambucil, Ofa= ofatumumab (Arzerra), Rit=rituximab, Obi= obinutuzumab (Gazyvaro)

*Statistiskt signifikant

^aORR=Overall Response Rate (total svarfrekvens)

^bCR=Complete Response (komplett respons)

3266/2014

Om företaget och TLV bedömt att studierna COMPLEMENT-1 och CLL11 skulle vara lämpliga för en indirekt jämförelse där även Gazyvaro (obinituzumab) ingick i jämförelsen skulle företagets argument om att Arzerra (ofatumumab) + klorambucil inte var sämre än Mabthera (ritixumab) + klorambucil kunna bedömas annorlunda, då riskkvoterna för PFS har överlappande konfidensintervall. Samtidigt skulle det finnas fog för att hävda att Arzerra + klorambucil inte var lika effektiv som Gazyvaro + klorambucil.

TLV noterar dock att i de svenska behandlingsriktlinjerna rekommenderas Mabthera (rituximab) enbart i kombination med bendamustin.

I produktresumén för Arzerra framgår att det inte finns tillgängliga data som jämför Arzerra i kombination med bendamustin eller med klorambucil jämfört med rituximab-baserad behandling såsom rituximab med klorambucil. Alltså är nyttan av en sådan ny kombination i jämförelse med rituximab-baserad behandling okänd.

För övrigt nekade EMA företaget ytterligare ett års marknadsskydd p.g.a. otillräckliga data som jämförde Arzerra mot rituximab. EMA sammanfattar att även om företaget har delgivit starka bevis för effekt av Arzerra i kombination med klorambucil-behandling menad för användning hos äldre ko-morbida patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), så tillåter den nuvarande godkända indikationen för MabThera (rituximab) användning i samma patientpopulation som Arzerra. I frånvaro av data som jämför Arzerra med rituximab som tillägg till alkylere är CHMP av den åsikten att Arzerra inte har visat en signifikant klinisk nytta i jämförelse med befintliga behandlingsterapier för den nya terapeutiska indikationen i kombination med klorambucil eller bendamustin för behandling av patienter med KLL som inte tidigare har fått behandling och som inte är lämpade för fludrabin-baserad behandling. I tillägg har inte den sökande bifogat några data för att stödja påståendet om kliniskt signifikant nytta baserad på förbättrad säkerhet eller stort bidrag till patientvården.

Jämförelse mot Mabthera (rituximab) + Ribovact (bendamustin)

Arzerra är godkänt för primärbehandling av KLL även i kombinationen med bendamustin. Inga direkt jämförande studier finns för Arzerra i kombination med bendamustin jämfört med bendamustin i monoterapi eller ritixumab + bendamustin.

Företaget har jämfört resultaten från den enarmade studien OMB1159915 som inkluderade 44 patienter (se avsnitt 1.4.1) som behandlades med Arzerra + bendamustin med två studier där ritixumab + bendamustin använts (tabell 5). Företaget konkluderar att svarsfrekvensen mellan behandlingarna är likvärdig men att Arzerra + bendamustin ger en högre komplett respons. Även i detta fall anser företaget att jämförelsen är osäker på grund av skillnader i studiernas uppbyggnad.

Tabell 5 Sammanfattning av resultat från studier där ofatumumab respektive rituxumab använts i kombination med bendamustin

Studie	Fas	Behandling	Antal patienter	Medianålder (år)	CR (%)	OR(%)	Median PFS (månader)
<u>Rituximab</u>							
Fisher et al. 2012 (ref)	2	Rit+B	117	64	23,1	88,0	33,9
Leblond et al. 2012	3	Rit+B vs Rit+KLB	58	?	30	87,9	Data inte moget
<u>Ofatumumab</u>							
OMB1159915	2	Ofa+B	44	63,2	43	95	Data inte moget

KLB=klorambucil, B= bendamustin, Ofa= ofatumumab (Arzerra), Rit=rituximab (Mabthera)

Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell med Markov struktur. Modellen är designad för att beräkna kostnadseffektiviteten för patienter som behandlas med Azerrra plus klorambucil jämfört med klorambucil i monoterapi i första linjens behandling. Detta gällande patienter med kronisk lymfatisk leukemi som inte anses vara lämpliga att behandlas med fludarabin.

Strukturen av modellen är så att patienterna utgår från stadiet obehandlade, efter tre månader (en cykel) förflyttas patienten till respektive responskategori: stabil sjukdom, partiell respons, komplett respons, progredierad sjukdom med andra linjens behandling, progredierad sjukdom med bästa möjliga omvårdnad samt död. Cyklerna i modellen är tre månader med halvcykelkorrigering i första cykeln, och modellen har en 25-årig tidshorisont i företagets grundscenario.

Effektmått

Patientdata som används i modellen baseras på COMPLEMENT -1. Bästa totala svarsfrekvensen till första linjens Arzerra + klorambucil och klorambucil (partiell respons och fullständig respons) togs från COMPLEMENT -1 studien.

Överlevnadsfunktioner för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) användes för att reglera andelen patienter med sjukdomsprogression efter första linjens behandling. Olika överlevnadsfunktioner användes för att komplettera patientdata från COMPLEMENT -1 studien.

Uppföljningsstudien anses av företaget var tillräckligt lång för att observera relevanta händelser i de flesta hälsostadier, därför har endast en liten del av den progressions fria överlevnadskurvan extrapolerats.

3266/2014

Drug	Complete Response	Partial Response	No Response
Arz + Klb			
IRC	14.5%	67.9%	17.6%
Investigator	48.9%	39.4%	11.8%
Klb			
IRC	1.3%	67.3%	31.4%
Investigator	21.2%	59.3%	419.5%

Hälsorelaterad livskvalitet

I COMPLEMENT -1 användes EQ-5D för att mäta livskvaliteten hos patienterna. Patienterna fick fylla i formuläret vid första besöket samt vid slutet av varje 3 månaders cykel. Utifrån resultatet av EQ-5D enkäterna har nyttovikter räknats fram som sedan används i modellen. I de fall där inte COMPLEMENT -1 täcker vissa livskvalitetsvikter har publicerad litteratur använts. Det samma gäller även påverkan på livskvaliten vid biverkningar.

Kostnader och resursutnyttjande

Läkemedlet Arzerra kostar 2 240 kronor per förpackning för 100 mg och 22 400 kr för 1 000 mg.

Kostnaden för behandling varierar beroende på vilken respons kategori patienten till hör. En genomsnittlig kostnad vid första linjens behandling med Arzerra beräknas enligt företaget vara cirka 162 000 kronor per år.

Vårdkostnader är till större delen hämtad från Södra Regionvårdsnämnen (2014).

Resultat

Enligt företagets grundscenario blir kostnad per QALY för Arzerra + klorambucil 106 000 kronor jämfört med klorambucil i monoterapi.

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY från 106 000 kronor som är grundscenariot till cirka 400 000 kronor per QALY.

Tabell 3 Resultat i företaget:s grundscenario

QALYs	5,10	4,74	0,36
Kostnad per vunnet levnadsår för Arzerra			112 038 kr
Kostnad per vunnet QALY för Arzerra			106 436 kr

Företaget har även gjort en kostnadsminimeringsanalys, det vill säga en kostnadsjämförelse mellan Arzerra + klorambucil/bendamustin och rituximab + klorambucil/bendamustin.

Denna analys accepteras inte av TLV då effektdata med tillräcklig tillförlitlighet saknas för att anta likvärdig effekt.

Kostnadsminimeringsanalysen baseras på en jämförelse av läkemedelskostnader för Arzerra jämfört med rituximab (Mabthera). Kostnaden för klorambucil/bendamustin inkluderas inte i analysen (likvärdig användning för både Arzerra och rituximab) samt att båda läkemedlen ges intravenöst. Medelantal behandlingscykler i COMPLEMENT-1 studien var 6,4 cykler med Arzerra. Förväntat medelantal cykler med rituximab är 5,7 cykler¹⁴. En kroppsytta på 1,88 m² används för att beräkna dosen av rituximab, baserat på patienternas kroppsytta I COMPLEMENT-1 studien.

Utifrån företagens beräkning blir genomsnittskostnaden för läkemedlet per patient cirka 150 000 kronor med Arzerra och cirka 156 300 kronor med rituximab.

I TLV:s utvärdering av Gazyvaro + klorambucil¹⁵ inom klinikläkemedelsuppdraget beräknades läkemedelskostnaden för Gazyvaro per patient i genomsnitt ligga på cirka 220 000 kronor. Även i detta fall låg antalet behandlingscykler också runt 6 stycken.

Dock saknas effektjämförelser med tillräcklig tillförlitlighet mellan Arzerra och rituximab respektive Arzerra och Gazyvaro.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Arzerra är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel 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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett

¹⁴ Goede et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370(12):1101-1110.

¹⁵ http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_Gazyvaro.pdf

3266/2014

läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

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.

TLV bedömer att svårighetsgraden för de patienter som är aktuella för behandling med Arzerra bedöms ligga mellan medelhög och hög¹⁶, på gruppnivå.

Utifrån de behandlingsriktlinjer som finns så bedömer TLV att det finns flera relevanta jämförelsealternativ för patienter med en tidigare obehandlad KLL. Detta eftersom val av behandling görs individuellt utifrån patientstatus.

TLV bedömer att utifrån de kliniska riktlinjer som finns utgör klorambucil i monoterapi, bendamustin i monoterapi och kombinationen rituximab+bendamustin relevanta jämförelsealternativ till tidigare obehandlade patienter med KLL som inte är lämpliga för behandling med fludarabin.

Samma dag som Arzerra fick sin utökade indikation godkänd, godkändes även läkemedlet obinutuzumab (Gazyvaro) med en liknande indikation¹⁷ för behandling av tidigare obehandlade patienter med KLL. TLV bedömer att även Gazyvaro + klorambucil utgör ett relevant jämförelsealternativ till Arzerra.

Av jämförelsealternativen ingår klorambucil (Leukeran) och ritixumab (Mabthera) i läkemedelsförmånerna via övergångsreglerna. TLV har inte utvärderat kostnadseffektiviteten av dessa.

I COMPLEMENT-1 studien förlängde behandling med Arzerra i kombination med klorambucil den progressionsfria överlevnaden (PFS) signifikant med 9,4 månader i median jämfört med behandling med klorambucil i monoterapi. Studien är randomiserad men designen är öppen vilket leder till att osäkerheten vid tolkning av resultaten är högre än om studien hade varit dubbelblindad. Dock utvärderades effektmåtten av en oberoende kommitté. TLV bedömer att osäkerheten i studieresultaten är medelhög.

¹⁶ Skala: låg-medelhög-hög

¹⁷ Gazyvaro i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig

3266/2014

OMB115991-studien är en stödande studie där Arzerra i kombination med bendamustin undersökts. Studien saknar dock kontrollarm och TLV bedömer att resultaten inte är lämpliga för bedömning av relativ effekt.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

I detta fall har företaget gjort bedömningen att skillnaden mellan de studier som finns att tillgå för indirekta jämförelser mellan Arzerra+klorambucil gentemot Gazyvaro är allt för stor och osäker medan jämförelsen mot ritixumab-armen skulle vara mindre osäker. TLV håller inte med om detta och väljer därför att godta företagets argument om osäkerheter och att detta ska gälla för jämförelser mot både Gazyvaro och rituximab. TLV noterar också att i de svenska behandlingsriktlinjerna rekommenderas Mabthera (rituximab) enbart i kombination med bendamustin.

Vad gäller jämförelsen mellan Arzerra + bendamustin mot rituximab + bendamustin bedömer TLV att underlaget inte är tillräckligt samt att underlaget är allt för osäkert för att göra en bedömning av relativ effekt.

TLV bedömer således, utifrån studien COMPPLEMENT-1, att det endast finns stöd för att Arzerra + klorambucil har en bättre effekt avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och andelen patienter med respons jämfört med klorambucil i monoterapi vad gäller primärbehandling av KLL.

TLV anser att Arzerra är kostnadseffektiv i jämförelse mot klorambucil i monoterapi, med en kostnad per QALY av 106 000 kronor enligt företagets modell.

Av ovanstående bedömer TLV att Arzerra ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsning:

Subventioneras enbart i kombination med klorambucil och endast vid tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi hos patienter som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling och som samtidigt inte är lämpade för behandling med bendamustin.

För att bidra till att begränsningen får genomslag ska företaget i all marknadsföring och annan information tydligt informera om denna.

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 Arzerra med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående 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

3266/2014

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), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Ingrid Tredal. I handläggningen har även deltagit den medicinska utredaren Laila Straubergs.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård