

SÖKANDE

Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 1 oktober 2022 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde med den subventionsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Imbruvica	Kapsel, hård	140 mg	120 kapslar	026692	69 092,60	70 138,85
Imbruvica	Filmdragerad tablett	140 mg	28 tabletter	420639	15 999,48	16 365,72
Imbruvica	Filmdragerad tablett	280 mg	28 tabletter	410223	32 044,30	32 731,44
Imbruvica	Filmdragerad tablett	420 mg	28 tabletter	561239	48 089,13	49 097,16

Begränsningar

Subventioneras endast i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

Villkor

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

ANSÖKAN

Imbruvica i de beredningsformer och styrkor som anges på sid. 1 har flera godkända indikationer, varav två omfattar behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Sedan tidigare ingår Imbruvica, tabletter/kapslar, i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; del(17p) eller en genmutation i TP53-genen (dnr 4876/2014).

Imbruvica är också godkänt för användning som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax hos vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Den nu aktuella ansökan avser en begränsad del av denna indikation: Imbruvica i monoterapi vid behandling av KLL med omuterad IGHV eller kromosomavvikelse; 11q-deletion.

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats och ackumulerats i benmärg och blod. Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress med behov av behandling. Vid behov av behandling rekommenderas analys av prognostiska och behandlingsprediktiva markörer. TP53-mutation och omuterad IGHV (gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja) samt kromosomavvikelse; 17p- och 11q-deletion har visat sig vara markörer förenat med sämre sjukdomsprognos.

Den aktiva substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i tumörceller leder till att överaktiva signalvägar stängs av och att antalet cancerceller minskar.

Janssen-Cilag AB (företaget) har delat upp den patientpopulation som ansökan avser i två subgrupper. Uppdelningen utgår från ålder och eventuell samsjuklighet i enlighet med behandlingsrekommendationerna i vårdprogrammet för KLL från 2022-01-25. För äldre (över 65 år) och/ eller sköra patienter med samsjuklighet uppger företaget att Venclyxto (venetoklax) + Gazyvaro (obinutuzumab) utgör det relevanta jämförelsealternativet. För patienter som är yngre (upp till 65–70 år) och som för övrigt är friska anger företaget kemoimmunoterapi i form av fludarabin (fludarabinfosfat) + cyklofosamid + rituximab (FCR) som jämförelsealternativ till Imbruvica.

På TLV:s begäran har företaget kommit in med en jämförelse mot Venclyxto + Gazyvaro för den yngre patientgruppen.

Företagets underlag avseende effekt baseras i huvudsak på två öppna fas III-studier (RESONATE-2 och ECOG1912). I RESONATE-2 studien utvärderades effekt och säkerhet av ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi jämfört med klorambucil hos tidigare obehandlade patienter ≥ 65 år. I studien ECOG1912 utvärderades effekt och säkerhet av ibrutinib + rituximab jämfört med kemoimmunoterapi (fludarabin + cyklofosamid + rituximab) hos patienter ≤ 70 år. Med stöd av resultat från en annan fas III-studie (ALLIANCE) framhåller företaget att rituximab inte ger någon signifikant tilläggseffekt vid behandling med ibrutinib. Data från patienter behandlade med ibrutinib + rituximab (ECOG1912 studien) används därför som proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi. Data visar att Imbruvica statistiskt signifikant förlänger den progressionsfria överlevnaden jämfört med klorambucil (RESONATE-2-studien) och FCR (ECOG1912-studien). Patienter behandlade med Imbruvica

520/2022

uppvisar även något bättre total överlevnad i förhållande till kontrollarmen i respektive studie. Överlevnadsdata från ECOG1912-studien är dock svårtolkad då det konstaterats att kontrollarmen (patienter behandlade med FCR) inte erhållit målinriktat behandlingsalternativ vid refraktär sjukdom/återfall, i den utsträckning som förväntas i klinisk praxis idag. Studien ECOG19121 kan således överskatta skillnaden i överlevnad.

I den hälsoekonomiska analysen använder företaget endast effektdata från patienter med omuterade IGHV. Det motiveras med att data är begränsad för patienter med kromosomavvikelse; 11q-deletion. Effekten av ibrutinib antas därmed vara likvärdig hos patienter med kromosomavvikelse; 11q-deletion.

I nuläget saknas direkt jämförande studier av Imbruvica i förhållande till Venclyxto + Gazvyvaro. Företaget skattar därför den relativa effekten mellan dessa genom indirekta jämförelser. För att skatta den relativa effekten av Imbruvica i förhållande till Venclyxto + Gazvyvaro hos de yngre patienterna använder sig företaget av resultatet från en ojusterad nätverksmetaanalys som tidigare använts vid TLV:s utvärdering av VO mot FCR (dnr 863/2020).

Vid ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Imbruvica cirka 46 000 kronor per patient och månad.

Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys där patienterna delats upp i två subgrupper: patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år respektive för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder. Jämförelsealternativ i kostnadsnyttoanalysen är Venclyxto + Gazvyvaro och FCR. För de två patientgrupperna tillämpar företaget olika antaganden om klinisk effekt, hälsorelaterad livskvalitet och kostnader. Resultatet i företagens analys presenteras för hela patientgruppen genom att vikta utfallen för de två subgrupperna. Den grupp som innefattar patienter över 65 år/yngre än 65 år med samsjuklighet antas vara något större (60 procent). Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1 miljon kronor då utfallen för de två patientgrupperna viktas.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmåner från den 1 oktober 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Imbruvica till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket förmånslagen får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmåner. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

520/2022

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen- att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen- att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

KLL är i regel en obotlig sjukdom som kan vara mycket varierande i sitt förlopp. När sjukdomen blir behandlingskrävande är den aktiv och förknippad med symtom och större negativ inverkan med försämrad livskvalitet. Vid sjukdom där IGHV är omuterad och/eller en 11q-deletion, en typ av kromosomavvikelse, detekterats uppstår behandlingsbehov ofta tidigare i sjukdomsförloppet och behandling i form av kemoimmunoterapi ger för vissa patienter endast en kort tillbakagång (remission) av sjukdomen. TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för KLL som mycket hög (dnr 863/2020), och ser inte anledning att frångå denna bedömning.

Med beaktande av behandlingsrekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för KLL, förskrivningsdata från Socialstyrelsens hälsodataregister samt utlåtande från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica för samtliga patienter som avses i denna ansökan är Venclyxto (venetoklax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab).

Effekten av behandling med Imbruvica har bekräftats i flera studier och för olika patientgrupper. Baserat på befintligt underlag tycks effekten av ibrutinib vara oberoende av patientens IGHV/ kromosomavvikelse; 11q-deletion status. Behandlingseffektens storlek bedöms dock vara osäker då data baseras på subgruppsanalyser av patienter i studien med

520/2022

IGHV/ kromosomavvikelse; 11q-deletion. Vidare används effektdata från ibrutinib i kombination med rituximab delvis som en proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi.

Företaget utvärderar effekten av Imbruvica i förhållande till relevant jämförelsealternativ hos patienter med omuterad IGHV genom indirekta jämförelser. Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att effekten av ibrutinib är fördelaktig i förhållande till Venclyxto + Gazyvaro hos patienter med omuterad IGHV. Den förmodade effektfördelen kommer primärt av skillnader som observerats avseende PFS vid långtidsuppföljning för äldre patienter med omuterad IGHV. Storleken på effektfördelen är emellertid svårvärderad utifrån befintligt underlag. Den relativa effekten av ibrutinib vs venetoclax + obinutuzumab för subgruppen med 11q-deletion har inte analyserats men baserat på befintligt underlag antas effekten ligga i nivå med subgruppen med omuterad IGHV.

Mot bakgrund av att vårdprogrammet har utfärdat rekommendationer om behandlingsval baserat på ålder och samsjuklighet samt att patientgrupperna bedöms vara tydligt separerbara i klinisk praxis värderar TLV resultaten från den hälsoekonomiska analysen separat för respektive patientgrupp utan att vikta dessa baserat på gruppernas storlek.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys är förenad med mycket stor osäkerhet. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Imbruvicas långvariga behandlingseffekt. TLV har justerat företagets antaganden gällande extrapolerad överlevnad och relativ effekt, vilket leder till en högre kostnad per QALY i TLV:s grundscenariot.

TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen som träffats avseende Imbruvica innebär att kostnaden för användning av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna minskar. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per QALY till 945 000 för de äldre patienter/yngre än 65 år med samsjuklighet. Kostnaden per QALY, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder uppgår till 850 000 kronor. Eftersom den relativa effekten är osäker är även den uppskattade kostnaden per QALY förknippad med osäkerhet. För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser. Majoriteten av känslighetsanalyserna visar en kostnad per QALY för behandling som inte överstiger den kostnad per QALY som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med förmånsbegränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor. Subventioneras endast i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Företaget ska tydligt informera om ovanstående förmånsbegränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 oktober 2022, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 oktober 2022.

520/2022

Upplysning

Imbruvica i de beredningsformer och styrkor som anges på sid. 1, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är Imbruvicas subvention förenat med följande sammanlagda förmånsbegränsning. Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärvars och professorn Sofia Källemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sofi Eriksson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Hannah Almqvist och juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Sofi Eriksson

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.