

SÖKANDE

Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 oktober 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Imbruvica	Filmdragerad tablett	560 mg	28 tabletter	459405	64 416,63	65 462,88

Begränsningar

Subventioneras endast till patienter med mantelcellslymfom (MCL) som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.

Villkor

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

2011/2022

ANSÖKAN

Imbruvica finns som hård kapsel i styrkan 140 mg och som filmdragerad tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg, 420 mg samt 560 mg. Den nu aktuella ansökan avser filmdragerade tabletter i styrkan 560 mg. Denna styrka är endast godkänd för att användas som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL).

Janssen-Cilag AB (företaget) har nu ansökt om att en begränsad patientgrupp inom indikationen MCL ska ingå i läkemedelsförmånerna, nämligen behandling av patienter med cytostatikarefraktärt MCL eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga.

UTREDNING I ÄRENDET

Mantelcellslymfom (MCL) är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. MCL debuterar ofta som spridd sjukdom. Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp.

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.

Det kliniska underlaget för Imbruvica bygger huvudsakligen på fas III-studien RAY, där säkerhet och effekt av Imbruvica har utvärderats i jämförelse med Torisel (temsirolimus) hos patienter med R/R MCL. Företaget har även kompletterat ansökan med data från en långtidsuppföljning av Imbruvica. Data kommer från poolad analys av tre kliniska studier (fas II-studierna PCYC-1104 och SPARK och fas III-studien RAY) med en maximal uppföljningstid på nästan 10 år.

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica utgörs av bortezomib.

Det finns inga direkt jämförande studier som utvärderat den relativa effekten av Imbruvica jämfört med bortezomib. Företaget skattar i stället den relativa effekten mellan Imbruvica och bortezomib genom indirekta jämförelser. Företaget har utfört matchade justerade indirekta jämförelser utan ankare (unanchored matching adjusted indirect comparisons, MAIC). Analysen baseras på RAY-studien samt på den enarmade studien PINNACLE som utvärderat effekt och säkerhet för bortezomib vid R/R MCL.

I företagets kostnadsnyttoanalys där Imbruvica jämförs med bortezomib uppskattar företaget kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 900 000 kronor. Läkemedelskostnaden för Imbruvica uppskattas till cirka 63 000 kronor (AUP) per 28 dagar.

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 läkemedelsförmånerna 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.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket i 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 läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

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

I Sverige insjuknar 80–100 individer årligen i MCL. Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp, men viss heterogenitet avseende sjukdomsförlopp förekommer. Sjukdomen svarar initialt vanligen på behandling med kemoterapi, men vid återfall är sjukdomen generellt mer resistent mot kemoterapi. För patienter med tidig sjukdomsprogression (<24 månader) är prognosen i regel sämre. TLV bedömer att svårighetsgraden för den patientgrupp som ansökan avser är mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2011/2022

Rekommendationer gällande standardbehandling saknas i stort sett vid återfall av MCL och val av behandling påverkas av ålder, eventuell samsjuklighet, vilka behandlingar patienten erhållit tidigare och tidpunkt för återfall i förhållande till förgående behandling.

TLV har i tidigare beslut (dnr 2522/2019) rörande subvention för patienter med MCL bedömt att relevant jämförelsealternativ vid refraktär sjukdom i första hand utgörs av behandling med bortezomid. TLV gör motsvarande bedömning i nuvarande ärende. Bortezomib i form av generika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser och originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventioneras utan begränsning.

Den faktiska användningen av bortezomib vid behandling av refraktär MCL har av TLV emellertid tidigare konstaterats vara begränsad i Sverige, något som förklarats av att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning trots avsaknad av subvention. Enligt tidigare bedömning beror det på att Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga aktiva behandlingar, samtidigt som Imbruvica är det läkemedel som har mest omfattande dokumentation vid MCL. Om Imbruvica inte hade funnits tillgängligt är dock TLV:s bedömning att en alternativ icke-cytostatikabaserad aktiv behandling hade varit aktuellt i den cytostatikarefraktära situationen. En jämförelse mot best supportive care (BSC) bedöms därför vara mindre relevant än bortezomib.

Baserat på företagets matchade indirekta analys bedömer TLV att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib. Resultaten avseende relativ effekt för OS och PFS utifrån företagets matchade indirekta jämförelse (MAIC) förefaller rimliga, även om indirekta jämförelser av studier, även matchade sådana, alltid är förknippade med en mycket hög osäkerhet.

TLV:s bedömning är att den hälsoekonomiska analysen omgärdas av hög osäkerhet. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt då antaganden baseras på små studiepopulationer och indirekta jämförelser. TLV har justerat företagets antaganden gällande relativ effekt, vilket leder till en högre kostnad per QALY i TLV:s grundscenario jämfört med företagets grundscenario.

TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen, som träffats avseende Imbruvica, innebär att kostnaden för användningen av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna minskar. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per QALY till 970 000 kronor. Den uppskattade kostnaden per QALY är förknippad med osäkerhet. För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser.

Även med beaktande av ovan nämnda osäkerheter i analysen bedömer TLV sammantaget att kostnaden per vunnet QALY för Imbruvica jämfört med bortezomid är i nivå med den kostnad per QALY som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Eftersom företaget endast ansökt om subvention för en begränsad patientpopulationen inom Imbruvicas hela godkända indikation avseende MCL begränsas subventionen till denna patientgrupp.

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

2011/2022

11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor. Subventioneras endast till patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.

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

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 Lärfars och professorn Sofia Kälvemark 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.