

Datum
2021-12-16

Vår beteckning
2092/2021

SÖKANDE

AbbVie AB
Box 1523
171 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 17 december 2021 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	Filmdragerad tablett	10 mg	Blister, 14 x 1 tabletter (endos)	104541	610,08	668,53
Venclyxto	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 7 x 1 tabletter (endos)	108133	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 7 x 1 tabletter (endos)	137028	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 14 x 1 tabletter (endos)	597391	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 112 x 1 tabletter (endos) (4 x 28)	599982	52 399,83	53 446,08

Begränsningar

Subventioneras i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Villkor

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

ANSÖKAN M.M.

Venclyxto ingår sedan maj 2018 (dnr 2750/2017) i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Subventionsbegränsningen innebär att Venclyxto subventioneras i monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cell receptor (BCR)-hämmare samt patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare. Efter ansökan från företaget i april 2019 (dnr 2649/2018) utökades subventionen till att omfatta behandling med Venclyxto i kombination med rituximab vid KLL hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling. I augusti 2020 (dnr 863/2020) utökades subventionen till att därutöver inkludera behandling av vuxna patienter i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL.

I samband med tidigare ansökan (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse, vilken förlängdes i samband med företagets ansökan om subvention för den utökade indikationen Venclyxto i kombination med rituximab (dnr 2649/2018). Nuvarande sidoöverenskommelse för Venclyxto är gällande fram till och med 2023-04-30. Den omfattar all försäljning av Venclyxto inom läkemedelsförmånerna och medför att kostnaden för användningen av Venclyxto minskar.

I maj 2021 godkändes Venclyxto för ytterligare ett användningsområde; i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

AbbVie AB (företaget) har ansökt om utökad subvention för detta nya användningsområde.

UTREDNING I ÄRENDET

Akut myeloisk leukemi (AML) är ett samlingsnamn för sjukdomar som utgår från förstadier av blodbildande myeloida celler (granulocyter, erythrocyter och/eller trombocyter). Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Genom att venetoklax binder till ett celldödsreglerande protein (B-cellslymfom 2) induceras celldöd i tumörcellerna. Tumörcellens känslighet för venetoklax ökar i närvaro av ett hypometylerande läkemedel, såsom azacitidin eller decitabin.

Enligt gällande nationellt vårdprogram för AML är hypometylerande behandling med azacitidin ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, liksom äldre med leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom (oberoende av samsjuklighet), bör i första hand erbjudas hypometylerande behandling. Enligt vårdprogrammet för AML är decitabin ett annat hypometylerande läkemedel som ibland har använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin på grund av icke-hematologisk toxicitet. Då detta läkemedel inte har utvärderats av NT-rådet ges ingen rekommendation rörande decitabins användning vid AML i aktuellt vårdprogram.

Företaget anger att behandling med azacitidin är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Venclyxto i kombination med azacitidin. Företaget anger också att decitabin är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Venclyxto i kombination med decitabin.

Effekt och säkerhet av venetoklax i kombination med azacitidin jämfört med placebo i kombination med azacitidin har utvärderats i en randomiserad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad fas III-studie, VIALE-A (M15-656) samt i en stödjande icke-randomiserad fas I-studie, M14-358. Den kliniska studien VIALE-A visar att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin förlänger total överlevnad, händelsefri överlevnad och responsduration, ger snabbare uppnådd remission och fler patienter i remission, transfusionsoberoende och utan kvarvarande mätbar sjukdom jämfört med behandling med enbart azacitidin.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival modell, där kombinationsbehandling med Venclyxto och azacitidin jämförs mot azacitidin i monoterapi. Företaget uppskattar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid denna jämförelse motsvarar cirka 361 000 kronor. Analysen är beräknad på fastställt AUP.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan 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.).

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.

2092/2020

TLV gör följande bedömning

Obehandlad AML leder till döden inom några veckor eller månader. I populationsbaserade underlag, där flertalet patienter fått kurativt syftande behandling, är fem-årsöverlevnaden 50 till 60 procent hos patienter under 50 år, 20 till 40 procent i åldern 50 till 70 år och mindre än tio procent hos dem som är äldre än 70 år vid diagnos. Patienter med återfall av AML har generellt en kort medianöverlevnad och det är få som blir botade. TLV bedömer svårighetsgraden för AML som mycket hög då tillståndet obehandlat snabbt leder till döden och patienter med återfall generellt har en mycket dålig långtidsprognos.

Med stöd av det gällande nationella vårdprogrammet för AML bedömer TLV att behandling med enbart azacitidin utgör det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel. Azacitidin tillhandahålls som generika och upphandlas av regionerna. Behandling med azacitidin antas av TLV vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Även behandling med decitabin nämns i vårdprogrammet för AML som ett hypometylerande läkemedel. Behandlingen rekommenderas emellertid inte i vårdprogrammet och används i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin.

TLV bedömer att den kliniska studien VIALE-A har visat att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin förlänger total överlevnad, händelsefri överlevnad och responsduration jämfört med behandling med enbart azacitidin. VIALA-A-studien visar även att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin ger snabbare uppnådd remission och fler patienter i remission, transfusionsoberoende och utan kvarvarande mätbar sjukdom jämfört med behandling med enbart azacitidin. TLV anser att det finns osäkerheter avseende behandlingseffekten efter studietiden.

TLV bedömer företagets hälsoekonomiska modell som rimlig, men har gjort några justeringar gällande företagets antaganden kring nyttovikter, extrapoleringar, långsiktig överlevnad samt maximal behandlingstid. Efter TLV:s justeringar visar den hälsoekonomiska analysen på en kostnad per QALY om cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka 610 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,88.

Resultaten i företagets hälsoekonomiska analys är behäftade med osäkerhet, främst av den anledningen att den långsiktiga behandlingseffekten efter studietiden är osäker. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är variation av extrapoleringsfördelning, långtidsöverlevnad, behandlingstid, relativ dosintensitet samt tariff för mappning av nyttovikter. För att belysa osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser där kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår varierar mellan 425 000 – 1,22 miljoner kronor.

Resultaten i både TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser baseras på fastställt AUP. TLV bedömer att kostnaden för behandling med Venclyxto i kombination med azacitidin är rimlig i förhållande till nyttan vid fastställt AUP. Eftersom Venclyxto kan bli aktuell som behandling för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till den i dagsläget godkända indikationen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Venclyxto subventioneras i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna

2092/2020

patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Upplysningar

Venclyxto ingår sedan tidigare (dnr 2750/2017, dnr 2649/2018 och dnr 863/2020) i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer:

- 1) i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL.
- 2) i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling.
- 3) som monoterapi för behandling av KLL hos patienter:
 - med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.
 - utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Genom detta beslut är Venclyxtos subvention förenat med följande sammanlagda begränsning. Subventioneras endast för behandling 1) i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL 2) i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, 3) som monoterapi för behandling av KLL hos patienter:

- med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.
- utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, 4) i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

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, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Lina Book. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Mirjana Poljakovic, juristen Lena Telerud Vaerlien och statistikern Jaroslava Lafih deltagit.

Staffan Bengtsson

Lina Book

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.