

SÖKANDE

AbbVie AB
Box 1523
171 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-05-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	Filmdragerad tablett	10 mg	Blister, 14 x 1 tabletter	104541	610,08	668,53
Venclyxto	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 7 x 1 tabletter	108133	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 7 x 1 tabletter	137028	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 14 x 1 tabletter	597391	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 112 x 1	599982	52 435,83	53 482,08

Begränsningar

Subventioneras endast som 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.

-utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Villkor

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

ANSÖKAN

AbbVie AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Venclxyto, filmdragerad tablett ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom i det lymfatiska systemet. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL. Orsaken till sjukdomen är okänd. Vid diagnos är cirka 85 procent av patienterna i tidigt och icke behandlingskrävande skede av sjukdomen. KLL uppdagas oftast i samband med insjuknande i eller kontroll av annan sjukdom. Förloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov. Överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Den relativa femårsöverlevnaden för alla patienter med KLL yngre än 65 år är 92 procent medan den för gruppen 65 år och äldre är 73 procent. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa femårsöverlevnaden för de yngre än 65 år 76 procent och för de 65 år och äldre endast 46 procent. Mer än hälften av patienterna är över 70 år när sjukdomen diagnostiseras.

Venclxyto innehåller den aktiva substansen venetoklax och är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Venclxyto fick ett villkorat godkännande av EMA (European Medicines Agency) i december 2016. Villkoret innebar att företaget skulle tillhandahålla kompletterande uppgifter om säkerhet och effektdata från studie M14-032 under mars 2018.

Venclxyto är godkänt att användas för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare. Venclxyto är också godkänt för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi.

Venclxyto finns i tablettform i styrkorna 10 mg, 50 mg och 100 mg. Startdosen är 20 mg en gång dagligen i sju dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på fem veckor upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg.

Företaget anser att det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter utan 17p-deletion/TP53-mutation är Ribovact (bendamustin) i monoterapi, Ribovact i kombination med Mabthera (rituximab) (BR), eller Leukeran (klorambucil) i monoterapi. För patienter med 17p-deletion/TP53-mutation anger företaget att ingen behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet. Valet av jämförelsealternativ motiverar företaget med att dessa är i enlighet med svensk klinisk praxis.

Godkännandet av Venclxyto baseras främst på två enarmade fas II-studier (M13-982 och M14-032), samt på en fas I-studie (M12-175) där effekt och säkerhet har studerats hos patienter med relapsrad eller behandlingsrefraktär (R/R) KLL. Endast i studie M14-032 hade samtliga patienter erhållit tidigare behandling med en BCR-hämmare (ibrutinib (A-armen i studien) eller idelalisib (B-armen i studien)). TLV tar dock även de två andra studierna i beaktande i sin helhetsbedömning av effekten av venetoklax hos patienter med R/R KLL.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen kring de osäkerheter som är

förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen om riskdelning kring behandlingens längd och storleken på effekten av Venclxyto. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Venclxyto inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2018. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av landstingens kostnader för Venclxyto. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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.).

I förmånslagen stadgas även följande

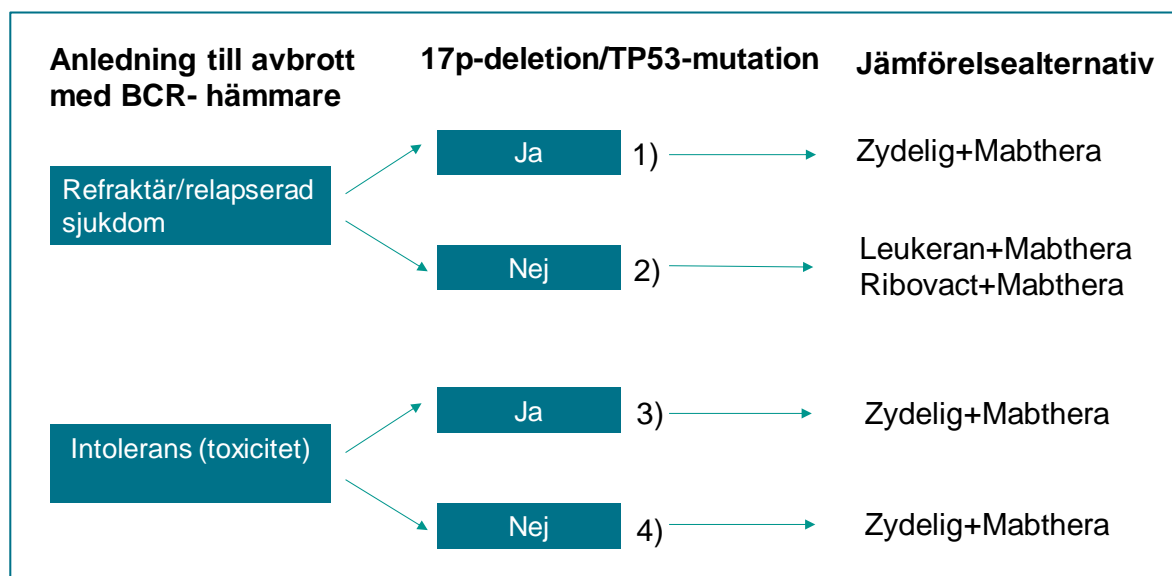
9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

KLL är en sjukdom med heterogent sjukdomsförlopp. Patienter (med eller utan 17p-deletion/TP53-mutation) som sviktat på behandling med så kallade BCR-hämmare (Imbruvica (ibrutinib) eller Zydelig (idelalisib)) har dock en mycket långt gången sjukdom med dålig prognos och kort förväntad överlevnad. TLV bedömer mot bakgrund av detta att svårighetsgraden för tillståndet är mycket hög.

TLV bedömer att Zydelig i kombination med Mabthera är det mest relevanta jämförelsealternativet till Venclxyto för en stor majoritet av patienterna aktuella för behandling (subgrupp 1, 3 och 4, se figur 1 nedan).



Figur 1. Illustrativ bild över relevanta jämförelsealternativ

Indelningen i subgrupper beror på faktorer som styr valet av vidare behandling efter avbrott på BCR-hämmare. Den första avgörande faktorn är orsaken till varför patienten avbrutit sin tidigare behandling med BCR-hämmare: på grund av refraktär/relapserad sjukdom eller på grund av intolerans/toxicitet. Den andra faktorn som i klinisk praxis kan komma att påverka vidare behandling är förekomsten av 17p-deletion/TP53-mutation. TLV:s bedömning av jämförelsealternativ för respektive subgrupp baseras på Vårdprogrammet för KLL och på dialog med klinisk expert.

Företaget har inte inkluderat Zydelig i kombination med Mabthera som ett jämförelsealternativ till Venclxyto i sin ansökan. Med hänvisning till data från Socialstyrelsen menar företaget att endast 30 procent av patienterna som avbrutit behandling med Imbruvica får Zydelig som efterföljande behandling, medan istället 70 procent erhållit någon annan typ av behandling. Företaget kan dock inte redovisa vilka de övriga behandlingsalternativen är eftersom detta inte framgår i underlaget från Socialstyrelsen då de getts som infusion. Företaget menar att en del av dessa patienter möjligen inkluderas i klinisk studie eller får Venclxyto antingen i form av licensläkemedel eller inom ramen för det compassionate use program som finns tillgängligt.

Trots att Socialstyrelsens patientdata, vilken företaget hänvisar till, visar att 70 procent av de patienter som avbryter behandling med första BCR-hämmaren erhållit någon annan behandling än Zydelig, bedömer TLV att Zydelig i kombination med Mabthera är det mest relevanta jämförelsealternativet till Venclxyto. Av de KLL-patienter som enligt Socialstyrelsens data fått någon annan typ av behandling än Zydelig efter BCR-hämmare, är det inte troligt att samtliga skulle varit aktuella för behandling med Venclxyto. Anledningen till varför patienter avbrutit behandling med BCR-hämmare framgår inte i Socialstyrelsens register. Men det är rimligt att anta att en viss andel avbrutit på grund av Richters transformation, för att genomgå stamcellstransplantation, eller på grund av andra faktorer som hög samsjuklighet. Patienter som avbryter behandling med BCR-hämmare av dessa anledningar är inte aktuella för behandling med Venclxyto. Andra jämförelsealternativ än Zydelig i kombination med Mabthera består av olika (mer eller mindre experimentella) behandlingar, vars effekt i detta

2750/2017

sena stadium inte utvärderats i någon relevant klinisk studie. Enligt TLV går det därför inte att på gruppnivå urskilja någon enskild behandling som skulle utgöra ett mer relevant jämförelsealternativ än Zydelig i kombination med Mabthera.

Utöver en enarmad fas II-studie för Venclyxto finns det enligt TLV:s kännedom inga andra relevanta kliniska studier som utvärderat effekten av en efterföljande behandling efter avbrott på en BCR-hämmare hos R/R KLL patienter. Detta innebär osäkerheter vid uppskattningen av den relativa effekten för Venclyxto jämfört med relevant jämförelsealternativ.

Sett till en helhetsbedömning av de publicerade kliniska studier som finns att tillgå för Venclyxto, tillsammans med resultaten i en nyligen publicerad registerstudie som utvärderat effekten av efterföljande behandlingar efter avbrott på Imbruvica, så pekar dessa data på att Venclyxto är en mer effektiv behandling jämfört med Zydelig i kombination med Mabthera (avseende PFS (progressionsfri överlevnad) samt andel djupa behandlingssvar). Det saknas dock enligt TLV tillräckligt stark klinisk evidens för att kunna dra slutsatsen att Venclyxto är en mer effektiv behandling än jämförelsealternativet då underlaget som bedömningen vilar på till största del baseras på en registerstudie samt observationer utifrån en enarmad fas II-studie. TLV gör därför bedömningen att effekten är jämförbar mellan Venclyxto och Zydelig i kombination med Mabthera.

Då effekten mellan Venclyxto och det relevanta jämförelsealternativet Zydelig i kombination med Mabthera bedöms som jämförbar kan även behandlingens längd jämföras mellan Venclyxto och Zydelig. Venclyxto och Zydelig ges fram till sjukdomsprogression varpå PFS kan användas som ett surrogatmått för den förväntade behandlingens längd. Genomsnittlig behandling med Venclyxto eller Zydelig efter avbrott på Imbruvica har av TLV uppskattats baserat på ett genomsnitt av de dokumenterade resultat som identifierats avseende PFS i median för Venclyxto och Zydelig.

Det fastställda försäljningspriset (AUP) för Venclyxto innebär en läkemedelskostnad om 58 000 kronor per månad. Motsvarande kostnad för Zydelig är 36 000 kronor. Den ungefärliga kostnaden för Mabthera är 40 000 kronor den första månaden, 50 000 kronor den andra månaden och därefter 25 000 kronor månad tre till sex. Mabthera ges endast i 6 behandlingscykler. Därefter utgörs AUP för jämförelsealternativet enbart av Zydelig i monoterapi.

För Mabthera tillkommer kostnader på grund av att läkemedlet administreras av sjukvårdspersonal. Läkemedelskostnaden för Venclyxto är högre än läkemedelskostnaden för Zydelig och Mabthera samt administreringskostnaden för Mabthera om den genomsnittliga behandlingens längd är över tio månader. Detta bygger på en kostnadsjämförelse utifrån AUP på alla tre produkter.

För subgrupp 2 (figur 1) är jämförelsealternativet enligt TLV:s bedömning kemoimmunterapi i form av Leukuran i kombination med Mabthera (CR) eller Ribovact i kombination med Mabthera (BR). Företaget har inkommit med hälsoekonomiska analyser med olika kliniska data för denna grupp, vilka TLV i sin tur har bedömt som icke relevanta. Det finns därför inte någon hälsoekonomisk utvärdering för denna grupp. TLV bedömer dock att Venclyxto sannolikt är en mer effektiv behandling med bättre chans till respons för grupp 2 jämfört med jämförelsealternativen CR eller BR. Jämförelsealternativen förväntas endast ge en begränsad sjukdomskontroll under kort tid, och detta endast för en minoritet av patienterna. Bedömningen baseras på värdering utförd av klinisk expert samt resultat i den registerstudie

2750/2017

som TLV använt i sin utvärdering. TLV bedömer samtidigt att denna grupp är relativt liten sett till det totala antalet patienter som är aktuella för behandling med Venclyxto. Uppskattningen baseras på utlåtande från TLV:s kliniska expert. TLV anser att en begränsning i beslutet som utesluter personer med 17p-deletion/TP53-mutation som har progredierat på Imbruvica vore svår att upprätthålla då behovet av nya behandlingsmöjligheter för denna grupp bedöms som mycket stort.

Osäkerheten i beräkningarna av kostnadseffektiviteten bedöms som mycket hög. Osäkerheten kan främst härledas till uppskattningen av den relativa behandlingseffekten samt antagandet om den genomsnittliga behandlingens längd. Företaget och landstingen har tecknat en sidoöverenskommelse som har tillförts ärendet. Sidoöverenskommelsen tar om hand om de osäkerheter som finns kring behandlingseffekten och behandlingens längd. Sidoöverenskommelsen medför en reduktion av kostnaden för användning av Venclyxto. TLV bedömer därmed att kostnaden för användning av Venclyxto är lägre än kostnaden för Zydelig i kombination med Mabthera vid den av TLV uppskattade genomsnittliga behandlingens längd.

Företaget har informerat att det ansökt om en utökad indikation vid KLL hos EMA och att ett godkännande förväntas under hösten 2018. Vidare pågår flera studier för andra cancerindikationer. Venclyxto ska därför subventioneras med begränsning till den nu utvärderade indikationen.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Med anledning av att sidoöverenskommelsen börjar gälla den 1 maj 2018 träder detta beslut i kraft först det datumet.

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, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson. Föredragande har varit medicinska utredaren Hanna Zirath. I handläggningen har även deltagit seniora hälsoekonomerna Stefan Odeberg, juristen Åsa Levin och hälsoekonomerna Ida Ahlberg.

Staffan Bengtsson

Hanna Zirath

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.