

Datum
2020-03-19**Vår beteckning**
2522/2019**SÖKANDE**Janssen-Cilag AB
Box 4042
16904 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Imbruvica, filmdragerad tablett, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

2522/2019

ANSÖKAN

Janssen-Cilag AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
IMBRUVICA	Filmdragerad tablett	560 mg	28 tablett(er)	459405	64416,63

UTREDNING I ÄRENDET

Mantelcellslymfom (MCL) är en vanligen aggressiv och spridd cancersjukdom som påverkar B-lymfocyter vilka normalt finns i lymfkörteln.

Den aktiva substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i elakartade B-celler leder till att den maligna cellens överaktiva signalvägar stängs av och att antalet cancerceller minskar.

Imbruvica finns som hård kapsel i styrkan 140 mg och som filmdragerad tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg, 420 mg samt 560 mg. Imbruvica kapsel 140 mg samt Imbruvica tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg, 420 mg ingår idag i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Den aktuella subventionsansökan för Imbruvica gäller endast styrkan 560 mg, filmdragerad tablett vid behandling av recidiverande eller refraktärt (R/R) MCL. Styrkan 560 mg filmdragerad tablett är endast avsedd att användas vid indikationen MCL.

Subventionsansökan avser hela den godkända indikationen recidiverande och refraktär (R/R) MCL. Företaget har dock även argumenterat för subvention med begränsning till patienter med cytostatikarefraktär sjukdom eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga.

Företaget anser att kemoimmunterapi i form av BR (bendamustin i kombination med rituximab) eller R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, och prednison) är de mest relevanta jämförelsealternativen till Imbruvica avseende hela indikationen R/R MCL. Vid cytostatikarefraktär MCL anser företaget att bästa stödjande behandling (best supportive care, BSC) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Detta beror på att företagets tillfrågade kliniska expert uppskattat att användningen av andra tillgängliga aktiva behandlingsalternativ vid cytostatikarefraktär sjukdom är ytterst begränsad i klinisk praxis.

Det kliniska underlaget för Imbruvica bygger på fas III-studien MCL3001 (RAY), där säkerhet och effekt av Imbruvica har utvärderats i jämförelse med Torisel (temsirolimus) hos patienter med R/R MCL.

Det finns inga direkt jämförande studier som utvärderat den relativa effekten av Imbruvica jämfört med kemoimmunterapi vid MCL, och det saknas helt studier för BSC vid MCL. Företaget skattar således den relativa effekten mellan Imbruvica och jämförelsealternativen med hjälp av indirekta analyser. Jämförelsen mellan Imbruvica och kemoimmunterapi är baserad på en Bucheranalys. Bucheranalysen baseras på de två fas III-studierna RAY samt OPTIMAL, den senare i vilken effekt och säkerhet för Torisel har utvärderats i jämförelse

2522/2019

med provarens val av kemoterapi i monoterapi hos patienter med R/R MCL. Jämförelsen med BSC vid cytostatikarefraktär sjukdom är baserad på en indirekt metod där patienter som inte svarat på aktiv behandling (ej uppnådd objektiv responsfrekvens, ORR) med Imbruvica eller Torisel i RAY-studien används för att generera en hypotetisk jämförelsearm som ska motsvara BSC. Avseende subgruppen cytostatikarefraktära patienter har företaget även kommit in med underlag i form av en matchad indirekt jämförelse mot bortezomib. Analysen baseras på RAY-studien samt på den enarmade studien PINNACLE som utvärderat effekt och säkerhet för bortezomib vid R/R MCL. Företaget anser dock inte att bortezomib utgör ett relevant jämförelsealternativ.

Företagets hälsoekonomiska analyser baseras i huvudsak på ovan nämnda indirekta jämförelser av den relativa effekten mellan Imbruvica och tillämpade jämförelsealternativ: BR/R-CHOP vid R/R MCL, samt BSC och bortezomib vid cytostatikarefraktär MCL.

Läkemedelskostnaderna för Imbruvica uppgår månatligen (28-dagar) till ungefär 63 000 kronor vid ansökt AUP. Kostnaden är högre än den genomsnittliga läkemedelskostnaden för såväl BR som bortezomib per månad (28-dagar). BR respektive bortezomib kostar i genomsnitt cirka 27 000 respektive 38 000 kronor per månad (28-dagar). Administrering av BR och bortezomib sker dock på klinik och därför tillkommer administreringskostnader. Enligt företagets beräkningar uppgår kostnaden för administrering av BR respektive bortezomib i genomsnitt till 13 000 respektive 34 000 kronor per månad (28-dagar). Behandling med BSC innefattar inte läkemedelstillförsel men kostar, enligt företaget, cirka 11 000 kronor i månaden (28-dagar). Behandling med Imbruvica, bortezomib, och BSC ska enligt företaget fortlöpa fram till progression medan behandling med BR ska avslutas efter 24 veckor.

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.).

2522/2019

I förmånslagen stadgas även följande

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

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

TLV bedömer svårighetsgraden för MCL som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Med beaktande av vårdprogrammet och utlåtande av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet vid R/R MCL är kemoimmunterapi i form av BR.

Vid cytostatikarefraktär MCL bedömer TLV att bortezomib är det mest relevanta jämförelsealternativet. Bortezomib bedöms vara ett kostnadseffektivt alternativ då originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventioneras utan begränsning. Att den faktiska användningen av bortezomib vid cytostatikarefraktär MCL uppskattas vara mycket begränsad i Sverige beror enligt TLV:s bedömning på att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid MCL utanför subventionsbegränsningen. Enligt TLV:s bedömning beror det på att Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga aktiva behandlingar vid cytostatikarefraktär sjukdom, samtidigt som Imbruvica är det läkemedel som har mest omfattande dokumentation vid MCL. En övrig fördel är att Imbruvica ges i tablettform medan bortezomib ges på sjukhus (intravenöst eller subkutant). 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, och bortezomib bedöms då vara det mest relevanta aktiva behandlingsalternativet. Bedömningen baseras på svenska och europeiska behandlingsriktlinjer, utlåtande av TLV:s kliniska expert, samt på TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica vid MCL.

Till följd av den uppskattade låga faktiska användningen av bortezomib i klinisk praxis idag bedömer TLV att även BSC är ett möjligt jämförelsealternativ för gruppen cytostatikarefraktära patienter.

TLV bedömer att det baserat på befintligt underlag inte går att avgöra om Imbruvica har en effektfördel jämfört med BR eller andra alternativa kemoimmunterapi vid R/R MCL. Naiva jämförelser mellan effekten av Imbruvica och effekten av kemoimmunterapi i form av BR och R-BAC, utifrån identifierade publicerade studier för denna typ av behandling, ger inte heller stöd för en effektfördel för Imbruvica.

Vid TLV:s hälsoekonomiska utvärdering avseende hela indikationen R/R MCL redovisas inget grundscenario då det utifrån tillgängliga data saknas belägg för att Imbruvica har en effektfördel jämfört med BR. Känslighetsanalyser som trots denna slutsats inkorporerar en effektfördel för Imbruvica visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är högre

2522/2019

än vad TLV normalt accepterar för en patientpopulation med mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömer att kostnaden för behandling med Imbruvica vid R/R MCL inte är rimlig.

Avseende subgruppen cytostatikarefraktära patienter bedömer TLV, baserat på företagets matchade indirekta analys, att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib. Naiva indirekta jämförelser, även matchade sådana, är dock förknippade med en mycket hög osäkerhet.

TLV bedömer att metoden som företaget använder för att generera en hypotetisk kontrollarm som ska motsvara behandling med BSC är förknippad med en inneboende skevhet. Detta då resultatet främst avspeglar skillnader mellan armarna som beror på inneboende skillnader i sjukdomen, och därmed olika prognos, snarare än effekten av två olika behandlingar i två jämförbara patientpopulationer. Enligt TLV:s bedömning är metoden för osäker för att kunna användas som underlag för en jämförelse med BSC.

I TLV:s grundscenario avseende subgruppen med cytostatikarefraktär MCL uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,028 miljoner kronor för Imbruvica jämfört med bortezomib. Majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser visar dock att kostnaden per vunnet QALY kan vara högre. TLV bedömer att administreringskostnaderna för bortezomib är lägre än vad företaget antagit. TLV bedömer att företaget inte har visat att det ansökta priset för Imbruvica står i rimlig relation till dess fördelar jämfört med bortezomib eller BSC vid cytostatikarefraktär MCL.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

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, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Eva Swahn och förbundsordföranden Elisabeth Wallenius. Föredragande har varit seniora medicinska utredaren Hanna Zirath. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Isak Nilsson och juristen Lisa Norberg deltagit.

Staffan Bengtsson

Hanna Zirath

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

2522/2019

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.