

Datum  
2023-11-17Vår beteckning  
1617/2023**SÖKANDE**Beigene Sweden AB  
c/o Convendum  
Gävlegatan 16  
113 30 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 18 november 2023 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde med den förmånsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Brukinsa	Kapsel	80 mg	120 st	591469	51 258,15	52 304,40

**Begränsningar**

Subventioneras endast för vuxna patienter för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

Brukinsa i den beredningsform och styrka som anges på sidan 1 är godkänd för användning i monoterapi vid behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Waldenströms makroglobulinemi (WM) och marginalzonslymfom (MZL). Brukinsa ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning till behandlingsnaiva KLL-patienter med en kromosomavvikelse; del(17p) eller en genmutation i *TP53*-genen samt till KLL-patienter som tidigare fått behandling (dnr 85/2023).

Beigene Sweden AB (företaget) ansöker nu om en utökad subvention för en begränsad patientgrupp. Ansökan avser Brukinsa i monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter, utan del17p/*TP53*-mutation, och med omuterad *IGHV*.

## UTREDNING I ÄRENDET

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats.

Den verksamma substansen i Brukinsa, zanubrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Bindningen av zanubrutinib till BTK i tumöromvandlade B-lymfocyter leder till att överaktiva signalvägar stängs av och att antalet cancerceller minskar.

Företaget anger Imbruvica (ibrutinib) som relevant jämförelsealternativ till Brukinsa vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ genom att hänvisa till en av TLV:s tidigare utredningar av Imbruvica (dnr 520/2022). I ärendet bedömde TLV att kostnaden för kontinuerlig behandling med Imbruvica är rimlig vid första linjens behandling av KLL med omuterad *IGHV*. Brukinsas respektive Imbruvicas indikationer vid KLL, dess liknande verkningsmekanismer (BTK-hämmare) och motsvarande effektprofiler gör Brukinsa till ett behandlingsalternativ i klinisk praxis.

Företagets underlag avseende effekt och säkerhet av behandling med zanubrutinib hos tidigare obehandlade patienter med KLL baseras på en öppen fas III-studie (SEQUOIA). Studien SEQUOIA, indelad i fyra kohorter, jämför effekt och säkerhet av kontinuerlig behandling med zanubrutinib i monoterapi med bendamustin i kombination med rituximab. Den kohort som är relevant för ansökan är kohort 1 som inkluderar tidigare behandlingsnaiva patienterna utan kromosomal avvikelse del17p. I studien har behandling med zanubrutinib en statistiskt signifikant effektfördel avseende progressionsfri överlevnad jämfört med bendamustin i kombination med rituximab. I företagets underlag presenteras subgruppsanalyser utifrån patienters *IGHV*-status och där effektdata visar samstämmiga resultat med den totala patientpopulationen i kohort 1. Företaget hänvisar till kliniska studier med ibrutinib vars resultat överensstämmer med resultaten från ovan nämnda subgruppsanalyser i SEQUOIA, kohort 1.

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan zanubrutinib och ibrutinib vid primärbehandling av KLL har företaget kommit in med matchade justerade indirekta jämförelser (MAIC) där behandlingseffekt och biverkningsprofiler för zanubrutinib och ibrutinib har utvärderats. Resultat från SEQUOIA (kohort 1) har jämförts med data från patienter behandlade med ibrutinib från studierna ALLIANCE och RESONATE 2.

Företaget framför i sin ansökan att behandling med zanubrutinib i monoterapi och ibrutinib i monoterapi hos tidigare behandlingsnaiva KLL-patienter utan del17p/*TP53*-zanubrutinib

1617/2023

har åtminstone jämförbar effekt. Vidare framförs att zanubrutinb har en mer tolererbar säkerhetsprofil än ibrutinib. Företaget framför bland annat att den rapporterade frekvensen av biverkningar såsom förmaksflimmer var lägre i SEQUOIA jämfört med ALLIANCE.

Vid ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Brukinsa till cirka 48 000 kronor per patient per behandlingscykel om 28 dagar. Företaget har inkommit med en kostnadsjämförelse där Brukinsa jämförs mot Imbruvica och en hälsoekonomisk modell där Brukinsa jämförs mot Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VO).

Beigene Sweden AB har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Brukinsa minskar. Sidoöverenskommelsen gäller till och med den 30 september 2024. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## 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.

### **TLV gör följande bedömning**

I nationellt vårdprogram uttrycks att individuell bedömning ska göras vid val av behandling. Brukinsa är en BTK-hämmare och ses av TLV som ytterligare ett behandlingsval för patienter som erbjuds kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (i monoterapi). TLV instämmer därmed med företaget i att valet av jämförelsealternativ bör vara en BTK-hämmare. Inom läkemedelsförmånen finns två BTK-hämmare för behandling av KLL-patienter med omuterad IGHV: Imbruvica (ibrutinib) och Calquence (akalabrutinib). I TLV:s utredning av Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022) konstaterades att Calquence har en jämförbar effekt med Imbruvica. Eftersom Calquence, en andra generationens BTK-hämmare, inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa är Calquence.

Utifrån presenterade subgruppsanalyser i studien SEQUOIA ter sig behandlingseffekten av zanubrutinib vara oberoende av patienters IGHV-status. Uppföljningsdata för zanubrutinib är fortfarande relativt begränsad utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa medianöverlevnad.

Det finns brist på evidens, i form av kliniska studier, för behandling med zanubrutinib hos yngre och i övrigt friska patienter. Samtidigt har EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP) i sin bedömningsrapport för zanubrutinib (EMA/896488/2022) uttryckt att effektresultaten kan extrapoleras till yngre och friskare patienter. TLV antar därför att effekten av zanubrutinib som observerats hos äldre och skörare patienter (SEQUOIA, kohort 1) även gäller för i övrigt friska patienter under 65 års ålder. CHMP har uttryckt en likande bedömning för ibrutinib (EMA/452512/2020) och akalabrutinib (EMA/458179/2020).

Företaget utvärderar effekten av Brukinsa i förhållande till BTK-hämmaren ibrutinib genom matchade justerade indirekta jämförelser. Evidens för att någon av behandlingarna har en effekt som är överlägsen den andra vid primärbehandling ses inte i företagets analyser. Att indirekta jämförelser måste användas för att jämföra den kliniska effekten innebär att resultaten är förknippade med osäkerheter. Resultaten från företagets fas III-studie ALPINE, där zanubrutinib jämförts direkt med ibrutinib hos patienter med relapserad/refraktär KLL, är dock i linje med de indirekta jämförelser som företaget presenterat. Baserat på ovan bedömer TLV att det inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende effekt vid behandling av behandlingsnaiva KLL-patienter. I nuläget betraktas effekten av behandling med zanubrutinib och ibrutinib som jämförbar.

TLV har i tidigare utvärderingar av Calquence (dnr 2984/2020, 4132/2022 och 4100/2022) bedömt att effekten av Calquence och Imbruvica kan betraktas som jämförbar hos patienter med omuterad IGHV. I tidigare utvärdering av Brukinsa (dnr 85/2023), som avsåg tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation samt patienter som tidigare fått minst en behandling, betraktade TLV effekten av Brukinsa och Calquence som jämförbar.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att Brukinsa har en jämförbar effekt med Calquence vid primärbehandling av patienter utan del17p/TP53-mutation och med omuterad IGHV, trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser.

I samband med subventionsansökan för Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Calquence. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Calquence inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Calquence minskar.

1617/2023

Innehållet i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. TLV kan därför inte genomföra en direkt jämförelse där behandlingskostnaderna av Brukinsa jämförs med den faktiska behandlingskostnaden för Calquence. TLV gör i stället en jämförelse via resultaten i företagens hälsoekonomiska analyser, genom att använda en gemensam komparator.

Den gemensamma komparatorn i båda dessa utredningar är Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VO). Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Calquence uppskattade TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 900 000 kronor för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion, jämfört med VO (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022). Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Brukinsa är kostnaden per QALY cirka 375 000 kronor för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*, jämfört med VO. Utifrån detta bedömer TLV att behandlingskostnaden för Brukinsa är lägre än behandlingskostnaden för Calquence avseende behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Brukinsa och Calquence.

Företaget har endast ansökt om utökad subvention för en begränsad patientgrupp, det vill säga patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*. Kostnaden för Brukinsa bedöms vara rimlig för den användning som omfattas av ansökan.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset, förutsatt att subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor. Subventioneras för vuxna patienter för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*.

#### *Upplysning*

Brukinsa i beredningsformen kapsel i styrkan som anges på sid. 1, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är Brukinsas subvention förenad med följande sammanlagda förmånsbegränsning.

Subventioneras endast för vuxna patienter för 1) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation, 2) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*, samt 3) behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

Ett villkor för subventionen är att företaget tydligt informerar 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: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (Ordförande), Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Docenten Gerd Lärvars, Överläkaren Inge Eriksson, Läkemedelschefen Maria Landgren, Universitetslektorn Martin Henriksson, Professorn Sofia Källemark Sporrang, Överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Hannah Almqvist. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Sofi Eriksson och juristen Åsa Levin deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Hannah Almqvist

## **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.