

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Imbruvica (ibrutinib)

Filmdragerad tablett, 560 mg

## Utvärderad indikation

Imbruvica som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).

## Förslag till beslut

Avslag

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Imbruvica 560 mg
Aktiv substans	Ibrutinib
ATC-kod	Lo1XE27
Beredningsform	Filmdragerad tablett, 560 mg
Företag	Janssen-Cilag AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-03-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög.
Relevant jämförelsealternativ	Recidiverande MCL: bendamustin i kombination med rituximab (BR). Andra möjliga jämförelsealternativ innefattar övriga rekommenderade rituximab-baserade kemoimmunoterapier: R-cytarabin, R-BAC eller R-CHOP. Refraktär MCL: bortezomib. Alternativt jämförelsealternativ är bästa stödjande behandling.
Antal patienter i Sverige	Cirka 80–100 nya fall av MCL diagnosticeras per år i Sverige. Företaget uppskattar att incidensen för refraktär MCL är ca 50 patienter per år.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- ----- -----].

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Imbruvica	560 mg	28 st	64 416,63	65 462,88

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hanna Zirath (senior medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Lisa Norberg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Martin Höglund, överläkare vid akademiska sjukhuset i Uppsala. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2522/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Avslag**

*Utvärderad indikation: Imbruvica som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).*

- Mantelcellslymfom (MCL) är en vanligen aggressiv och spridd cancersjukdom som påverkar B-lymfocyter vilka normalt finns i lymfkörteln.
- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.
- Substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i elakartade B-celler leder till att den maligna cellens överaktiva signalvägar stängs av och antalet cancerceller minskar.
- Subventionsansökan gäller filmdragerad tablett i styrkan 560 mg, som endast är avsedd att användas vid indikationen MCL.
- Subventionsansökan avser hela den godkända indikationen recidiverande (återfall) och refraktär (som ej svarar på föregående behandling), förkortat R/R MCL. Företaget har dock även argumenterat för en eventuell begränsning till patienter med cytotostatikarefraktär sjukdom eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytotostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet vid recidiverande MCL är kemoimmunterapi i form av bendamustin + rituximab (BR). Andra möjliga jämförelsealternativ innefattar övriga rekommenderade rituximab-baserade kemoimmunterapi: R-cytarabin, R-BAC (rituximab+bendamustin+cytarabin) samt R-CHOP (rituximab+cyklofosfamid+doxorubicin+prednison). TLV:s bedömning är att jämförelsealternativet ovan gäller för hela den utvärderade gruppen R/R MCL då majoriteten patienter bedöms ha recidiverande snarare än refraktär MCL.
- Vid cytotostatikarefraktär MCL bedömer TLV att bortezomib är det mest relevanta jämförelsealternativet. Den faktiska användningen av bortezomib är mycket begränsad i Sverige, men detta beror enligt TLV:s bedömning på att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid MCL utanför subventionsbegränsningen då Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga behandlingsalternativ. Imbruvica är dessutom det läkemedel som har mest omfattande dokumentation och längst uppföljning 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 cytotostatikarefraktära situationen, och bortezomib bedöms då vara det mest relevanta aktiva behandlingsalternativet. Till följd av den låga faktiska användningen av bortezomib i klinisk praxis idag bedömer dock TLV att även bästa understödande behandling (best supportive care, BSC) är ett möjligt jämförelsealternativ för gruppen cytotostatikarefraktära patienter.
- Läkemedelskostnaden för Imbruvica uppskattas till cirka 63 000 kronor (AUP) per månad (28 dagar).
- Företagets ansökan för hela indikationen R/R MCL baseras på fas-III-studien MCL3001 (RAY), som utvärderat effekt och säkerhet för Imbruvica jämfört med Torisel (temsirolimus) vid R/R MCL. Företaget har utvärderat den relativa effekten av Imbruvica jämfört med kemoimmunterapi (BR eller R-CHOP enligt företagets val av jämförelsealternativ) indirekt genom en Bucheranalys, baserad på de två ingående fas III-studierna RAY samt OPTIMAL. I den senare studien har effekt och säkerhet för temsirolimus utvärderats i jämförelse med provarens val av kemoterapi i monoterapi hos patienter med R/R MCL.

- TLV:s bedömning är att det baserat på befintligt underlag inte går att avgöra om Imbruvica har en effektfördel eller ej jämfört med BR eller andra alternativa kemoimmunoterapier. Naiva jämförelser mellan effekten av Imbruvica och effekten av kemoimmunoterapi 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 den relativa effekten jämfört med BR inte är klarlagd. Vid ett antagande om att det nästan inte föreligger någon effektskillnad (hasardkvot=0,99) gällande totalöverlevnad i företagets analys är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ca 4,5 miljoner kronor.
- TLV bedömer att det ansökta priset för Imbruvica inte är rimligt jämfört med kostnaden för BR vid R/R MCL, detta då det inte är visat att Imbruvica har en effektfördel jämfört med BR och andra rituximab-baserade kemoimmunoterapier.
- För subgruppen cytostatikarefraktära patienter har företaget utvärderat den relativa effekten av Imbruvica jämfört med bortezomib genom en matchad indirekt jämförelse i form av en MAIC-analys, baserad på studien RAY och den enarmade studien PINNACLE. I den senare studien har effekt och säkerhet för bortezomib utvärderats hos patienter med R/R MCL. Sent under utredningen har företaget angett att företaget inte längre betraktar bortezomib som ett relevant jämförelsealternativ på grund av den låga uppskattade användningen. Företaget har därför sent under ärendets gång kommit in med underlag för en jämförelse mot BSC som nu utgör företagets huvudsakliga jämförelsealternativ. Då det saknas studier för BSC vid cytostatikarefraktär MCL använder företaget en hypotetisk BSC-arm bestående av de patienter som inte svarat på behandling med antingen Imbruvica eller Torisel i RAY-studien (ej uppnådd objektiv responsfrekvens, ORR).
- TLV:s bedömning som baseras på naiva jämförelser av är att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib. Resultaten avseende relativ effekt för OS och PFS utifrån företagets MAIC-analys förefaller rimliga, även om naiva indirekta jämförelser av studier, även matchade sådana, alltid är förknippade med en mycket hög osäkerhet. TLV bedömer vidare att företagets jämförelse mot BSC inte är relevant då metoden som använts för att skatta BSC-armen 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 användas som underlag för en jämförelse mot BSC.
- I TLV:s grundscenario avseende subgruppen med refraktär 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:s bedömning är 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 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.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Mantelcellslymfom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>19</b>
3.1	Effektått .....	21
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	25
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>30</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	30
4.2	TLV:s scenarion.....	32
4.3	TLV:s känslighetsanalyser.....	34
4.4	Osäkerhet i resultaten .....	34
4.5	Budgetpåverkan.....	35
4.6	Samlad bedömning av resultaten .....	35
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>36</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	36
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	37
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>38</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	38
6.2	Författningstext m.m. ....	38
6.3	Praxis.....	38
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>39</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>42</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	42
	Bilaga 2 – TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica vid MCL .....	43
	Bilaga 3 – Efterföljande behandling för non- responder (NR)-patienter .....	44
	Bilaga 4 – Patientkaraktäristika för NR-patienter vs response- patienter.....	45
	Bilaga 5 – Förpackningar .....	46
	Bilaga 6 – Företagets känslighetsanalyser.....	46
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>47</b>

# 1 Bakgrund

---

Företaget har i en tidigare ansökan (dnr 4876/2015) ansökt om att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av R/R MCL samt kronisk lymfatisk leukemi (KLL). TLV beslutade den 12 juni 2015 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Inom ramen för aktuellt subventionsärende avseende R/R MCL har TLV analyserat data från patientregistret samt läkemedelsregistret (källa: Socialstyrelsen) med syftet att få en förståelse kring i vilken utsträckning samt till vilken patientgrupp Imbruvica förskrivs vid MCL. Resultatet beskrivs i bilaga 2, sidan 43.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Mantelcellslymfom

Mantelcellslymfom (MCL) är en vanligen aggressiv och spridd cancersjukdom som påverkar B-lymfocyter vilka normalt finns i lymfkörteln. Namnet MCL kommer från att man sett en malign transformation av de B-lymfocyter som är belägna som en mantel runt tillväxtzonerna (germinalcentrum) i affekterade lymfkörtlar.

I Sverige drabbas ca 80–100 individer per år av MCL. Patienterna är oftast äldre vuxna och genomsnittsåldern vid diagnos är cirka 68 år. Till skillnad från andra lymfom är MCL ytterst ovanligt hos unga vuxna. Sjukdomen är vanligare hos män än kvinnor. Man vet inte vad MCL beror på och generellt har mycket få riskfaktorer påvisats[1].

Vanligt förekommande symtom vid diagnos är lymfkörtelförstorningar, benmärgsengagemang, lymfom i magsäckens och tarmens slemhinna, förstörd mjälte och lymfomceller i blodet[2].

### 2.2 Läkemedlet

Imbruvica innehåller den aktiva substansen ibrutinib och fick ett centralt marknadsgodkännande från EU-kommissionen den 21 oktober 2014.

Imbruvica finns som hård kapsel i styrkan 140 mg. Under 2019 godkändes formuleringen Imbruvica filmdragerad tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg, 420 mg samt 560 mg. [-----  
-----].

Imbruvica kapsel 140 mg samt Imbruvica filmdragerad tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg och 420 mg ingår idag i läkemedelsförmånerna med följande begränsning:

*Subventioneras endast för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.*

Den aktuella subventionsansökan gäller endast styrkan 560 mg, filmdragerad tablett vid behandling av MCL. Styrkan 560 mg tablett är endast avsedd att användas vid indikationen MCL.

#### 2.2.1 Verkningsmekanism

Substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK är en viktig signalmolekyl i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar i B-celler. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive

MCL, diffust storcelligt B-cellslymfom, follikulärt lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Bindningen av ibrutinib till BTK i elakartade B-celler leder till att den maligna cellens överaktiva signalvägar stängs av och antalet cancerceller minskar.

## 2.2.2 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg [-----]. en gång dagligen.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid R/R MCL

Regionala cancercentrum i samverkan har fastställt ett nationellt vårdprogram för MCL i februari 2018. Nedan följer TLV:s sammanfattning av behandlingsrekommendationerna från det nationella vårdprogrammet samt från de europeiska riktlinjerna från ESMO.

#### Behandlingsrekommendationer enligt nationellt vårdprogram för MCL:

##### *Första linjens behandling vid MCL:*

Som första linjens behandling vid MCL rekommenderas behandling inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig. Utanför studier rekommenderas behandling enligt nordiska MCL-2-protokollet till patienter med biologisk ålder <70 år som bedöms kunna genomgå högdosbehandling i form av BEAM<sup>1</sup> och autolog stamcellstransplantation. Sex cykler med omväxlande R-Maxi-CHOP<sup>2</sup>/ R-cytarabin ges var 3:e vecka med stamcellsskörd efter sista R-cytarabin. För patienter med minst partiell respons avslutas behandlingen med konsoliderande högdosbehandling med BEAM med autologt stamcellsstöd

##### *Recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R MCL) - förstahandsrekommendationer:*

När patienten återigen blir behandlingskrävande, dvs vid recidiverande eller refraktär (R/R) MCL, rekommenderas i första hand att patienten behandlas inom klinisk prövning om sådan finns att tillgå. Om klinisk prövning inte är möjligt rekommenderas allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) för alla yngre som tidigare genomgått högdosbehandling med autologt stamcellsstöd. Vårdprogrammet beskriver att allo-SCT ger möjlighet till långtidsremission<sup>3</sup> hos patienter med återfall av MCL, men att man vid bedömningen om allo-SCT ska ta hänsyn till biologisk ålder och samsjuklighet, samt att allo-SCT är förknippad med en betydande morbiditet och mortalitet.

För att uppnå tillräckligt stabil remission inför SCT bör patienten få så kallad induktionsbehandling. Valet av induktionsbehandling är beroende av vilken primärbehandling som givits. Patienter med återfall efter standard-högdosbehandling i första linjen kan exempelvis få rituximab+bendamustin (BR), eventuellt med tillägg av cytarabin (R-BAC).

För patienter med cytostatikarefraktär sjukdom rekommenderas behandling med Imbruvica som induktionsbehandling inför allo-SCT. Vårdprogrammet beskriver att Imbruvica inte ingår i läkemedelsförmånerna vid MCL. Att man trots det ändå rekommenderar Imbruvica inför allo-SCT för cytostatikarefraktära MCL-patienter beror på en rekommendation som utformats av Rådet för nya terapier (NT-rådet) och Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och som utkom 2017. NT-rekommendationen rör endast ca 3–6 patienter per år, baserat på NT:s egen uppskattning.

---

<sup>1</sup> BEAM: BCNU (cellgift, även känt som karmustin, som vanligen används på huden mot cutaneous lymphoma) + etoposid + cytarabin + melphalan.

<sup>2</sup> R-Maxi-CHOP: rituximab+ cyklofosamid 1200mg/m<sup>2</sup>+ doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup>+ vinkristin 2mg+ prednisolon 100 mg dag 1-5.

<sup>3</sup> Remission är en medicinsk diagnostisk term för tillstånd vid kroniska sjukdomar när symtomen delvis avtagit eller tillfälligtvis helt försvunnit.



*Övriga patienter med recidiv av MCL (som inte är aktuella för allo-SCT):*

Dessa patienter rekommenderas återupprepning av kemoterapi. Om mer än 6 månader förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab ingå i kombination med cytostatika. Liksom inför allo-SCT avgörs behandlingsvalet även här av vilken primärbehandling som givits tidigare. Vid icke-symptomgivande sjukdom kan exspektans<sup>4</sup> övervägas också vid återfall.

Rekommenderad behandling vid återfall enligt vårdprogrammet:

- Om R-CHOP givits primärt: BR, R-cytarabin eller kombinationen av dessa, R-BAC.
- Om BR givits primärt: R-CHOP eller R-cytarabin.

*Övriga patienter med cytotatikarefraktär MCL (som inte är aktuella för klinisk prövning, allo-SCT eller övrig recidivbehandling enligt ovan):*

För denna patientgrupp nämner vårdprogrammet Torisel (temsirolimus)<sup>5</sup> och bortezomib<sup>6</sup> som aktiva behandlingsalternativ, men påpekar samtidigt att erfarenheten av dessa läkemedel vid MCL är begränsad. Vårdprogrammet nämner att bortezomib kombinerat med rituximab, samt med gemcitabin, ger till synes högre responsgrad än singelbehandling.

Behandlingsriktlinjer från ESMO vid tidig relaps eller cytotatikarefraktär MCL:

I de europeiska rekommendationerna från ESMO gällande tidig relaps eller refraktär MCL, anges Imbruvica som det läkemedel som ger högst responsfrekvens och i vissa fall långa remissioner, men sjukdomen uppvisar dock en aggressiv sjukdomsbild vid tidiga återfall på Imbruvica, enligt ESMO. Vid kontraindikation mot Imbruvica, speciellt vid hög risk för blödning, nämns Revlimid (lenalidomid) i kombination med rituximab som ett alternativ som också kan ge långa responser. Torisel och bortezomib har också visats vara effektiva behandlingar enligt ESMO, men dessa ska helst ges i kombination med kemoterapi baserat på fas II/III-studier.

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

*Hela patientgruppen R/R MCL*

Företaget har ansökt om subvention avseende hela patientpopulationen som innefattas av den godkända indikationen vid R/R MCL. Företaget anser att bendamustin i kombination med rituximab (BR) samt R-CHOP utgör de mest relevanta jämförelsealternativen för denna patientpopulation.

Enligt vårdprogrammet rekommenderas i första hand allo-SCT efter tidigare genomgången högdosbehandling för alla yngre patienter som bedöms tolerera det. Företaget anger att allo-SCT är en behandling som övervägs innan det blir aktuellt att överväga behandling med Imbruvica, och då endast för ett fåtal patienter för vilka nyttan bedöms överväga riskerna. Sett till hela den godkända indikationen för R/R MCL anser därför företaget att BR eller R-CHOP, utan efterföljande allo-SCT, på gruppnivå, är de mest relevanta jämförelsealternativen till Imbruvica. Enligt företaget finns det dessutom ingen studie som studerat Imbruvica som induktionsbehandling inför allo-SCT. Företaget beskriver vidare att den rekommendation som finns i vårdprogrammet om Imbruvica som induktionsbehandling inför allo-SCT är i enlighet med den NT-rekommendation som utkom 2017, men att denna endast omfattar de patienter som har behandlingsrefraktär sjukdom.

*Subgruppen cytotatikarefraktära patienter*

Företaget har även argumenterat för en begränsad subvention för subgruppen cytotatikarefraktära patienter enligt följande definition: "patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytotatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med sådana". Andra skäl innefattar enligt företaget:

<sup>4</sup> Exspektans: ett förhållningssätt till medicinska tillstånd där tid tillåts passera innan medicinska ingrepp eller terapi används.

<sup>5</sup> Torisel (temsirolimus) är ett rekvisitionsläkemedel. Torisel har inte utvärderats av TLV.

<sup>6</sup> Bortezomib generika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser. Originalläkemedlet Velcade ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

- Patienter som har en kraftig benmärgspåverkan efter tidigare cytostatikabehandling
- Patienter som tidigare fått BR och har hjärtsvikt (dessa kan inte få R-CHOP)
- Patienter med uttalad neutropeni och/eller haft upprepade svåra infektioner under tidigare behandlingar
- Patienter med svår neuropati
- Patienter som p.g.a. uttalad komorbiditet inte bedöms tolerera R-kombinationer

Företaget har framfört att behovet av att kunna förskriva Imbruvica för denna grupp patienter är ännu högre än vid recidiverande sjukdom, då deras förutsättningar till ökad livslängd och förbättrad livskvalitet är betydligt sämre än för de patienter som svarar på och tolererar rituximab-baserad kemoterapi. Detta då företaget menar att det saknas andra effektiva behandlingar i denna situation.

*Företagets val av jämförelsealternativ för subgruppen cytostatikarefraktära patienter:*

Fram tills sent i utredningen har företaget angett bortezomib som det mest relevant som jämförelsealternativet. Anledningen är att detta läkemedel nämns i vårdprogrammet för MCL samt finns tillgängligt inom vården som rekvisitionsläkemedel. Under utredningens gång har företaget dock tillfrågat en ledande klinisk expert inom MCL som har uppskattat att det totala antalet patienter som förskrivs bortezomib vid MCL sannolikt understiger 3 patienter per år. Av den anledningen har företaget sent i utredningen angett att man anser att bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) är det mest relevanta jämförelsealternativet.

Revlimid har godkänd indikation vid MCL samt omfattas av generell subvention, men anses inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ av företaget då detta läkemedel inte nämns i det svenska vårdprogrammet. Företaget uppger att Revlimid enligt FASS inte rekommenderas till patienter med stor tumörbörda om andra terapier finns att tillgå. Detta då det i registreringsstudien påvisades en ökad risk för tidig död under de första 20 veckorna jämfört med jämförelsearmen (prövarens val av olika monoterapier), särskilt för patienter med hög tumörbörda. Företagets tillfrågade kliniska expert har uppgett att Revlimid inte ansågs ha så stor klinisk betydelse vid tidpunkten för revision av vårdprogrammet för MCL, varför det inte inkluderades. Experten har uppskattat att det totala antalet patienter som förskrivs Revlimid vid MCL är ca 5 patienter per år.

Den vanligaste situationen är att både bortezomib och Revlimid förskrivs efter progression på Imbruvica, enligt företagets tillfrågade expert.

**TLV:s diskussion**

*Hela indikationen R/R MCL*

Enligt vårdprogrammet rekommenderas i första hand allo-SCT efter tidigare genomgången högdosbehandling för alla yngre patienter som bedöms tolerera det. TLV:s bedömning, som baseras på expertuppskattningar, är dock att de flesta patienter med R/R MCL inte är aktuella för allo-SCT. För att komma ifråga för allo-SCT krävs enligt TLV:s expert en ålder <cirka 65 år, god funktionsstatus samt att sjukdomen svarar på relapsbehandlingen med komplett remission (CR) eller partiell remission (PR). Därtill måste patienten ha en väl matchad givare och hen får inte ha för mycket komorbiditet. Med alla dessa villkor uppskattar TLV:s expert det totala antalet patienter till ca 10–20 procent av samtliga patienter med R/R sjukdom. Experten påpekar samtidigt att uppskattningen är osäker då det saknas stödjande publicerade registerdata.

De vanligaste induktionsbehandlingarna för patienter med recidiv vilka är aktuella för allo-SCT är enligt både vårdprogrammet och TLV:s kliniska expert BR och R-BAC. Vid cytostatikarefraktär MCL rekommenderar vårdprogrammet induktionsbehandling med Imbruvica i enlighet med NT-rådets rekommendation. Det finns enligt TLV:s kännedom inga kliniska stu-

dier som utvärderat effekten av Imbruvica som induktionsbehandling inför allo-SCT. Kostnaden för Imbruvica som induktionsbehandling är dock högre jämfört med BR eller R-BAC enligt TLV:s bedömning<sup>7</sup>.

För de patienter med recidiverande MCL där allo-SCT inte är aktuellt rekommenderar vårdprogrammet behandling med BR, R-cytarabin, R-BAC eller R-CHOP, beroende på vilken tidigare terapi patienten erhållit. Enligt TLV:s kliniska expert är BR den vanligaste behandlingen i denna situation.

TLV:s bedömning, vilken stöds av TLV:s kliniska expert, är att av det totala antalet patienter som uppfyller indikationen för Imbruvica vid R/R MCL så har endast en minoritet primärt behandlingsrefraktär MCL. I fas-III studien RAY[3] som utvärderat Imbruvica vs Torisel vid R/R MCL var andelen patienter med refraktär sjukdom ca 30 procent. TLV:s bedömning, som också stöds av klinisk expert, är dock att andelen patienter med refraktär sjukdom kan antas vara generellt sett högre i kliniska studier jämfört med den verkliga incidensen. Det beror på att patienter med refraktär sjukdom inte har tillgång till andra effektiva behandlingsmöjligheter varför de sannolikt oftare rekryteras till kliniska prövningar. Det betyder att en majoritet av patienterna inom patientgruppen R/R MCL kan förväntas ha recidiverande MCL snarare än att de är refraktära (dvs inte längre svarar på behandling med rituximab-baserad kemoimmunterapi).

Sammanfattningsvis är TLV:s bedömning att det mest relevanta jämförelsealternativet vid R/R MCL på gruppnivå är BR. Alternativa relevanta jämförelsealternativ är de i vårdprogrammet rekommenderade rituximab-baserade cytostatikakombinationerna R-cytarabin, R-BAC samt R-CHOP. Bedömningen baseras på att majoriteten av patienter motsvarande R/R MCL kan förväntas ha recidiverande sjukdom snarare än att de är helt refraktära mot gängse behandlingsstrategier bestående av olika rituximab-baserade kemoterapier. Vidare bedöms inte allo-STC vara ett relevant jämförelsealternativ då majoriteten av patienter med R/R MCL inte förväntas uppfylla alla de villkor som krävs för att komma ifråga för allo-SCT.

#### *Subgruppen cytostatikarefraktär MCL*

TLV bedömer baserat på kommunikation med TLV:s kliniska expert att företagets definition av subgruppen "patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med sådana" är rimlig.

I det gällande vårdprogrammet för MCL nämns Torisel och bortezomib som alternativ för cytostatikarefraktära patienter som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig rekommenderad recidivbehandling. Även ESMO tar upp dessa läkemedel men nämner även Revlimid som ett alternativ. TLV:s kliniska expert har angett att det är oklart vilket av ovan nämnda läkemedel som har störst användning vid MCL men anser att bortezomib troligtvis används mest då stor erfarenhet finns av preparatet från myelomområdet. Bortezomib ges enligt experter troligtvis oftast i kombination med cytarabin och dexametason, eller med rituximab såvida patienten inte progredierat under pågående behandling med rituximab. TLV:s expert anger vidare att Torisel används väldigt lite.

TLV:s bedömning är att (den av företagets experts) uppskattade låga förskrivningen av både bortezomib och Revlimid sannolikt till stor del kan förklaras av att Imbruvica idag förskrivs i relativt hög utsträckning till cytostatikarefraktära patienter, trots avsaknad av subvention (se bilaga 2, sidan 43: TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica vid MCL). Detta då Imbruvica är associerat med den högsta responsgraden jämfört med övriga alternativ. Av de läkemedel som finns tillgängliga i denna situation (dvs bortezomib, Revlimid, Torisel samt Imbruvica) är Imbruvica dessutom det läkemedel som har mest omfattande dokumentation

---

<sup>7</sup> TLV:s expert har angett att Imbruvica som induktionsbehandling ges under ca 4-6 månader medan BR/R-BAC som induktionsbehandling ges under cirka 4 cykler. Läkemedelskostnaden är totalt sett högre för Imbruvica.

och längst uppföljning vid MCL. På frågan om vilket av läkemedlen som skulle användas mest vid cytostatikarefraktär MCL om Imbruvica inte hade funnits tillgängligt anger TLV:s expert att man troligtvis skulle välja mellan bortezomib och Revlimid, då båda är välkända preparat inom myelomområdet. Toxicitetsprofil skulle vara viktig i valet mellan dessa preparat, tex vid neuropati undviker man bortezomib och vid benmärgs- eller njursvikt undviker man Revlimid.

Indikations- och subventionsstatus för de tre nämna läkemedlen framgår av tabell 1 nedan.

Tabell 1. Indikations- och subventionsstatus för bortezomib, Revlimid samt temsirolimus

Jämförelsealternativ	Godkänd indikation vid MCL	Subvention
Bortezomib	Nej	Ja: originalläkemedlet Velcade (bortezomib) har generell subvention <sup>8</sup> . Bortezomib generika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser men omfattas inte av subvention.
Revlimid (lenalidomid)	Ja	Ja. Revlimid har generell subvention <sup>9</sup> .
Torisel (temsirolimus)	Ja	Nej. Har inte utvärderats av TLV.

### **TLV:s bedömning:**

#### *Hela indikationen R/R MCL:*

Avseende hela den utvärderade patientpopulationen R/R MCL är TLV:s bedömning att bendamustin i kombination med rituximab (BR) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Andra möjliga jämförelsealternativ är R-cytarabin, R-BAC samt R-CHOP, beroende på vilken tidigare terapi patienten erhållit. TLV:s bedömning baseras på vårdprogrammet samt på expertutlåtanden.

#### *Subgruppen cytostatikarefraktär MCL:*

Avseende subgruppen refraktära patienter är TLV:s bedömning att bortezomib är det mest relevanta jämförelsealternativet. Detta baseras på kommunikation med TLV:s kliniska expert samt på att bortezomib, till skillnad från Revlimid, nämns som ett behandlingsalternativ vid cytostatikarefraktär sjukdom i vårdprogrammet för MCL. Bortezomib bedöms vara ett kostnadseffektivt alternativ då originalläkemedlet Velcade (bortezomib) omfattas av generell subvention och bortezomib generika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser som understiger priset för Velcade. Att den faktiska användningen av bortezomib vid MCL är begränsad i Sverige kan enligt TLV:s bedömning sannolikt förklaras av att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid refraktär MCL, och därmed används i första hand, trots avsaknad av subvention. Detta framgår av TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica vid MCL baserat på data från Socialstyrelsen (se bilaga 2 sidan 43). Anledningen till att Imbruvica förskrivs vid refraktär MCL beror enligt TLV:s bedömning på att Imbruvica är associerat med den högsta responsgraden jämfört med övriga alternativ, samt då Imbruvica är det läkemedel som har mest omfattande dokumentation och längst uppföljning vid MCL. En annan fördel är att Imbruvica ges i tablettform. Om Imbruvica inte hade funnits tillgängligt hade bortezomib sannolikt använts i högre utsträckning vid cytostatikarefraktär MCL enligt TLV:s bedömning, som stöds av TLV:s kliniska expert.

Till följd av den begränsade faktiska användningen av bortezomib gör TLV dock även bedömningen att bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) får anses vara ett relevant, om än hypotetiskt, kompletterande jämförelsealternativ för Imbruvica för subgruppen cytostatikarefraktära patienter.

<sup>8</sup> Velcade har utvärderats av TLV inom multipelt myelom, dnr 768/2004.

<sup>9</sup> Revlimid har utvärderats av TLV inom multipelt myelom, dnr 410/2010.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

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

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännandet för ibrutinib vid R/R MCL bygger på 2 studier:

- En huvudsaklig enarmad fas-II studie (PCYC-1104)
- Stödjande underlag från en enarmad fas-I studie (PCYC-04753)

I februari 2016 publicerades resultaten från en fas-III studie (RAY)[3] som utvärderat effekt och säkerhet för ibrutinib jämfört med temsirolimus vid R/R MCL. Denna studie är mest relevant för den här ansökan eftersom det är den enda existerande fas-III studien för ibrutinib vid MCL (även då temsirolimus inte är relevant som jämförelsealternativ enligt TLV:s bedömning).

#### Metod

Effekt och säkerhet för ibrutinib har utvärderats i en randomiserad, multicenter, oblidad fas III-studie (RAY) som omfattar 280 patienter med R/R MCL.

Sjukdomen skulle vara recidiverande eller behandlingsrefraktär. Patienterna skulle ha erhållit minst en tidigare rituximab-innehållande behandlingsregim och funktionsstatus (ECOG) skulle vara 0 eller 1.

Viktiga exklusionskriterier innefattade bland annat tidigare behandling med mTOR-hämmare (temsirolimus) eller hämmare av Brutons tyrosinkinasa (ibrutinib) samt någon form av anti-cancerbehandling inom de senaste tre veckorna.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få ibrutinib i dosen 560 mg en gång dagligen i 21 dagar eller temsirolimus intravenöst i dosen 175 mg på dagarna 1, 8, 15 av den första cykeln och sedan 75 mg på dagarna 1, 8, 15 för varje efterföljande 21-dagarscykel. Behandlingen i båda armarna fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna inkluderades i studien mellan den 10 december 2012 och 26 november 2013. Den 30 juli 2014 gjordes ett tillägg i protokollet att patienterna i temsirolimus-armen kunde korsa över (cross-over) till att få ibrutinib vid sjukdomsprogression, bedömt av oberoende kommitté.

#### Effektmått

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från randomisering till återfall eller död, bedömt av IRC (oberoende review committee) enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (International Working Group).

Viktiga sekundära effektmått innefattade: objektiv responsfrekvens (overall response rate, ORR) som innefattar komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), total överlevnad (OS) definierat som tid från randomisering fram till död, responsens varaktighet (duration of response, DOR), tid till nästa behandling och säkerhet.

## Resultat

### Uppföljningstid och behandlingslängd

Uppföljningstiden vid den primära analysen (maj 2017) var i median 20 månader. Resultat från en senare uppföljning av studien har publicerats[4]. Mediantiden för uppföljning var då 38,7 månader och median behandlingslängd med ibrutinib var 14,4 månader.

### Bakgrundskaraktäristika

Bakgrundskaraktäristika för studiepopulationen framgår av tabell 2.

Tabell 2. Sjukdomskaraktäristiska hos populationen i RAY-studien.

	Ibrutinib (n=139)	Temsirolimus (n=141)	Total (n=280)
<b>Age</b>			
Median (IQR), years	67 (11)	68 (13)	68 (13)
≥65 years	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)
<b>Sex</b>			
Male	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)
<b>Race</b>			
White	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)
Asian	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)
Other, unknown	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)
<b>ECOG performance status</b>			
0	67 (48%)	67 (48%)	134 (48%)
1	71 (51%)	72 (51%)	143 (51%)
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>Time from initial diagnosis to randomisation (months)</b>			
Mean (SD)	49.98 (42.71)	51.17 (33.60)	50.58 (38.33)
Median (IQR)	38.90 (49.02)	46.23 (43.86)	42.56 (45.77)
<36 months	68 (49%)	58 (41%)	126 (45%)
≥36 months	71 (51%)	83 (59%)	154 (55%)
<b>Time from end of last previous therapy to randomisation (months)</b>			
Mean (SD)	15.43 (18.62)	16.34 (20.21)	15.88 (19.41)
Median (IQR)	8.25 (19.78)	7.03 (21.55)	7.23 (20.25)
<b>Stage of MCL at study entry</b>			
I	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
II	7 (5%)	5 (4%)	12 (4%)
III	17 (12%)	14 (10%)	31 (11%)
IV	112 (81%)	120 (85%)	232 (83%)
<b>Type of histology</b>			
Blastoid	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)
Non-blastoid	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)
<b>sMIPI</b>			
Low risk (1-3)	44 (32%)	42 (30%)	86 (31%)
Intermediate risk (4-5)	65 (47%)	69 (49%)	134 (48%)
High risk (6-11)	30 (22%)	30 (21%)	60 (21%)
<b>Previous lines of therapy</b>			
Mean (SD)	2.1 (1.4)	2.2 (1.3)	2.2 (1.3)
Median (range)	2.0 (1-9)	2.0 (1-9)	2.0 (1-9)
1-2	95 (68%)	93 (66%)	188 (67%)
3-5	41 (29%)	45 (32%)	86 (31%)
>5	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)
<b>Type of treatment indication</b>			
Relapsed disease*	103 (74%)	94 (67%)	197 (70%)
Refractory disease†	36 (26%)	47 (33%)	83 (30%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. MCL=mantle-cell lymphoma. sMIPI=simplified mantle-cell lymphoma international prognostic index. \*Relapsed disease was defined as relapse or disease progression after achieving at least a partial response to the last regimen before study entry. †Refractory disease was defined as failure to achieve at least a partial response to the last regimen before study entry.

**Table 1: Baseline demographics and disease characteristics of the intention-to-treat population**

### Effektresultat

Effektresultat från den primära analysen av RAY-studien (20 månader i median) visas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Resultat från studien RAY

Effektmått	Ibrutinib (n=139)	Temsirolimus (n=141)
PFS i median* (95% KI, månader)	14,6 (10,4 NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 (95% KI: 0,32–0,58)	
ORR (%)	72	40
CR (%)	19	1
p-värde	p < 0,0001	

\* Utvärderad av IRC. NE = kan inte uppskattas; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (overall response rate); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival)

### PFS

Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 38,7 månader) var prövarbedömd median PFS 15,6 månader för ibrutinib-armen jämfört med 6,2 månader för temsirolimus-armen (HR: 0,45 (95% KI: 0,35–0,60)).

### OS

Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 38,7 månader) var mediantiden för OS 30,3 månader i ibrutinib-armen jämfört med 23,5 månader i temsirolimus-armen (HR: 0,74 (95% KI: 0,54–0,1,02); P = 0,0621).

### ORR och DOR

Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 38,7 månader) var ORR för ibrutinib 77 procent (varav patienter med CR: 23 procent) jämfört med 47 procent för temsirolimus (CR: 3 procent), odds ratio 4,27 (95% KI: 2,47–7,39); P < 0,0001.

Median DOR var 23,1 månader för ibrutinib (95% KI: 16,2–28,1) vs 6,3 månader för temsirolimus (95% KI: 4,7–8,6).

### Efterföljande behandling

Vid den senaste analysen hade 63/139 (45 %) av patienterna i ibrutinib-armen behandlats med efterföljande läkemedel. Cirka hälften av dessa (29/63, 46%) fick rituximab-baserad efterföljande terapi (ORR: 41 procent varav CR: 24 procent), varav 15 av de 29 patienterna fick kombinationen BR (ORR: 53 procent varav CR: 40 procent)[4].

### Biverkningar

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 1 200 patienter behandlade med ibrutinib i tre kliniska fas 2-studier och sex randomiserade fas 3-studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion. Patienter behandlade för MCL i kliniska studier fick 560 mg ibrutinib en gång dagligen och patienter behandlade för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller waldenströms makroglobulinemi (WM) i kliniska studier fick 420 mg ibrutinib en gång dagligen. Alla patienter i kliniska studier fick ibrutinib fram till sjukdomsprogression eller tills det inte längre tolererades.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20$  procent) var diarré, utslag, blödning (t.ex. blåmärken), neutropeni, muskuloskeletal smärta, illamående och trombocytopeni. De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 ( $\geq 5$  procent) var neutropeni, pneumoni och trombocytopeni.

## 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

### Hela indikationen R/R MCL

Indirekt jämförelse mellan ibrutinib och kemoimmunterapi.

## Metod

Företaget har inkommit med en subventionsansökan för hela den godkända indikationen R/R MCL och har för denna patientpopulation valt att analysera den relativa effekten av ibrutinib jämfört med kemoimmunterapi med hjälp av en indirekt jämförelse då det saknas direkt jämförande studier.

För att identifiera relevanta studier för jämförelsealternativen (BR och R-CHOP enligt företaget) vid R/R MCL har företaget genomfört en systematisk litteratursökning. Endast två randomiserade kontrollerade studier identifierades i litteratursökningen; SPRINT, en fas-II studie (Trneny et al 2016) som utvärderat lenalidomid jämfört med provarens val av monoterapi-behandling med rituximab, gemcitabin, fludarabin, klorambucil eller cytarabin, samt OPTIMAL[5], en fas III-studie som utvärderat temsirolimus jämfört med provarens val av monoterapi-behandling med kemoterapi (främst gemcitabin, 42 procent, samt fludarabin, 23 procent).

Av de två identifierade fas-III studierna bedömde företaget att studien OPTIMAL lämpade sig bäst för en jämförelse mot RAY-studien, eftersom tillförlitliga Kaplan-Meier data för OS och PFS fanns att tillgå i denna studie samt eftersom de två studierna har en gemensam komparator i form av temsirolimus, vilket möjliggör en Bucheranalys. Företaget anser att jämförelsearmen till temsirolimus i OPTIMAL-studien (bestående av provarens val av monoterapi-behandling med främst gemcitabin eller fludarabin) kan användas som proxy för behandling med BR eller R-CHOP. Företaget motiverar detta med att det inte är säkert att kombinationsbehandlingar med kemoimmunterapi kan förväntas ge en större effekt vid R/R MCL jämfört med singelbehandling med kemoterapi.

Företaget skattar således den relativa effekten mellan ibrutinib och BR/R-CHOP med hjälp av en Bucheranalys baserat på de två ingående fas III-studierna studierna RAY samt OPTIMAL-studien. Data från den primära analysen från RAY-studien användes i analysen (uppföljningstid 20 månader) då endast 20-månaders uppföljningsdata fanns att tillgå från OPTIMAL-studien (uppskattat av företaget då denna uppgift inte finns publicerad).

OPTIMAL-studien är en kontrollerad öppen multicenter fas III-studie med 162 patienter med R/R MCL. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att erhålla temsirolimus i dosen 175 mg/vecka i 3 veckor följt av antingen 75 mg eller 25 mg per vecka, eller provarens val av monoterapi-behandling med kemoterapi. Primärt effektmått var PFS bedömt av oberoende kommitté.

Inklusionskriterier innefattade att patienterna skulle ha erhållit 2–7 tidigare behandlingar. Alla tänkbara alternativ med kombinationsbehandlingar skulle vara uttömda för att patienterna skulle kunna inkluderas i studien. Tidigare behandling skulle ha innefattat minst en alkylterande terapi, minst en antracyclin, rituximab, samt kunde innefatta stamcellstransplantation.

Bakgrundskaraktäristika i OPTIMAL-studien framgår av tabell 4 nedan.



Tabell 4. Bakgrundskaraktistika i OPTIMAL-studien.

Table 2. Baseline Patient Characteristics								
Characteristic	Temsirolimus 175/75-mg (n = 54)		Temsirolimus 175/25-mg (n = 54)		Investigator's Choice (n = 54)		Total (N = 162)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years								
Median	68		68.5		64.5		67	
Range	44-87		43-85		39-88		39-88	
Male sex	46	85	40	74	46	85	132	81
Karnofsky performance score								
60 or 70	10	19	8	15	6	11	24	15
≥ 80	44	81	45	83	48	89	137	85
Missing	0		1		0		1	
Primary diagnosis								
MCL	46	85	45	83	45	83	136	84
NHL	0		3	6	1	2	4	3
Unconfirmed MCL*	8	15	6	11	8	15	22	14
Bone marrow involvement	24	44	29	54	21	39	74	46
Time from first diagnosis to randomization, months								
Mean	49.6		47.7		48.3		48.5	
Range	10-151		5-216		5-159		5-216	
Stage of disease at baseline								
II	0		2	4	3	6	5	3
III, IV	54	100	52	96	51	94	157	97
Histology grade								
Blastoid	0		9	17	4	7	13	8
Typical	46	85	35	65	40	74	121	75
Unknown*	8	15	10	19	10	19	28	17
Prior hematopoietic stem cell transplantation	17	32	15	28	20	37	52	32
No. of prior regimens								
2-3	28	52	32	59	21	39	81	50
4-7	26	48	22	41	33	61	81	50
No. of prior immunotherapy regimens								
1-2	34	63	42	78	36	67	112	69
3-6	19	35	9	17	15	28	43	27
Therapy type not reported	1	2	3	6	3	6	7	4
Prior bortezomib therapy	10	19	10	19	17	31	37	23

Abbreviations: MCL, mantle cell lymphoma; NHL, non-Hodgkin's Lymphoma.  
\*Mantle cell lymphoma was diagnosed based on histology, immunophenotype, and cyclin D1 analysis at the local sites, but samples were insufficient or of poor quality for independent assessment.

Företaget anser att patientpopulationen i OPTIMAL-studien är jämförbar med patienterna i RAY-studien.

## Resultat

Resultaten från Bucheranalysen visar enligt företaget att ibrutinib har en klar effektfördel jämfört med provarens val av kemoterapi som monoterapibehandling vid R/R MCL (och därmed även jämfört med BR eller R-CHOP):

- ORR (OR: 60,26 (95% CI: 7,07-513,40))
- PFS HR: 0,19 (95% KI: 0,10-0,36)
- OS: HR: 0,59 (95% KI: 0,32-1,09)

Vid den systematiska litteratursökningen identifierades även tre enarmade studier vilka utvärderat effekten av BR vid R/R MCL: Czuczman et al 2015[6], Robinson et al 2008[7] samt Rummel et al 2005[8]. Företaget menar dock att ingen av dessa studier lämpade sig för att kunna utföra en indirekt jämförelse mot RAY-studien då de saknar publicerade Kaplan-Meier-data. Företaget har inte redogjort för resultaten i de identifierade studierna i denna subventionsansökan.

För att få en överblick över den dokumenterade effekten av BR (TLV:s huvudsakliga jämförelsealternativ) vid R/R MCL jämfört med ibrutinib har TLV sammanställt resultaten i ovan nämnda identifierade studier för BR, se tabell 5 nedan. Även en identifierad studie för R-BAC

vid R/R MCL[9] har inkluderats i sammanställningen eftersom R-BAC utgör ett alternativt möjligt jämförelsealternativ.

Tabell 5. Sammanställd effektdata från publicerade studier med BR och R-BAC vid R/R MCL jämfört med data från RAY-studien.

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Behandling	Utfall
MCL3001 (RAY)	Randomiserad öppen multicenter fas III	139 patienter med R/R MCL i ibrutinib-armen (varav 11,8 % blastoid MCL). Medianålder 67 år. 81% stadium IV, 2 tidigare terapier i median (1–9), 74% hade relapserad och 26% hade refraktär MCL, MIPI-status <sup>10</sup> : 32% low, 47% interm, 21% high.	ibrutinib	Median uppföljningstid 20 månader. ORR: <b>72%</b> (CR: <b>19%</b> ) Median PFS: <b>14,6 månader</b> (10,4-NE) PFS efter 1 år: ca 55% OS efter 2 år: ca 52% Median DOR: <b>14,4 månader</b>
Czuczman <i>et al</i> 2015	Öppen enarmad multicenter fas II	45 patienter med R/R icke-blastoid MCL. Medianålder 70 år, 82% stadium IV, patienterna fick 2 tidigare terapier i median (1–4) och 100% hade fått tidigare rituximab, 47% hade relapserad och 5% hade refraktär MCL, MIPI-status: 53% low, 27% interm, 20% high.	BR: bendamustin 90 mg/m2 plus rituximab 375 mg/m2	Median uppföljningstid 19,2 månader. ORR: <b>82%</b> (CR: <b>40%</b> ) PFS efter 1 år: 67% OS efter 3 år: 55% Median DOR: <b>19,2 månader</b>
Robinson <i>et al</i> 2008	Öppen enarmad multicenter fas II	67 patienter med relapserad indolent B-cellslymfom eller MCL (n=12, 18%). Totalt tre tidigare terapier var tillåtet för inklusion. Inga bakgrundsdata finns tillgängliga för MCL-patienterna.	BR: bendamustin 90 mg/m2 plus rituximab 375 mg/m2	Median uppföljningstid 20 månader. Resultat för MCL: ORR: <b>92%</b> (CR: <b>42%</b> ) Median PFS: <b>19 månader</b> (12–24) Median DOR: <b>21 månader</b> (18–24)
Rummel <i>et al</i> 2005	Öppen enarmad multicenter fas II	63 patienter med R/R MCL (n=16, 25%, varav 7 refraktära), follicular, lymphoplasmacytoid, marginalzone lymphoma. Patienterna skulle ha erhållit minst 1 men max 3 tidigare terapier. Bakgrundsdata R/R MCL: medianålder 66 år (49–81), 69% stadium IV.	BR: bendamustin 90 mg/m2 plus rituximab 375 mg/m2	Median uppföljningstid 20 månader.  Resultat för MCL: ORR: <b>75%</b> (95% CI, 48% to 93%) varav CR: <b>50%</b> . Median PFS: <b>18 månader</b>

<sup>10</sup> MIPI: Mantle cell lymphoma interbational prognostic index: categorizes patients into 3 risk groups: low, intermediate, or high. Based on: age (years), LDH (U/L), white blood cell count (x10<sup>9</sup>/L), and EGOG performance status.

Visco <i>et al</i> /2013	Öppen enarmad multicenter fas II	40 patienter med MCL varav 20 med R/R MCL (varav 36% refraktära). Bakgrundsdata R/R MCL: Medianålder 70 år, patienterna hade erhållit 1 tidigare behandlingslinje med kemoimmunterapi innehållandes rituximab, bulky mass 55 %, 30% blastoid MCL, MIPI: 40% intermed/low, 60% intermed/high.	R-BAC: rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ), bendamustin (70 mg/m <sup>2</sup> ), cytarabine (MTD)	Median uppföljningstid 26 månader. Resultat för R/R MCL: ORR: 80% (CR: 70%) PFS vid 2 år: 70% DOR rate vid 2 år: 87%
--------------------------	----------------------------------	--	--	---

NE = kan inte uppskattas; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (overall response rate); CR = komplett respons (complete response); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival).

I samtliga tre studier med BR, liksom i studien för R-BAC, konkluderar artikelförfattarna att BR respektive R-BAC är en effektiv behandling vid R/R MCL.

### TLV:s diskussion

TLV:s bedömning är att den av företaget skattade relativa effekten av ibrutinib jämfört med BR samt övriga alternativa kemoimmunterapi är överskattad. Detta beror på följande:

- I OPTIMAL-studien, som ingår i företags Bucheranalys, har patienterna i jämförelsearmen till temsirolimus behandlats med främst gemcitabin eller fludarabin i monoterapi (enligt provarens val). TLV:s bedömning är att det inte är korrekt att likt företaget gjort använda denna studiearm som proxy för behandling med kemoimmunterapi. Detta eftersom den förväntade effekten av monoterapibehandling med kemoterapi sannolikt är underlägsen den förväntade effekten av kombinationsbehandling med kemoimmunterapi i form av BR (eller andra möjliga alternativ). TLV:s bedömning stöds av TLV:s kliniska expert.
- En Bucheranalys förutsätter att patientpopulationerna i de två ingående studierna är relativt jämförbara[10]. TLV:s bedömning är dock att patienterna i OPTIMAL-studien sannolikt är generellt sett sjukare jämfört med i RAY-studien. Detta då deras sjukdom progredierat på totalt sett fler tidigare behandlingar (61 procent: 4–7 tidigare behandlingar, jämfört med 68 procent 1–2 tidigare behandlingar i RAY-studien), samt då en andel (37 procent) har genomgått tidigare stamcellstransplantation, vilket inte var tillåtet enligt de mer strikta inklusionskriterierna i RAY-studien. TLV:s bedömning stöds av TLV:s kliniska expert.
- TLV:s sammanställning över identifierade publicerade effektdata för BR samt R-BAC vid R/R MCL visar genomgående höga responsfrekvenser inklusive en hög andel patienter med komplett respons. Även resultat för PFS och median DOR visar på jämförbar eller bättre effekt av dessa behandlingar jämfört med ibrutinib. Det är dock viktigt att poängtera att naiva jämförelser mellan studier är förknippade med en mycket hög osäkerhet; MCL är en heterogen sjukdom, och även små skillnader mellan studierna gällande ingående patientpopulationer kan få väldigt stora konsekvenser för resultaten.

Sammanfattningsvis är TLV:s bedömning att det i dagsläget inte finns tillräckligt stöd för att det skulle finnas en effektfördel för behandling med ibrutinib jämfört med kemoimmunterapi. TLV:s kliniska expert stödjer bedömningen att det är oklart om ibrutinib har en effektfördel över BR (eller övriga möjliga alternativ av kemoimmunterapi). Experten påpekar samtidigt

att ibrutinib har en mildare biverkningsprofil jämfört med BR och än mer jämfört med R-CHOP. För sköra patienter med R/R MCL, speciellt de som haft svåra och upprepade infektioner under primärbehandlingen, kan det i den kliniska vardagen ibland därför finnas skäl att välja ibrutinib.

### **Subgruppen cytotostatikarefraktär MCL**

*Indirekt jämförelse mellan Imbruvica och bortezomib.*

#### **Metod**

Företaget har utöver subventionsansökan för hela den godkända indikationen även argumenterat för begränsad subvention för supgruppen cytotostatikarefraktära patienter. Ursprungligen ansåg företaget att bortezomib var det mest relevanta jämförelsealternativet och inkom därför med en indirekt jämförelse mot bortezomib. Den statistiska metoden Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) har använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika mellan RAY-studien (20 månaders uppföljningsdata) och den enarmade studien PINNACLE (Goy et. al., 2009), som utvärderat bortezomib vid R/R MCL. Studiepopulationen i PINNACLE-studien var generellt sett något friskare och hade fått färre tidigare behandlingar. Följande prognostiska bakgrundsfaktorer har justerats i RAY-studien utifrån PINNACLE-studien: andel refraktära vs recidiverande patienter, antal tidigare linjers behandling, ECOG, ålder samt laktatdehydrogenas (LDH)-nivå.

Analysen baseras på ett antagande om att den relativa effekten för hela gruppen R/R MCL är generaliserbar till den cytotostatikarefraktära/intoleranta delpopulationen. Det beror enligt företaget på att en justering av ingående parametrar för att specifikt jämföra den refraktära populationen sannolikt skulle utarma jämförelsen alltför mycket för att det skulle kunna gå att dra några slutsatser pga. alltför små studiepopulationer. Median PFS är kortare för gruppen refraktära jämfört med recidiverande patienter både efter behandling med bortezomib (4,1 månader jämfört med 6,5 månader) och ibrutinib (12,5 månader vs 16,6 månader). Mot bakgrund av detta, samt mot den begränsade data som finns har företaget bedömt att antagandet bör betraktas som rimligt.

#### **Resultat**

##### *PFS*

MAIC-analysen resulterar i en HR för PFS på 0,40 (95% KI: 0,29–0,56).

##### *OS*

MAIC-analysen resulterar i en HR för OS på 0,86 (95% KI: 0,59–1,26). Företaget tillämpar dock inte resultatet av MAIC-analysen avseende OS i sin hälsoekonomiska analys utan tillämpar där en naiv (icke-matchad) indirekt jämförelse, se sidan 21. Detta eftersom tillämning av proportionella hasarder (förenad med MAIC-analys) leder till en utplanande kurva för bortezomib-armen som enligt företaget inte är kliniskt rättfärdigad.

#### **TLV:s diskussion**

Naiva indirekta jämförelser av okontrollerade studier, även matchade sådana, är alltid behäftade med höga osäkerheter. Baserat på de genomgående bättre resultaten för ibrutinib i RAY-studien jämfört med resultat för bortezomib i studien PINNACLE (där ORR bedömt av prövaren var 40 procent (varav CR: 8 procent), median DOR bedömt av prövaren var 8,2 månader och time to progression, TTP var 6,2 månader) bedömer dock TLV att ibrutinib förefaller vara ett effektivare läkemedel vid MCL än bortezomib. Resultaten som ges av företagets matchade (MAIC) analys stödjer denna bedömning.

### **Subgruppen cytotostatikarefraktär MCL**

*Indirekt jämförelse mellan ibrutinib och BSC.*

## Metod

Då TLV har gjort bedömningen att bästa understödjande behandling (BSC) utgör ett relevant, om än hypotetiskt, kompletterande jämförelsealternativ till Imbruvica vid refraktär MCL, har TLV bett företaget komma in med en sådan analys. Företaget valde först att inte komma in med underlag för denna jämförelse med hänvisning till att det saknas studier för jämförelsearmen samt att det inte är rimligt att patienter inte skulle behandlas med aktiv behandling vid cytostatikarefraktär sjukdom. Sent under utredningen har företaget ändrat inställning då det framkommit utifrån svar från företagets tillfrågade kliniska expert att bortezomib har en ytterst begränsad användning vid MCL i Sverige. Företaget har därefter efterforskat och hittat en metod för att generera en proxyarm för BSC. Metoden går ut på att man antar att BSC motsvarar de patienter i den kliniska studien RAY som inte svarar på behandling (ej uppnådd ORR), så kallade non-responders (NR)<sup>11</sup>. I RAY-studien såg data för ORR ut enligt följande:

- Ibrutinib: 139 patienter varav 77 procent ORR; dvs 32 NR- patienter
- Temsirolimus: 141 patienter varav 47 procent ORR; dvs 75 NR- patienter

Antagandet är enligt företaget att den aktiva behandlingen varken hjälper eller stjälper patientens hälsotillstånd och således motsvarar en patient som inte erhållit någon behandling överhuvudtaget. Baserat på denna metod har företaget jämfört PFS och OS för ibrutinib-armen i RAY-studien (R/R MCL, n=139) med NR-patienter i RAY-studien (poolad data från både temsirolimus-armen, n=75, och ibrutinib-armen, n=32), se figur 3 och 4 nedan. Precis som i den indirekta analysen mot bortezomib, använder företaget även här hela patientpopulationen R/R MCL från studien då selektion av endast den refraktära populationen sannolikt skulle utarma data alltför mycket enligt företaget.

## Resultat

*Figur 3. PFS för poolad patientgrupp (proxy för BSC) bestående av NR-patienter i temsirolimus-armen och ibrutinib-armen i RAY-studien.*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

<sup>11</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446681/>

Figur 4. OS för poolad patientgrupp (proxy för BSC) bestående av NR-patienter i temsirolimus-armen och ibrutinib-armen i RAY-studien.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § of-fentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företaget anser att antagandet endast är giltigt i RAY-studien upp till 6 månader för PFS (då 80 procent progredierat och PFS-kurvan ändrar form) och upp till 12 månader för OS (då 90 procent progredierat och OS kurvan ändrar form). Efter denna tid är det två viktiga saker som gör det olämpligt att använda denna data som en proxy för BSC överlevnad enligt företaget:

1. Gruppen NR är alla patienter som inte uppnått behandlingssvar, dvs overall response rate (ORR). I NR-gruppen ingår dock även patienter med stable disease (SD), dvs patienter som varken förbättrar eller försämrar sin sjukdom. Aktiv behandling kan ha medfört att en andel patienter inte förvärrat sin sjukdom i samma utsträckning som om de inte hade fått någon aktiv behandling överhuvudtaget (dvs BSC).
2. I RAY-studien kunde patienter få fler aktiva behandlingar efter sjukdomsprogression. Detta ger patienter ytterligare en chans till behandlingssvar, vilket skulle kunna leda till förbättrad överlevnad, jämfört med om patienten inte hade fått någon ytterligare behandling, enligt företaget. BSC-patienter i klinisk praxis skulle inte erhålla någon mer aktiv behandling överhuvudtaget. Vilken efterföljande behandling som getts i respektive arm för NR-patienter framgår i bilaga 3 på sidan 44.

### **TLV:s diskussion**

Metoden som företaget använt för att generera en proxyarm för BSC går ut på att patienter som inte svarat på den aktiva behandlingen (med antingen ibrutinib eller temsirolimus) i RAY-studien antas motsvara "ingen" behandling" då patienternas sjukdom inte svarat på behandlingen i form av uppnådd ORR. Dessa patienter jämförs sedan mot hela gruppen, dvs både de som svarat och de som inte svarat på behandling med ibrutinib (ibrutinib-armen i RAY-studien). Med denna metod utvärderas således inte skillnader mellan armarna som beror på olika behandlingar (ibrutinib vs annan behandling som proxy för BSC) i två någorlunda jämförbara patientpopulationer, utan skillnaderna mellan armarna beror till största del på att patienterna i de olika armarna har inneboende skillnader i sin sjukdom som gör att prognosen skiljer sig åt. I både Imbruvica-armen och NR-armen har patienterna fått aktiv behandling, men patienter

terna i NR-armen har sannolikt en ingående mer aggressiv form av sjukdomen (mer "multidrug resistent") jämfört med patienter som svarat på behandling, vilket är själva grunden till att de inte svarat på aktiv behandling med vare sig ibrutinib eller temsirolimus. Exempelvis hade 18,7 procent av patienterna i NR-gruppen den aggressiva formen blastoid MCL jämfört med 7,5 procent i responders-gruppen (se patientkaraktistika i de båda grupperna i bilaga 4 på sidan 44). Bakrundkaraktistika för ibrutinib-armen (n= 139) framgår av tabell 2 på sidan 8.

En stor osäkerhet med metoden, som följer av resonemanget ovan, är enligt TLV:s bedömning att det inte går att utesluta att patienterna i NR-gruppen (företagets proxyarm för BSC) eventuellt progredierar och dör snabbare i sin sjukdom (till följd av att de har en mer svårbehandlad form av sjukdomen och därför inte svarar på aktiv behandling) jämfört med vad som hade kunnat förväntas för gruppen som helhet (dvs en jämförbar patientpopulation som i Imbruvica-armen) utan aktiv behandling.

KM-data för NR-gruppen visar en utplanande kurva för både PFS och OS. TLV håller med företaget om att utplaningen potentiellt skulle kunna bero på att patienter som behandlats med ibrutinib eller temsirolimus kan ha uppnått stable disease (SD) till följd av behandlingen. TLV håller även med företaget om att den efterföljande behandling som getts i NR-gruppen vid progression på ibrutinib (19 av 32 patienter, 59,4 procent) och temsirolimus (42 av 75 patienter, 56 procent) teoretiskt kan ha haft en påverkan på PFS och OS i RAY-studien. TLV håller dock inte med företaget om att det av ovan nämnda anledningar inte skulle vara rimligt att ta hänsyn till den utplanande delen av KM-kurvorna, eftersom företaget då enbart tar hänsyn till den icke-konservativa delen av jämförelsen (dvs den brantaste kurvan). TLV noterar att företagets resonemang om att inte ta hänsyn till hela KM-data inte har tillämpats i den publikation företaget hänvisar till som stöd för sin metod.

#### **TLV:s bedömning:**

##### *Hela indikationen R/R MCL:*

Avseende hela den utvärderade indikationen R/R MCL är TLV:s bedömning att det baserat på befintligt underlag inte går att avgöra om Imbruvica har en effektfördel eller ej jämfört med BR (och övriga relevanta alternativ av kemoimmunterapi) vid R/R MCL.

Den av företaget skattade relativa effekten av Imbruvica jämfört med BR/R-CHOP som baseras på resultat från företagets Bucheralanays, bedöms vara överskattad av TLV. Det beror på att patienterna i den jämförelsearm som företaget anser motsvarar proxy för BR eller R-CHOP i analysen, sannolikt är både sjukare och får en mindre effektiv behandling (monoterapi-behandling med främst gemcitabin eller fludarabin) än vad som kan förväntas av behandling med kombinationsbehandling med kemoimmunterapi. Hur överskattad den relativa effekten är i företagets analys går dock inte att bedöma, enligt TLV. TLV:s sammanställning av relevanta studier som möjliggör en naiv jämförelse av effektdata för Imbruvica, BR samt R-BAC ger inte stöd för att det finns en effektfördel för Imbruvica jämfört med kemoimmunterapi vid R/R MCL.

##### *Subgruppen cytostatikarefraktär MCL:*

Avseende subgruppen cytostatikarefraktära patienter är TLV:s bedömning, som baseras på den dokumenterade effekten av respektive läkemedel, att Imbruvica förefaller vara en mer effektiv behandling än bortezomib. Resultaten avseende OS och PFS som ges av företagets MAIC-analys bedöms vara rimliga men är samtidigt förknippade med en mycket hög osäkerhet till följd av att naiva indirekta jämförelser, även matchade, som sådana är mycket osäkra.

Då det saknas studier för BSC vid MCL är det svårt att uppskatta den relativa effekten av Imbruvica jämfört med ingen aktiv behandling. TLV:s bedömning är att metoden som företaget tillämpat för att generera en proxy-arm för BSC är förknippad med en inneboende skevhet.

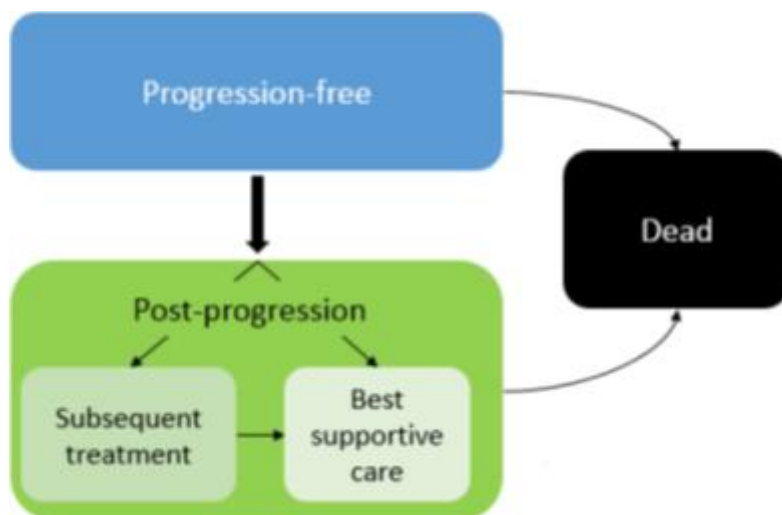
Enligt TLV:s bedömning är metoden för osäker för att användas som underlag för en jämförelse mot BSC.



### 3 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Imbruvica har företaget inkommit med flera hälsoekonomiska analyser baserade på en partitioned survival modell.

Data och patientkaraktäristika i modellen är främst hämtad från den kliniska studien RAY (för en beskrivning av studien se sidan 7). Vid behandlingsstart var patienternas genomsnittsalder 68 år och genomsnittsvikten uppgick till 70,4 kg. Modellens tidshorisont är 30 år vilket i praktiken motsvarar en livstidsmodellering. Andel patienter per cykel (fyra veckor) som befinner sig i respektive tillstånd är baserad på modellerad progressionsfri överlevnad (PFS) och modellerad total överlevnad (OS). Modellen är indelad i tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur nedan. Utifrån hur modellen är utformad erhåller patienter som har progredierat antingen så kallad efterföljande behandling eller bästa tillgängliga understödande vård (BSC). Patienter som är något friskare vid progression erhåller efterföljande behandling medan de något mer sjuka patienterna istället får BSC. Vid hälsomässig försämring övergår patienter som till en början erhåller efterföljande behandling till BSC. Inom ramen för RAY-studien har det inte fångats upp hur länge en patient står på efterföljande behandling innan patienten övergår till BSC. Med anledningen av detta har företaget använt PFS i jämförelsearmen från studien OPTIMAL (prövarens val av kemoterapi i monoterapi) som en proxy för progression inom det progredierade sjukdomstillståndet.



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är lämpligt uppbyggd och fångar relevanta kostnader och effekter som behandling med Imbruvica medför.

#### Hela indikationen R/R MCL

För hela indikationen har företaget kommit in med tre separata analyser som samtliga utgör företagets grundscenario. Det som skiljer analyserna åt är tillämpat jämförelsealternativ:

- bendamustin + rituximab (BR)
- rituximab + cyclofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison (R-CHOP)
- Torisel (temsirolimus)

Enligt företagets modellering är den relativa effekten mellan Imbruvica och BR respektive Imbruvica och R-CHOP identisk. Anledningen till detta är att den relativa effekten är baserad på företagets Bucheranalys vilken i sin tur är baserad på de två kliniska studierna RAY och OPTIMAL. I OPTIMAL studeras varken BR eller R-CHOP, däremot studeras prövarens val av kemoterapi i monoterapi (vilket främst bestod av gemcitabin eller fludarabine). Företaget har

använt kliniska data för denna behandling som en proxy för både BR och R-CHOP. För mer information kring företagets Bucheranalys, hur den har genomförts och hur TLV värderar den, se sidan 10: indirekt jämförelse mellan ibrutinib och kemoimmunterapi. Den relativa effekten mellan Imbruvica och Torisel är till skillnad från jämförelserna med BR/R-CHOP baserad på en direkt jämförande studie, RAY.

Efter progression är det endast en andel som erhåller efterföljande behandling i de båda armarna. Storleken på denna andel är baserad på RAY-studien i vilken 83,1 procent av patienterna i Imbruvica-armen fick efterföljande behandling medan motsvarande andel i Torisel-armen uppgick till 92,4 procent. Då varken BR eller R-CHOP studerades i RAY-studien har företaget antagit att andelen som erhåller efterföljande behandling i BR- och R-CHOP-armen korresponderar med andelen som erhåller efterföljande behandling i Torisel-armen, det vill säga 92,4 procent.

**TLV:s bedömning:** TLV har gjort bedömningen att BR är det mest relevanta jämförelsealternativet vid R/R MCL, se sidan 6, varför Imbruvica jämförs med BR i TLV:s grundscenario. Då Torisel inte bedöms vara ett relevant behandlingsalternativ i en svensk kontext för patienter med MCL presenteras inte företagets analys mot Torisel mer än vad som gjorts hittills.

Avseende hur stor andel patienter som erhåller efterföljande behandling är TLV:s bedömning att det är tämligen osäkert om det är rimligt att tillämpa andelen från Torisel-armen i RAY-studien på patienter som behandlas med antingen BR eller R-CHOP. I avsaknad av annan data justerar emellertid TLV inte detta i TLV:s grundscenario.

#### **Subgruppen cytotostatikarefraktär MCL**

För subgruppen patienter med cytotostatikarefraktär sjukdom tillämpar företaget två olika jämförelsealternativ, BSC och Torisel.

Jämförelsen med BSC utgör företagets grundscenario och bygger på premisen att det saknas ett aktivt behandlingsalternativ till Imbruvica vid cytotostatikarefraktär MCL. Jämförelsen bygger på en metod som ut på att patienter som inte svarat på aktiv behandling i RAY-studien används som proxy för BSC (se sidan 16: indirekt jämförelse mellan ibrutinib och BSC). I denna analys erhåller patienterna ingen aktiv efterföljande behandling. I stället erhåller samtliga patienter BSC, det vill säga efter progression övergår samtliga patienter i Imbruvica-armen till BSC och samtliga patienter i BSC-armen fortsätter med BSC.

Jämförelsen med Torisel är enligt företaget en tilläggsanalys och det primära skälet till att den ses som relevant är att Torisel utgjorde jämförelsealternativet i RAY-studien, den studie som företagets hälsoekonomiska analys i huvudsak är baserad på. I denna analys erhåller 83,1 procent av patienterna i Imbruvica-armen efterföljande behandling. Motsvarande andel i Torisel-armen uppgår till 92,4 procent.

Företaget anser inte längre att bortezomib utgör ett relevant jämförelsealternativ vid refraktär MCL (se sidan 4: företagets val av jämförelsealternativ vid refraktär MCL), men inkom ursprungligen med ett underlag där Imbruvica jämförs med bortezomib (se sidan 14: indirekt jämförelse mellan Imbruvica och bortezomib).

#### **TLV:s bedömning:**

TLV har gjort bedömningen att bortezomib är det mest relevanta jämförelsealternativet vid cytotostatikarefraktär MCL, se sidan 6, varför Imbruvica jämförs med bortezomib i TLV:s grundscenario. BSC bedöms emellertid också som ett relevant jämförelsealternativ och en analys med BSC som jämförelsealternativ presenteras som en tilläggsanalys. Då Torisel inte bedöms vara ett relevant behandlingsalternativ i en svensk kontext för patienter med cytotostatikarefraktär mantelcellslymfom presenteras inte företagets analys mot Torisel mer än vad som gjorts hittills.

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Eftersom uppföljningsperioden i RAY-studien, samt övriga studier som klinisk effekt är baserad på, var betydligt kortare än 30 år har företaget extrapolerat PFS- och OS-data.

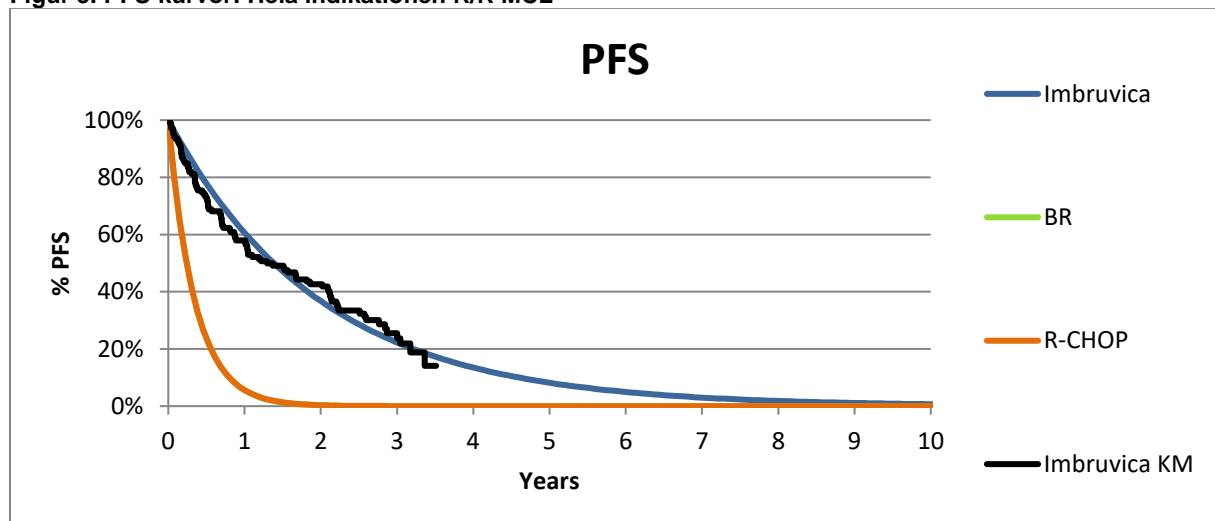
#### Hela indikationen R/R MCL

Företaget har extrapolerat PFS respektive OS för Imbruvica-armen med hjälp av parametrisk extrapolering. PFS har extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning (se figur 5) medan OS har extrapolerats med hjälp av en log-normalfördelning. De två fördelningarna har valts med hjälp av testen AIC och BIC vilka undersöker hur väl olika fördelningar överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat. I företags analys används extrapolerade data även under de inledande modellcyklarna för vilka det finns Kaplan-Meier-estimat.

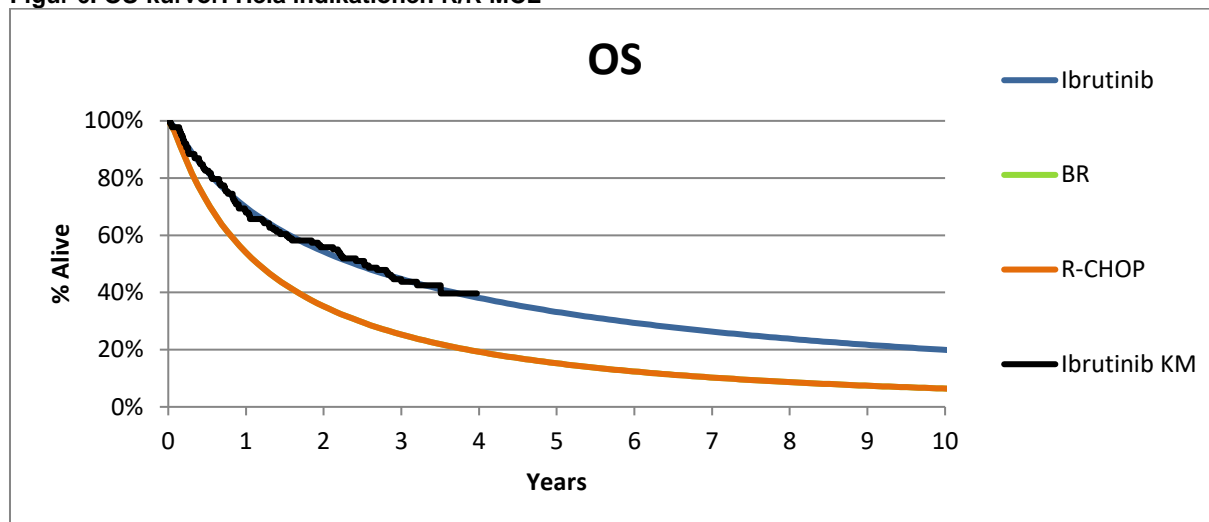
Överlevnadskurvorna i BR/R-CHOP-armen har skattats i relation till överlevnadskurvorna för Imbruvica-armen. Dessa skattningar har skett genom att företaget, utifrån en Bucheranalys, beräknat varsin hasardkvot (HR) för PFS respektive OS. Beräknad(e) hasardkvot(er) har där- efter antagits vara gällande i samtliga modellcykler och således antar företaget proportionella hasarder vilket betyder att effektfördelen är konstant och fortlöper under hela den studerade tidshorisonten. Företags Bucheranalys är baserade på de två kliniska studierna RAY och OPTIMAL

Överlevnadskurvor (PFS respektive OS) baserade på företags antaganden återfinns i figur 5 respektive figur 6 nedan.

Figur 5. PFS-kurvor: Hela indikationen R/R MCL



Figur 6. OS-kurvor: Hela indikationen R/R MCL



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att skattningarna av PFS och OS för BR/R-CHOP-armen omgärdas av mycket hög osäkerhet. Det beror på att det, utifrån befintligt underlag, inte går att avgöra om Imbruvica har en effektfördel eller ej jämfört med BR vid R/R MCL (se TLV:s bedömning avseende relativ effekt, sidan 17). I och med denna osäkerhet presenterar TLV inget eget grundscenario för indikationen som helhet utan endast känslighetsanalyser där OS-HR är den enda parameter som varieras. Syftet med känslighetsanalyserna är att belysa i vilken omfattning relativ effekt påverkar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Det vore inte orimligt att även variera PFS-HR men TLV gör bedömningen att det inte är nödvändigt för att belysa den mycket höga osäkerhet som omgärdar den hälsoekonomiska analysen.

#### Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

Företaget har för Imbruvica-armen tillämpat samma OS- och PFS-kurva som för indikationen som helhet, det vill säga PFS har extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning medan OS har extrapolerats med hjälp av en log-logistiskfördelning.

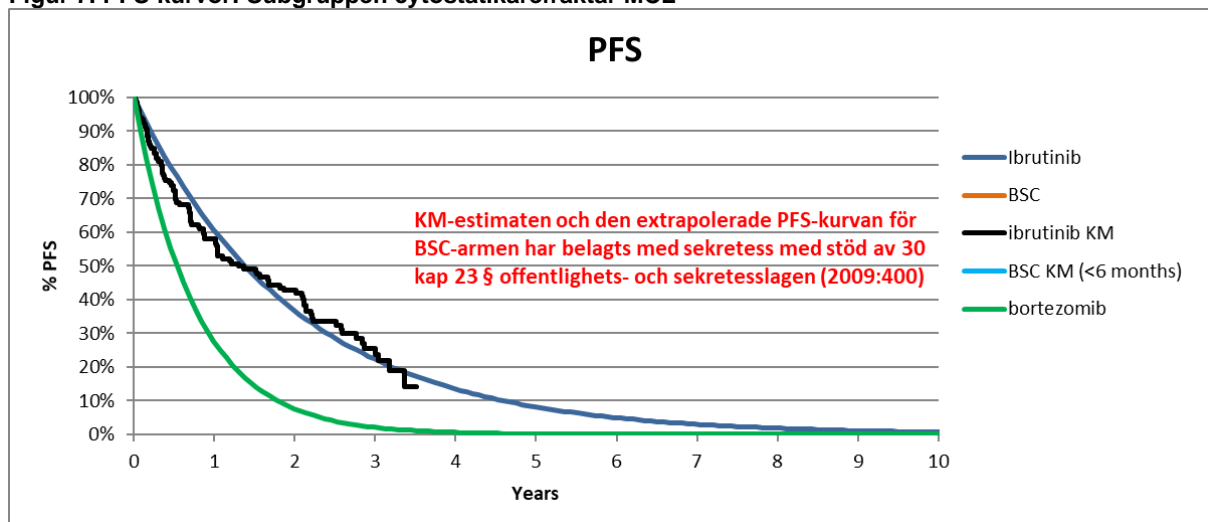
Överlevnadskurvorna (PFS och OS) i BSC-armen har extrapolerats skattade med varsin exponentialfördelning och de är därmed inte skattade i relation till motsvarande kurvor i Imbruvica-armen. Kaplan-Meier-estimaten som de extrapolerade överlevnadskurvorna är baserade på härrör ur den kliniska studien RAY.

I bortezomib-armen har PFS skattats i relation till PFS i Imbruvica-armen utifrån den hasardkvot som företaget har beräknat i sin MAIC-analys. OS i bortezomib-armen har extrapolerats separat från OS i Imbruvica-armen med hjälp av en exponentialfördelning. MAIC-analysen är baserad på de två kliniska studierna RAY och PINNACLE. Kaplan-Meier-estimaten som den extrapolerade OS-kurvan är baserad på härrör ur den kliniska studien PINNACLE.

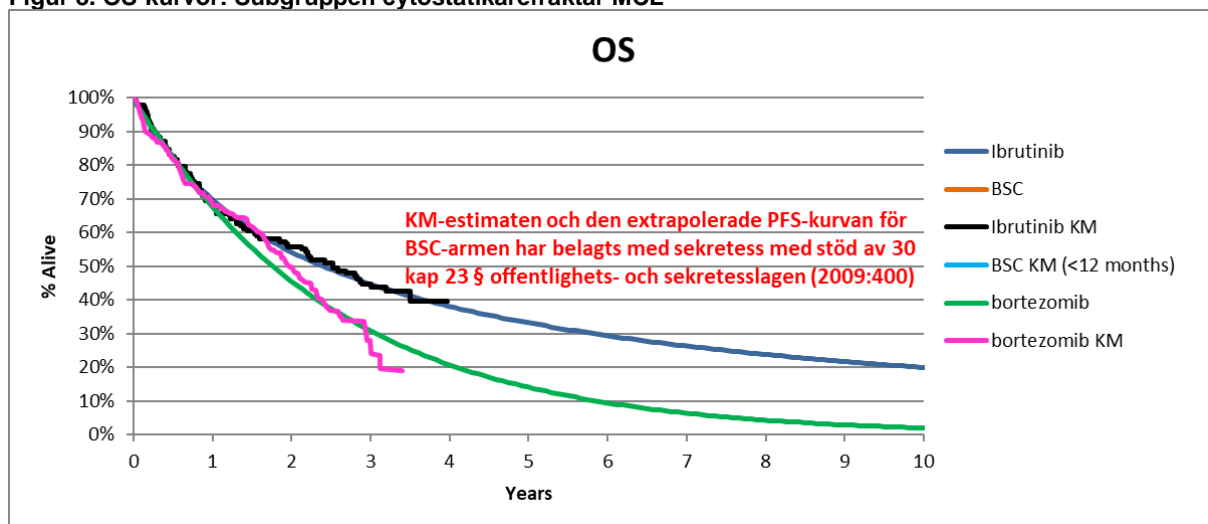
Ett resultat av företagets modellering är att risken för mortalitet i Imbruvica-armen understiger risken för mortalitet i bortezomib-armen flera år efter att de flesta patienter har avslutat sin behandling.

Överlevnadskurvor (PFS respektive OS) baserade på företagets antaganden återfinns i figur 7 respektive figur 8 nedan.

Figur 7. PFS-kurvor: Subgruppen cytotostatikarefraktär MCL



Figur 8. OS-kurvor: Subgruppen cytotostatikarefraktär MCL



**TLV:s bedömning:** Angående företagets jämförelse med BSC är TLV:s bedömning att den metod företaget tillämpat för att uppskatta överlevnadskurvor (PFS och OS) för BSC-armen är förknippad med en inneboende skevhet (se TLV:s diskussion sidan 16 samt TLV:s bedömning sidan 17). Med anledning av detta är TLV:s bedömning att det inte är möjligt att utröna den kliniska effekten av behandling med BSC. Detta betyder i sin tur enligt TLV:s bedömning att det inte är rimligt att använda företagets underlag avseende BSC-armen som grund till rekommendation för beslut. Därmed presenterar TLV inget scenario för jämförelsen med BSC.

Avseende analysen mot bortezomib bedömer TLV att de överlevnadskurvor företaget har skattat är rimliga. Analysen är dock mycket osäker till följd av att den relativa effekten avseende PFS och OS är baserad på en indirekt jämförelse samt då det saknas data över den kliniska effekten av Imbruvica och bortezomib bortom de kliniska studiernas uppföljningstid. TLV bedömer att det underlag företaget har inkommit med inte styrker att Imbruvica skulle ha en relativ effektfördel avseende OS jämfört med bortezomib flera år efter att behandling har påbörjats och sedermera avslutats. TLV antar att denna relativa effekt-fördel upphör (HR=1) efter sju år.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna i det progressionsfria hälsotillståndet är baserade på EQ-5D-5L-data från RAY-studien som sedan transformerats till EQ-5D-3L och omvandlats till nyttovikter med hjälp av den brittiska tariffen [11] medan nyttovikterna i det progredierade sjukdomstillståndet är baserade på studien Beusterien et al. (2010). Inom den studien studerades livskvaliteten för patienter med kronisk lymfomisk leukemi (KLL).

Företagets modell beaktar utöver livskvalitet relaterat till sjukdomstillstånd också livskvalitet kopplat till biverkningar. I vilken utsträckning biverkningar förekommer har företaget baserat på olika studier, till exempel RAY-studien. Behandling med BSC antas inte generera några biverkningar.

#### Hela indikationen R/R MCL

I det progressionsfria hälsotillståndet antar företaget att patienter som behandlas med Imbruvica erhåller en högre livskvalitet jämfört med patienter som behandlas med BR/R-CHOP. Detta antagande är baserat på att det inom ramen för RAY-studien uppmättes en signifikant högre livskvalitet bland patienter som behandlades med Imbruvica jämfört med Torisel. Att livskvaliteten för patienter som behandlas med antingen BR eller R-CHOP skulle korrespondera med livskvaliteten för patienter som behandlas med Torisel har inte validerats av företaget. Nyttovikterna som tillämpas i det progredierade sjukdomstillståndet är inte behandlingsspecifika, det vill säga behandling i det progressionsfria hälsotillståndet påverkar inte explicit livskvaliteten i det progredierade sjukdomstillståndet. Däremot antar företaget att patienter som erhåller aktiv efterföljande behandling har en högre livskvalitet jämfört med patienter som behandlas med BSC.

Tabell 6. Nyttovikter: Hela indikationen R/R MCL

Hälsostadie	Nyttovikt	Referens
Progressionsfri överlevnad vid behandling med BR/R-CHOP	0,730	MCL3001(RAY)
Progressionsfri överlevnad vid behandling med Imbruvica	0,779	MCL3001(RAY)
Progredierad sjukdom, bästa tillgängliga vård	0,636	Beusterien et al. 2010
Progredierad sjukdom, efterföljande vård	0,664	Beusterien et al. 2010

**TLV:s bedömning:** På grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt fastställer TLV inget grundscenari. Med anledning av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring nyttovikter.

#### Subgruppen cytostatikarefraktära MCL

Företaget tillämpar samma nyttovikter som för indikationen som helhet. Det vill säga i det progressionsfria hälsotillståndet tillämpas behandlingsspecifika nyttovikter baserade på RAY-studien medan ej behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas i det progredierade sjukdomstillståndet. Eftersom varken BSC eller bortezomib studerades i RAY-studien har företaget antagit att nyttovikter som är baserade på patienter som behandlats med Torisel är rimliga att tillämpa på patienter som behandlas med BSC alternativt bortezomib.

Figur 7. Nyttovikter: Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

Hälsostadie	Nyttovikt	Referens
Progressionsfri överlevnad vid behandling med BSC och Bortezomib	0,73	MCL3001(RAY)
Progressionsfri överlevnad vid behandling med Imbruvica	0,779	MCL3001(RAY)
Progredierad sjukdom, bästa tillgängliga vård	0,636	Beusterien et al. 2010

**TLV:s bedömning:** Avseende analysen med bortezomib som jämförelsealternativ anser TLV att det är positivt att livskvaliteten i det progressionsfria hälsotillståndet har uppskattats med hjälp av data från studien RAY. Däremot är det osäkert om den skillnad i livskvalitet som påvisats mellan Imbruvica och Torisel, i PFS, skulle vara representativt för hur det förhåller sig mellan Imbruvica och bortezomib. Med anledning av detta antar TLV att patienter som behandlas med bortezomib erhåller samma livskvalitet som patienter som behandlas med Imbruvica.

Avseende nyttovikterna i det progredierade sjukdomstillståndet är TLV:s bedömning att det är osäkert om nyttovikter för patienter med KLL är representativa för patienter med MCL. I avsaknad av annan mer rimlig data justeras inte detta av TLV.

Avseende analysen med BSC som jämförelsealternativ presenterar TLV inget scenario på grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt. Med anledningen av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring nyttovikter.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Imbruvica ingår i läkemedelsförmånerna för styrkorna 140, 280, och 420 mg. Denna ansökan omfattar Imbruvica 560 mg, ansökt AUP uppgår till 4,17 kronor per mg<sup>12</sup>. Till ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden per månad (28 dagar) till cirka 65 000 kronor vid rekommenderad dos om 560 mg. I studien MCL3001 (RAY) uppgick genomsnittlig doseringsintensitet till 96,29 procent. I företagets grundscenario uppgår därför läkemedelskostnaden för Imbruvica per fyraveckorscykel till cirka 63 000 kronor till ansökt AUP. Behandlingslängden är modellerad efter PFS.

#### Hela indikationen R/R MCL

Dosering av BR och R-CHOP utgår från patienters kroppsmassa. Företagets beräkningar är baserade på doseringsbehovet för medelpatienten i RAY-studien<sup>13</sup>.

Läkemedelskostnaden för BR uppgår till 26 510 kronor per fyraveckorscykel. För R-CHOP är läkemedelskostnaden 38 047 kronor under den första fyraveckorscykeln, 19 024 kronor under den andra och tredje cykeln, och sedan 38 047 kronor igen under den fjärde cykeln. Kostnaderna för R-CHOP följer nämnda mönster under hela behandlingsdurationen. Behandlingslängden är modellerad efter PFS. Däremot tillämpas ett behandlingsstopp för såväl BR som R-CHOP efter 24 veckor vilket enligt företaget är i enlighet med svenska behandlingsriktlinjer. För mer information om vilka priser och förpackningar som har tillämpats se bilaga 5.

#### Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

Dosering av bortezomib utgår från patienters kroppsmassa. Företagets beräkningar är baserade på doseringsbehovet för medelpatienten i RAY-studien<sup>14</sup>.

Läkemedelskostnaderna för bortezomib uppgår i en fyraveckorscykel antingen till 43 182 eller 28 788 kronor. Kostnadsberäkningarna är baserade på priset för Bortezomib accord. Behandlingslängden är modellerad efter PFS. För mer information om vilka priser och förpackningar som har tillämpats se bilaga 5 sidan 46.

<sup>12</sup> Analysen av hela indikationen är i företagets analys baserat på ett felaktigt milligramspris, 4,20 kronor. Detta fel har negligerbar inverkan på slutresultatet (kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår). I TLV:s analys tillämpas korrekt milligramspris 4,17 kronor.

<sup>13</sup> Vikt 70,4 kg; Kroppsmassa 1,87 m<sup>2</sup>

<sup>14</sup> Vikt 70,4 kg; Kroppsmassa 1,87 m<sup>2</sup>

**TLV:s bedömning:** I TLV:s jämförelse mellan Imbruvica och bortezomib för subgruppen refraktära patienter har bedömningen gjorts att det är rimligt att tillämpa försäljningspris hos apotek. Detta till trots att det finns regioner som betalar avtalade priser bortezomib vilket skulle rättfärdiga att TLV använder ett lägre pris än försäljningspriset hos ett apotek. Anledningen till detta är att det för tillfället råder osäkerhet kring vilka regioner som kommer ha avtal avseende bortezomib under det närmste året/åren. Skulle avtalade priser tillämpas i TLV:s analys hade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökat.

### 3.2.2 Efterföljande behandling

#### Hela indikationen R/R MCL

Företaget tillämpar samma efterföljande behandling i samtliga behandlingsarmar, lika delar Torisel, BR, och R-CHOP. Som tidigare nämnt är det emellertid, enligt företagets modellering, inte samtliga patienter som erhåller efterföljande behandling, för mer information se sidan 19.

Priserna för de läkemedel som används i den efterföljande behandlingen bygger på uppgifter från apoteket.se och apotekethjartat.se

**TLV:s bedömning:** På grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt fastställer TLV inget grundscenario. Med anledning av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring efterföljande behandling.

#### Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

I företagets grundscenario, där jämförelsealternativet utgörs av BSC, tillämpas ingen aktiv efterföljande behandling. I stället erhåller samtliga patienter som har progredierat BSC, det vill säga samtliga patienter i Imbruvica-armen övergår vid progression till BSC medan samtliga patienter i BSC-armen fortsätter med BSC. Avseende analysen mellan Imbruvica och bortezomib har företaget antagit att den efterföljande behandlingen utgörs av lika delar bortezomib och Torisel i Imbruvica-armen och endast Torisel i bortezomib-armen. Som tidigare nämnt är det emellertid, enligt företagets modellering, inte samtliga patienter som erhåller efterföljande behandling, för mer information se avsnitt 3.

Priserna för de läkemedel som används i den efterföljande behandlingen bygger på uppgifter från apoteket.se och apotekethjartat.se

**TLV:s bedömning:** Avseende analysen med bortezomib är TLV:s bedömning att det varken i Imbruvica- eller bortezomib-armen är rimligt att tillämpa någon efterföljande behandling. Anledningen till detta är att det enligt TLV:s bedömning för refraktära patienter saknas relevanta behandlingsalternativ.

Avseende analysen med BSC som jämförelsealternativ presenterar TLV inget scenario på grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt. Med anledningen av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring efterföljande behandling.

### 3.2.3 Administreringskostnader

Imbruvica administreras via oralt intag och med anledning av detta antar företaget att administrering av Imbruvica inte är förknippat med några administreringskostnader.

#### Hela indikationen R/R MCL

Bendamustin och rituximab som utgör kemoterapikombinationen administreras genom intravenös infusion och med anledning av detta antar företaget att administrering av BR genererar administreringskostnader. Kemoterapikombinationen R-CHOP utgörs av totalt fem olika kemoterapier och fyra av dessa (rituximab, cyclofosamid, doxorubicin, och vinkristin)



administreras via intravenös infusion och antas därmed vara förknippade med administreringskostnader. den femte kemoterapi (prednison) administreras via oralt intag och antas därmed inte generera några administreringskostnader. Enligt företagets beräkningar kostar administrering via Intravenös infusion 6358 kronor per läkemedel och tillfälle. Dessa uppgifter är baserade på södra sjukvårdsregionens prislista för 2018.

**TLV:s bedömning:** På grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt fastställer TLV inget grundscenario. Med anledning av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring administreringskostnader.

### **Subgruppen cytostatikarefraktär MCL**

Bortezomib administreras, enligt företaget, via intravenös infusion och med anledning av detta antar företaget att administrering av bortezomib är förknippat med administreringskostnader. Enligt företagets beräkningar kostar administrering via Intravenös infusion 6358 kronor per läkemedel och tillfälle. Dessa uppgifter är baserade på södra sjukvårdsregionens prislista för 2018.

**TLV:s bedömning:** Avseende jämförelsen med bortezomib är TLV:s bedömning att företaget har överskattat hur mycket administrering via intravenös infusion kostar, med ungefär 2000 kronor. I TLV:s grundscenario räknar TLV med att administrering av bortezomib, det enda läkemedel i denna analys som måste administreras på klinik, kostar 4512 kronor per behandlingstillfälle. Detta är sannolikt en överskattning då bortezomib, enligt TLV:s bedömning, kan administreras via såväl intravenös infusion som subkutan och administrering via subkutan genererar lägre kostnader jämfört med administrering via intravenös infusion.

### **3.2.4 Rutinvård**

Rutinvården är i det progressionsfria hälsotillståndet behandlingsspecifik, samtliga patienter erhåller visserligen samma vårdåtgärder men i olika utsträckning. Anledningen till detta är att företaget har modellerat behov av rutinvård efter responsfrekvens på ordinarie behandling. I det progredierade sjukdomstillståndet tillämpas inte behandlingsspecifik rutinvård däremot har företaget antagit att behovet är större för patienter som inte erhåller efterföljande behandling. Responsfrekvensen för behandling med Imbruvica är baserat på resultat från studien RAY (24% complete responder, 56% partial responder, och 20% non-responder).

Vilka vårdåtgärder som ryms inom den så kallade rutinvården och i vilken omfattning patienter erhållit dessa åtgärder baseras på motsvarande uppgifter i företagets ansökan från 2015. Dessa uppgifter var i sin tur baserade på en enkät till klinisk expertis och på dåvarande behandlingsriktlinjer. Vårdåtgärder innefattar blodprover, besök hos specialistläkare, besök hos specialistsjuksköterska, telefonkontakt med specialistläkare, full blodtransfusion, immunoglobulininfusion, Granulocyt-kolonistimulerande faktor, och trombocyttransfusion. Priset för respektive vårdåtgärd är baserat på information från TLV:s läkemedelsdatabas samt 2018-års prislistor publicerade av Södra sjukvårdsregionen och Region Skåne.

### **Hela indikationen R/R MCL**

Responsfrekvensen för behandling med BR och R-CHOP är baserat på resultat från studien OPTIMAL (1% complete responder, 6% partial responder, och 92% Non-responder). Som tidigare nämnt studerades varken BR eller R-CHOP i OPTIMAL och det företaget gjort är att de har använt responsfrekvensen av prövarens val av kemoterapi (främst gemcitabin och fludarabin) som en proxy för responsfrekvensen av både BR och R-CHOP

**Tabell 8. Rutinvårdskostnader: Hela indikationen R/R MCL**

Hälsotillstånd	Kostnad per cykel per patient
<b>Progressionsfritt hälsotillstånd</b>	
Rutinvård för patienter i Imbruvica-armen	2 224 kr
Rutinvård för patienter i BR/R-CHOP-armen	3 270 kr
<b>Progredierat hälsotillstånd</b>	
Rutinvård för patienter som erhåller efterföljande behandling	6 225 kr
Rutinvård för patienter som inte erhåller efterföljande behandling (BSC)	10 898 kr

**TLV:s bedömning:** På grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt fastställer TLV inget grundscenario. Med anledning av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring rutinvård.

### Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

Responsfrekvensen för behandling med BSC är baserat på resultat från studien RAY. Som tidigare nämnt studerades inte BSC i RAY och det företaget gjort är att de har använt responsfrekvensen av Torisel som en proxy för responsfrekvensen av BSC. Responsfrekvensen av bortezomib är baserad på resultat från studien PINNACLE.

**Tabell 9. Rutinvårdskostnader: Subgruppen cytostatikarefraktär MCL**

Hälsotillstånd	Kostnad per cykel per patient
<b>Progressionsfritt hälsotillstånd</b>	
Rutinvård för patienter i Imbruvica-armen	2 224 kr
Rutinvård för patienter i BSC-armen	2 749 kr
Rutinvård för patienter i bortezomib-armen	2 643 kr
<b>Progredierat hälsotillstånd</b>	
Rutinvård för patienter som erhåller efterföljande behandling	6 225 kr
Rutinvård för patienter som inte erhåller efterföljande behandling (BSC)	10 898 kr

Behandlingskostnaderna, för BSC, i det progressionsfria hälsotillståndet för patienter i BSC-armen är baserade på rutinvårdskostnaderna för patienter som inte erhåller efterföljande behandling i det progredierade hälsotillståndet.

**TLV:s bedömning:** Avseende jämförelsen med bortezomib är TLV:s bedömning att det finns en risk att behovet av rutinvård i det progressionsfria hälsotillståndet för patienter som behandlas med bortezomib är underskattad då patienterna i PINNACLE var något mer friska än patienterna i RAY-studien, det vill säga responsfrekvensen hos dessa patienter skulle kunna vara överskattad. Utifrån tillgängliga data har det emellertid inte varit möjligt för TLV utvärdera i vilken utsträckning responsfrekvensen är överskattad, om den är överskattad, och således har TLV inte korrigerat dessa kostnader.

Avseende analysen med BSC som jämförelsealternativ presenterar TLV inget scenario på grund av den mycket höga osäkerhet som omgärdar relativ klinisk effekt. Med anledningen av detta gör TLV ingen bedömning av företagets antaganden kring rutinvård.

### 3.2.5 Övriga direkta kostnader

Kostnader för behandling av de biverkningar som är inkluderade i den hälsoekonomiska analysen har av modelltekniska skäl modellerats i modellens inledande cykel. Vilken behandling som krävs för respektive biverkning är baserat på riktlinjer från södra regionvårdsnämnden. Priset för respektive behandling grundar sig på södra sjukvårdsregions prislista från 2018.

Tabell 10. Kostnader för behandling av biverkningar

Behandlingsarm	Kostnad för behandling av biverkningar per patient
Imbruvica	22 968 kr
BR	20 836 kr
R-CHOP	16 248 kr
bortezomib	12 544 kr

Avslutningsvis har företaget inkluderat kostnader för palliativ vård i livets slutskede. Dessa har av företaget beräknats till 61 829 kr per patient. Företagets beräkningar är baserad på uppskattad kostnad för motsvarande vård i TLV:s beslutsunderlag för bendamustin från 2014. Kostnaden i underlaget har justerats för inflation med hjälp av statistiska centralbyråns inflationskalkylator.

### 3.2.6 Indirekta kostnader

I företagets analys beaktas inga indirekta kostnader.

## 4 Resultat

---

### **Hela indikationen R/R MCL**

I TLV:s grundscenario för patienter med R/R MCL jämförs Imbruvica med BR. Som tidigare nämnt presenterar TLV inget grundscenario utan endast känslighetsanalyser. Det som varierar i dessa känslighetsanalyser är OS-hasardkvoten.

Anledningen till att TLV inte presenterar ett grundscenario är att TLV gjort bedömningen att det baserat på befintligt underlag inte är möjligt att avgöra huruvida Imbruvica har en effekt fördel jämfört med BR (eller övriga möjliga kemoimmunoterapier) vid R/R MCL (se sidan 17).

TLV:s känslighetsanalyser återfinns i avsnitt 4.2.1. Företagets grundscenario återfinns i avsnitt 4.1.1 medan ett urval av deras känslighetsanalyser återfinns i Bilaga 6 sidan 46. I företagets känslighetsanalyser jämförs Imbruvica med BR.

### **Subgruppen cytostatikarefraktär MCL**

I TLV:s grundscenario för patienter med refraktär sjukdom jämförs Imbruvica med bortezomib. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 1,028 miljoner kronor.

TLV:s grundscenario återfinns i avsnitt 4.2.2. TLV:s känslighetsanalyser återfinns i avsnitt 4.3. Företagets grundscenario återfinns i avsnitt 4.1.2. För denna subgrupp har företaget inte presenterat några känslighetsanalyser.

## 4.1 Företagets grundscenario

### 4.1.1 Hela indikationen R/R MCL

#### **Antaganden i företagets grundscenario**

- Imbruvica jämförs med BR och R-CHOP
- Den kliniska effekten av BR/R-CHOP har antagits vara densamma som rapporterad effekt av provarens val av kemoterapi i monoterapi i studien OPTIMAL och den relativa effekten mellan dessa behandlingar och Imbruvica har skattats, av företaget, med hjälp av en Bucheranalys (se sidan 9: systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser).
- 30-årig tidshorisont
- PFS för Imbruvica-armen är extrapolerad med hjälp av en exponentialfördelning
- OS för Imbruvica-armen är extrapolerad med hjälp av en log-normalfördelning
- PFS och OS i kontrollarmarna är skattade i relation till extrapolerad PFS och OS för Imbruvica-armen
- Proportionella hasarder under hela tidshorisonten
- Behandlingsspecifika nyttovikter i det progressionsfria hälsotillståndet

#### **Resultatet i företagets grundscenario**

I företagets grundscenario(n) uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Imbruvica till cirka 900 000 kronor vid jämförelse med BR och R-CHOP.

**Tabell 11. Företagets grundscenari. Hela indikationen**

	<b>Imbruvica</b>	<b>BR</b>	<b>R-CHOP</b>
Läkemedelskostnader	1 556 182 kr	97 783 kr	98 930 kr
Övriga sjukvårdskostnader	704 996 kr	661 716 kr	676 363 kr
Kostnader, totalt	2 261 177 kr	759 499 kr	775 293 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2	0,35	0,35
Totala levnadsår (odiskonterade)	5,76	2,76	2,76
Kvalitetsjusterade levnadsår	3,25	1,59	1,59
Kostnad per vunna levnadsår		666 418 kr	659 409 kr
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>		<b>902 177 kr</b>	<b>892 719 kr</b>

#### 4.1.2 Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

##### Antaganden i företagets grundscenari

- Imbruvica jämförs med BSC
- Relativ effekt baseras på studien MCL3001(RAY), där non-responders används som proxy för patienter som behandlas med BSC (se sidan 15: Indirekt jämförelse mellan Imbruvica och BSC).
- 30-årig tidshorisont
- PFS för Imbruvica-armen har extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning
- PFS för BSC-armen har extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning
- OS för Imbruvica-armen har extrapolerats med hjälp av en log-normalfördelning
- OS för BSC-armen har extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning
- Behandlingsspecifika nyttovikter i det progressionsfria hälsotillståndet

##### Resultat i företagets grundscenari

I företagets grundscenari uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Imbruvica till cirka 700 tusen kronor vid jämförelse med BSC: Antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,266.

**Tabell 12. Företagets grundscenari. Refraktära patienter**

	<b>Imbruvica</b>	<b>BSC</b>	<b>Ökning/Minskning</b>
Läkemedelskostnader	1 548 483 kr	45 209 kr	1 503 274 kr
Övriga sjukvårdskostnader	528 784 kr	150 605 kr	378 179 kr
Totala kostnader	2 077 267 kr	195 813 kr	1 881 453 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,996609844	0,321398035	1,68
Totala levnadsår (odiskonterade)	5,763237534	0,896632452	4,87
Kvalitetsjusterade levnadsår	3,25	0,59	2,66
Kostnad per vunnet levnadsår		493 607 kr	
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>		<b>706 931 kr</b>	

## 4.2 TLV:s scenarion

### 4.2.1 Hela indikationen R/R MCL

TLV syftar med dessa analyser belysa i vilken omfattning den relativa effekten mellan Imbruvica och BR påverkar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

#### Resultat i TLV:s känslighetsanalyser

Nedanstående tabell indikerar att storleken på den relativa effekten har stor inverkan på resultatet. I företagets grundscenari uppger OS-HR till 0,59 vilket resulterar i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppger till cirka 900 000. Vid en smärre justering av OS-HR (0,64) uppger kostnaden till cirka 980 000, med ytterligare en mindre justering av OS-HR (0,69) uppger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till över en miljon kronor. Som tidigare nämnt går det utifrån tillgängliga data inte utröna hur stor Imbruvicas effektfördel gentemot BR är, om det finns någon, och om OS-HR skulle uppger till 0,99 resulterar det i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger fyra miljoner. Noterbart är att TLV inte justerat andra osäkerheter som till exempel att företaget antagit att patienter som erhåller Imbruvica upplever en bättre livskvalitet jämfört med patienter som behandlas med BR.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser.

Parameter	Känslighetsanalys	Δkostnader	ΔQALY:s	Kostnad per vunnet QALY
Relativ effekt mellan Imbruvica och BR	OS-HR: 0,64	1 454 590 kr	1,49	979 068 kr
	OS-HR: 0,69	1 415 063 kr	1,31	1 083 250 kr
	OS-HR: 0,79	1 336 496 kr	0,95	1 407 217 kr
	OS-HR: 0,89	1 259 618 kr	0,60	2 096 665 kr
	OS-HR: 0,99	1 185 246 kr	0,26	4 505 125 kr

### 4.2.2 Subgruppen cytostatikarefraktär MCL – TLV:s grundscenari

#### Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- Imbruvica jämförs med bortezomib
- Relativ effekt avseende PFS baseras på företagets MAIC-analys (se sidan 14: indirekt jämförelse mellan Imbruvica och bortezomib).
- PFS har i Imbruvica-armen extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning
- PFS har i bortezomib-armen skattats i relation till PFS i Imbruvica-armen
- Relativ effekt avseende OS baseras på en naiv indirekt jämförelse mellan RAY-studien och PINNACLE-studien.
- OS har i Imbruvica-armen extrapolerats med hjälp av en log-logistiskfördelning
- OS har i bortezomib-armen extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning
- OS-HR = 1 efter 92 cykler, cirka 7 år från behandlingsstart
- Ej behandlingsspecifika nyttovikter i det progressionsfria hälsotillståndet
- Pris för administrering av intravenös infusion läkemedel uppger till 4512 kronor
- Ingen aktiv efterföljande behandling efter progression utan endast bästa tillgängliga stödjande vård

#### Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari uppger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Imbruvica till cirka 1,028 miljoner kronor vid jämförelse med bortezomib. Antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppger till 0,91.

**Tabell 14. TLV:s grundscenario: Subgruppen cytostatikarefraktär MCL.**

	<b>Imbruvica</b>	<b>Bortezomib</b>	<b>Ökning/Minskning</b>
Läkemedelskostnader	1 548 483 kr	403 830 kr	1 144 652 kr
Övriga sjukvårdskostnader	368 945 kr	579 307 kr	-210 362 kr
<b>Totala kostnader</b>	<b>1 917 428 kr</b>	<b>983 138 kr</b>	<b>934 290 kr</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2,00	0,78	1,22
Totala levnadsår (odiskonterade)	3,96	2,55	1,41
Kvalitetsjusterade levnadsår	2,52	1,62	0,91
<b>Kostnad per vunnet levnadsår</b>	<b>793 491 kr</b>		
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>	<b>1 028 297 kr</b>		

## 4.3 TLV:s känslighetsanalyser

### 4.3.1 Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

Val av extrapoleringsfördelning för PFS är en parameter som är tämligen relevant. I denna modell har det större inverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår än val av extrapoleringsfördelning för OS. Avseende extrapolering av PFS är det värt att notera att med undantag för exponentialfördelningen är Weibullfördelningen den fördelning TLV bedömer som mest rimlig.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalys: Subgruppen refraktär MCL

Parameter	Känslighetsanalys	Skillnad kostnader	Skillnad QALY:s	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont	20 år	933 990 kr	0,91	1 029 123 kr
	10 år	909 426 kr	0,84	1 085 067 kr
OS-HR = 1 efter	5 år (66 cykler)	889 007 kr	0,7	1 264 192 kr
	6 år (79 cykler)	912 790 kr	0,81	1 125 407 kr
	8 år (105 cykler)	953 733 kr	1	956 839 kr
	9 år (118 cykler)	971 344 kr	1,08	902 215 kr
Pris bortezomib	Minskning 10%	974 673 kr	0,91	1 072 743 kr
	Minskning 20%	1 015 056 kr	0,91	1 117 189 kr
	Minskning 30%	1 055 439 kr	0,91	1 161 636 kr
	Minskning 40%	1 095 822 kr	0,91	1 206 082 kr
Pris administrering av bortezomib	Minskning 10%	959 607 kr	0,91	1 056 161 kr
	Minskning 20%	984 925 kr	0,91	1 084 026 kr
	Minskning 30%	1 010 242 kr	0,91	1 111 891 kr
	Minskning 40%	1 035 559 kr	0,91	1 139 755 kr
Kostnad för rutinvård under PFS i bortezomib-armen	Ökning 50%	907 128 kr	0,91	998 402 kr
Extrapoleringsfördelning av PFS	Weibull	1 037 267 kr	0,93	1 116 841 kr
	Lognormal	1 378 100 kr	1	1 381 079 kr
	Loglogistisk	1 367 833 kr	1	1 373 891 kr
Extrapoleringsfördelning av OS	Exponential	876 259 kr	0,65	1 357 685 kr
	Weibull	898 736 kr	0,75	1 202 580 kr
	Loglogistisk	923 918 kr	0,86	1 072 400 kr

## 4.4 Osäkerhet i resultaten

### 4.4.1 Hela indikationen

Enligt TLV:s bedömning omgärdas den hälsoekonomiska analysen av mycket hög osäkerhet. Den primära anledningen är att det är mycket osäkert hur stor effektfördel Imbruvica har jämfört med BR, om det finns en effektfördel överhuvudtaget. Enligt TLV:s bedömning finns det i dagsläget inte belägg för en effektfördel för Imbruvica.

### 4.4.2 Subgruppen cytostatikarefraktär MCL

TLV:s bedömning är att den hälsoekonomiska analysen omgärdas av mycket hög osäkerhet till följd av att den relativa effekten avseende PFS och OS är baserad på en naiv indirekt jämförelse samt då det saknas data över den kliniska effekten av Imbruvica och bortezomib bortom de kliniska studiernas uppföljningstid.



## 4.5 Budgetpåverkan

Företaget har inte kommit in med relevanta uppgifter gällande uppskattad budgetpåverkan för hela den godkända indikationen R/ MCL.

### *Företagets uppskattningar kring patientantal avseende subgruppen cytotatikarefraktär MCL*

Företagets tillfrågade expert inom området MCL har uppskattat incidensen för cytotatikarefraktära patienter till ca 50 per år. Företaget har framfört att antalet 50 per år kan tyckas hög mot bakgrund av den av företaget uppskattade incidensen om 80–100 nydiagnostiserade MCL-patienter per år. En förklaring enligt företaget kan dock vara att patienter kan bli refraktära även i senare linjer, så om man adderar ihop antalet patienter per linje som kan tänkas bli refraktära så kan det kanske summera upp till den siffran. Alla patienter som är refraktära torde dock inte bli aktuella för behandling med Imbruvica enligt företaget, dels p.g.a. att många kommer att gå in i kliniska studier, dels då några inte skulle betraktas som lämpliga att behandla med Imbruvica av olika orsaker. Incidensuppskattningen kan vara rimlig enligt TLV:s expert, förutsatt att man då avser både primärt refraktära och de som vid återfall inte svarar på första behandlingen i den situationen.

### *Uppskattad försäljning avseende Subgruppen cytotatikarefraktär MCL*

TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica med hjälp av analyserade data från Socialstyrelsen visar att Imbruvica säljer för ca 13 miljoner kr per år vid indikationen MCL (baserat på data år 2018). Detta motsvarar en förskrivning vid MCL till totalt 45 patienter per år varav 27 nyinsatta patienter (år 2018), se bilaga 2 sidan 43.

Företaget bedömer baserat på expertutlåtanden att försäljningen sannolikt skulle öka om Imbruvica fick subvention vid refraktär MCL eftersom något fler än idag då skulle behandlas med Imbruvica. [-----]. Företagets beräkningar bygger på apotekens inköpspris (AIP).

Företaget hänvisar till att företagets tillfrågade expert uppskattat incidensen för patienter med refraktär MCL (primärt refraktära och i senare stadier) i Sverige till totalt ca 50/år, samtidigt som den faktiska incidensen (baserat på dagens förskrivning) uppgår till 27 nyinsatta patienter/år. Om Imbruvica skulle få subvention vid refraktär sjukdom tror företagets tillfrågade expert att många patienter sannolikt skulle få det redan i andra linjen, då det är associerat med den högsta responsgraden jämfört med övriga alternativ.

Företaget har även framfört att det inte framgår av vårdprogrammet att Imbruvica är ett alternativ i den refraktära situationen utöver som induktion inför SCT, vilket beror på att Imbruvica saknar subvention. Detta medför enligt företaget att många förskrivare avvaktar med att förskriva Imbruvica till dess att alla andra alternativ är uttömda, trots att man i många fall hade velat behandla med Imbruvica mycket tidigare i den refraktära situationen.

## 4.6 Samlad bedömning av resultaten

Den hälsoekonomiska analysen är i huvudsak baserad på den kliniska studien MCL3001(RAY). I RAY-studien finns emellertid varken BR eller bortezomib inkluderat som jämförelsearm vilket betyder att den relativa effekten av Imbruvica för såväl hela indikationen som för cytotatikarefraktära patienter är baserad på varsin indirekt jämförelse. För hela indikationen har den relativa effekten jämfört med BR utrönts med hjälp av en Bucheranalys medan en naiv indirekt analys har tillämpats för att uppskatta den relativa effekten jämfört med bortezomib hos cytotatikarefraktära patienter.

### **Hela indikationen R/R MCL**

TLV:s bedömning är att det utifrån nämnd Bucheranalys samt TLV:s naiva jämförelser av resultat i kliniska studier inte är möjligt att avgöra huruvida Imbruvica har en effektfördel eller ej jämfört med BR. Av den anledningen har TLV inte presenterat ett grundscenario. Istället presenteras endast ett antal känslighetsanalyser där OS-HR är den enda parameter som varierar. Enligt TLV:s känslighetsanalyser påverkas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kraftigt av variationen av OS-HR.

### **Subgruppen cytostatikarefraktär MCL**

För refraktära patienter presenterar TLV ett grundscenario och i detta uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,028 miljoner. Majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser visar dock att kostnaden per vunnet QALY kan vara högre. De antaganden som särskiljer TLV:s grundscenario från företagets grundscenario är att: effektfördelen antas försvinna efter sju år, behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas ej under PFS, lägre administreringskostnader samt att inga patienter erhåller aktiv efterföljande behandling. Den hälsoekonomiska analysen är förknippad med mycket hög osäkerhet då den relativa effekten är baserad på en naiv indirekt jämförelse.

## **5 Subvention och prisnivåer i andra länder**

---

### **5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder**

NICE rekommenderar Imbruvica för en subgrupp av aktuell indikation, patienter med recidiverande eller refraktär mantelcellslymfom som bara erhållit en tidigare behandlingslinje. Utöver att rekommendationen endast gäller en subgrupp gör den sig endast gällande om företaget tillhandahåller produkten till ett konfidentiellt förhandlat pris. För den aktuella indikationen i sin helhet konstaterar NICE att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger de gränsvärden NICE vanligtvis tillämpar för att bedöma kostnadseffektivitet.

CADTH, i Kanada, rekommenderar Imbruvica för patienter i aktuell indikation givet att kostnadseffektivitet nås. Vid tillfället för beslutet bedömdes kostnaderna jämfört med den kliniska effekten alldeles för höga.

NCPE, i Irland, rekommenderar inte Imbruvica vid aktuell indikation med anledningen att jämfört med relevanta jämförelsealternativ anses inte kostnaderna stå i paritet med nyttan.

Statens legemiddelverk, i Norge, har bedömt att för aktuell indikation har de utifrån tillhandahållna dokumentation och data inte kunnat utröna om behandling med Imbruvica är kostnadseffektiv eller inte.

## 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de (relevanta) uppgifter företaget lämnat in.

**Tabell 16. Prisuppgifter i andra länder**

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)
---

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

TLV beslutade den 12 juni 2015 (dnr 4875/2015) att Imbruvica ska ingå 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. Som skäl för beslutet i den del som avsåg behandling av MCL med Imbruvica angavs bl.a. följande: TLV bedömer att BR, R-CHOP och R-cytarabin är relevanta jämförelsealternativ. Den indirekta jämförelsen av Imbruvica mot BR och R-CHOP för behandling av relapsrad/refraktär MCL är mycket osäker på grund av det begränsade patientunderlaget och avsaknad av studier. Valet av observationsdata för att representera effekten av BR och R-CHOP är obegriplig, eftersom endast en patient i underlaget har använt BR och två har använt R-CHOP. I en enarmad klinisk studie som omfattade tolv patienter med mantelcellslymfom som tidigare hade genomgått minst en kemoterapibehandling uppvisade patienter med BR en ORR på 92 procent, vilket är betydligt högre än i Imbruvica-studien där den var 68 procent. Av detta går det inte att dra slutsatsen att BR är bättre än Imbruvica. Däremot är underlaget för motsatsen också mycket svagt. TLV kan se att Imbruvica är kostnadseffektivt jämfört med temsirolimus vid mantelcellslymfom. Temsirolimus har dock en mycket liten användning på grund av mycket hög kostnad och omfattande biverkningar. BR och R-CHOP har en betydligt lägre kostnad än Imbruvica samtidigt som det saknas belägg för att Imbruvica skulle vara ett bättre läkemedel för patienterna med mantelcellslymfom jämfört med dessa. Av denna anledning finns det inte skäl att bevilja generell subvention till Imbruvica.

## 7 Sammanvägning

---

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

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

Imbruvica som innehåller den aktiva substansen 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 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 Mantelcellslymfom (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 en subvention med begränsning till patienter med cytotatikarefraktär sjukdom eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytotatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga. Företaget har framfört att behovet av att kunna förskriva Imbruvica för denna grupp patienter är ännu högre än vid recidiverande sjukdom, då deras förutsättningar till ökad livslängd och förbättrad livskvalitet är betydligt sämre än för de patienter som svarar på och tolererar rituximab-baserad kemoterapi. Detta då företaget menar att det saknas andra effektiva behandlingar i denna situation.

Läkemedelskostnaden för Imbruvica uppskattas till cirka 63 000 kronor (AUP) per månad (28 dagar).

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 cytotatikarefraktär 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 (utöver Imbruvica) vid cytotatikarefraktär sjukdom är ytterst begränsad i klinisk praxis.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet vid recidiverande MCL är kemoimmunterapi i form av BR. Andra möjliga jämförelsealternativ innefattar de rituximab-baserade kemoimmunterapierna: R-cytarabin, R-BAC (rituximab+bendamustin+cytarabin) samt R-CHOP. TLV:s bedömning är att jämförelsealternativet gäller för hela den utvärderade gruppen R/R MCL då majoriteten patienter bedöms ha recidiverande snarare än refraktär MCL. TLV:s bedömning baseras på vårdprogrammet samt på expertutlåtanden.

Vid refraktär MCL bedömer TLV att bortezomib är det mest relevanta jämförelsealternativet. Detta baseras på kommunikation med TLV:s kliniska expert, samt på att bortezomib nämns som ett behandlingsalternativ vid cytotatikarefraktär sjukdom i vårdprogrammet för MCL. Bortezomib bedöms vara ett kostnadseffektivt alternativ då originalläkemedlet Velcade (bortezomib) omfattas av generell subvention och bortezomib generika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser som understiger priset för Velcade. Att den faktiska

användningen av bortezomib är mycket begränsad i Sverige beror enligt TLV:s bedömning på att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid MCL utanför subventionsbegränsningen; detta då Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga aktiva behandlingar vid refraktär sjukdom. Imbruvica är dessutom det läkemedel som har mest omfattande dokumentation och längst uppföljning 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. Till följd av den låga faktiska användningen av bortezomib i klinisk praxis idag bedömer dock TLV att även bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) är ett möjligt jämförelsealternativ för gruppen cytostatikarefraktära patienter.

Företagets ansökan för hela indikationen R/R MCL baseras på fas-III-studien MCL3001 (RAY), som utvärderat effekt och säkerhet för Imbruvica jämfört med Torisel (temsirolimus) vid R/R MCL. Företaget har utvärderat den relativa effekten av Imbruvica jämfört med kemoimmunterapi indirekt genom en Bucheranalys, baserad på de två ingående fas III-studierna RAY samt OPTIMAL. I den senare studien har effekt och säkerhet för temsirolimus utvärderats i jämförelse med provarens val av kemoterapi i monoterapi hos patienter med R/R MCL.

TLV:s bedömning är att det baserat på befintligt underlag inte går att avgöra om Imbruvica har en effektfördel eller ej jämfört med BR eller andra alternativa kemoimmunterapi. 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 den relativa effekten jämfört med BR inte är klarlagd. Vid ett antagande om att det nästan inte föreligger någon effektskillnad (hasardkvot=0,99) gällande totalöverlevnad i företagets analys är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ca 4,5 miljoner kronor.

TLV bedömer att det ansökta priset för Imbruvica inte är rimligt jämfört med kostnaden för BR vid R/R MCL, detta då det inte är visat att Imbruvica har en effektfördel jämfört med BR och andra rituximab-baserade kemoimmunterapi.

För subgruppen cytostatikarefraktära patienter har företaget kommit in med underlag för en jämförelse mot BSC. Då det saknas studier för BSC vid cytostatikarefraktär MCL använder företaget en hypotetisk BSC-arm bestående av de patienter som inte svarat på behandling med antingen Imbruvica eller Torisel i RAY-studien (ej uppnådd objektiv responsfrekvens, ORR). TLV bedömer att metoden som företaget använder för att generera en proxy-arm för 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 mot BSC.

För subgruppen cytostatikarefraktära patienter har företaget även kommit in med ett underlag för en jämförelse mot bortezomib som baseras på en matchad indirekt jämförelse i form av en MAIC-analys. Denna baseras på studien RAY och den enarmade studien PINNACLE. I den senare studien har effekt och säkerhet för bortezomib utvärderats hos patienter med R/R MCL. TLV:s bedömning som baseras på naiva jämförelser av studierna är att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib. Resultaten avseende relativ effekt för OS och PFS utifrån företagets MAIC-analys förefaller rimliga, även om naiva indirekta jämförelser, även matchade sådana, alltid är förknippade med en mycket hög osäkerhet. Företaget tillämpar dock inte resultatet av MAIC-analysen avseende OS i sin hälsoekonomiska analys utan tillämpar där en

naiv (icke-matchad) indirekt jämförelse. Detta eftersom tillämning av proportionella hasarder (förenad med MAIC-analys) leder till en utplanande kurva för bortezomib-armen som enligt företaget inte är kliniskt rättfärdigad

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:s bedömning är 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 bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **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.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

**15 §** 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

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.



## Bilaga 2 – TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica vid MCL

### *Bakgrund*

Inom ramen för aktuellt subventionsärende har TLV analyserat data från patientregistret samt läkemedelsregistret (källa: Socialstyrelsen) med syftet att få en förståelse kring i vilken utsträckning, samt till vilken patientgrupp, Imbruvica förskrivs vid MCL.

### *Resultat*

Följande information kan utläsas från Socialstyrelsens data:

- Antal patienter som förskrivits Imbruvica vid MCL uppdelat per år (totalt sett och antal nytillkomna patienter/år)
- Överlevnad hos patienterna som förskrivits Imbruvica vid MCL
- Behandlingslängd hos patienterna som förskrivits Imbruvica vid MCL
- Överlevnad för patienter med MCL med/utan stamcellstransplantation
- Tid mellan registrerad diagnos (MCL) och start av behandling med Imbruvica
- Åldersfördelning uppdelat på åldersintervall

TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica visar att totalt 45 patienter (varav 27 nyinsatta) förskrevs Imbruvica år 2018 (samtliga med subvention).

TLV:s analys tyder enligt TLV:s bedömning på att de patienter som förskrivs Imbruvica idag sannolikt till stor del motsvarar refraktära patienter eller patienter som av annan anledning inte är lämpliga för behandling med kemoimmunterapi. Detta baseras på att medianöverlevnaden för patienterna som förskrivits Imbruvica är endast 6 månader samt majoriteten har en ålder av över 70 år. TLV:s bedömning stöds av TLV:s kliniska expert. Experten anger dock att en del av de riktigt äldre patienterna kan ha fått Imbruvica som första linjens behandling (p.g.a. de upplevts som för sköra för kemoterapi) snarare än att man fått det p.g.a. de skulle varit refraktära mot andra behandlingar.

[-----  
-----].

### Bilaga 3 – Efterföljande behandling för non- responder (NR)-patienter

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## Bilaga 4 – Patientkaraktistika för NR-patienter vs response- patienter

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## Bilaga 5 – Förpackningar

Tabell 17. Förpackningar

Läkemedel	Kostnad per förpackning	Förpackningsstorlek	Styrka	Administreringstyp	Administreringstyp	Referens
Imbruvica	65 463	28 tabletter	560 mg	Oralt intag	Oralt intag	Ansökt AUP
Bendamustin	3094	50 ml	2,5 mg/ml	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Bendamustin Accord www.apotekethjartat.se
Cyclofosamid	678	1 injektion	1000 mg	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Sendoxan www.apotekethjartat.se
Doxorubicin	103	10 ml	2mg/ml	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Doxorubicin ebewe www.apotekethjartat.se
Prednison	181	30 tabletter 50 mg	50 mg	Oralt intag	Oralt intag	Deltison www.apotekethjartat.se
Rituximab	3533	2 ml	100 mg/ml	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Ritemvia www.apoteket.se
Temsirolimus	8864	1 ml	30 mg/ml	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Torisel www.apotekethjartat.se
Vinkristin	2112	5 ml	2 mg/ml	Intravenös infusion	Intravenös infusion	Vincristine Hospira www.apotekethjartat.se
Bortezomib	7197	1 Injektion	3,5 mg	Intravenös infusion/ Subkutan	Intravenös infusion/ Subkutan	Bortezomib Accord www.apoteket.se

## Bilaga 6 – Företagets känslighetsanalys

### Hela indikationen

Tabell 18. Företagets känslighetsanalys hela indikationen

Parameter	Känslighetsanalys	Skillnad Kostnader	Skillnad QALY:s	Kostnad per vunnet QALY (jämfört med BR)
Tidshorisont	20 år	1 475 276,04 kr	1,56	948 572 kr
Diskonteringsränta, hälsa och kostnader	0%	1 700 184,70 kr	2,16	788 586 kr
	5%	1 398 801,03 kr	1,44	974 540 kr
% patienter som erhåller efterföljande behandling	80% i såväl Imbruvica- som BR-armen	1 525 270,49 kr	1,67	915 925 kr
	100% i såväl Imbruvica- som BR- armen	1 519 314,72 kr	1,66	912 611 kr
Kassering av överblivet läkemedel	Ingen kassering av överblivet läkemedel	1 532 161,83 kr	1,66	920 491 kr
Doseringsintensitet Imbruvica		1 561 637,36 kr	1,66	938 199 kr
Administreringskostnad för intravenös	prisökning med 20 %	1 489 769,47 kr	1,66	895 022 kr
	prisminskning med 20 %	1 513 587,61 kr	1,66	909 332 kr
Kostnader för rutinvård i PFS	prisökning med 20 %	1 509 669,05 kr	1,66	906 978 kr
	prisminskning med 20 %	1 493 688,02 kr	1,66	897 376 kr
Kostnader för rutinvård i PPS	prisökning med 20 %	1 500 381,70 kr	1,66	901 398 kr
	prisminskning med 20 %	1 502 975,38 kr	1,66	902 956 kr
Kostnader för rutinvård för bästa tillgängliga stödjande vård	prisökning med 20 %	1 524 105,34 kr	1,66	915 651 kr
	prisminskning med 20 %	1 479 251,73 kr	1,66	888 703 kr
Kostnad palliativ vård i livets slutskede	prisökning med 20 %	1 500 820,25 kr	1,66	901 661 kr
	prisminskning med 20 %	1 502 536,83 kr	1,66	902 693 kr

## 8 Referenser

---

- [1] R. c. Syd, "Mantelcellslymfom: Nationellt vårdprogram," vol. Version 2.0, 2018-02-06 2018.
- [2] Internetmedicin.se, "Mantelcellslymfom," 2019.
- [3] M. Dreyling, W. Jurczak, M. Jerkeman, R. S. Silva, C. Rusconi, M. Trneny, *et al.*, "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study," *Lancet*, vol. 387, pp. 770-8, Feb 20 2016.
- [4] S. Rule, W. Jurczak, M. Jerkeman, C. Rusconi, M. Trneny, F. Offner, *et al.*, "Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study," *Leukemia*, vol. 32, pp. 1799-1803, Aug 2018.
- [5] G. Hess, R. Herbrecht, J. Romaguera, G. Verhoef, M. Crump, C. Gisselbrecht, *et al.*, "Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 3822-9, Aug 10 2009.
- [6] M. S. Czuczman, A. Goy, D. Lamonica, D. A. Graf, M. C. Munteanu, and R. H. van der Jagt, "Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings," *Ann Hematol*, vol. 94, pp. 2025-32, Dec 2015.
- [7] K. S. Robinson, M. E. Williams, R. H. van der Jagt, P. Cohen, J. A. Herst, A. Tulpule, *et al.*, "Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 4473-9, Sep 20 2008.
- [8] M. J. Rummel, S. E. Al-Batran, S. Z. Kim, M. Welslau, R. Hecker, D. Kofahl-Krause, *et al.*, "Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 3383-9, May 20 2005.
- [9] C. Visco, S. Finotto, R. Zambello, R. Paolini, A. Menin, R. Zanotti, *et al.*, "Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation," *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 1442-9, Apr 10 2013.
- [10] C. P. Balijepalli, MPH and I. M. Iheanacho, "Bucher Versus Bayesian NMA Approaches for Indirect Treatment Comparisons; What Do HTA Agencies Want?," *Evidera.com*, 2018.
- [11] K. M. Beusterien, J. Davies, M. Leach, D. Meiklejohn, J. L. Grinspan, A. O'Toole, *et al.*, "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study," *Health and quality of life outcomes*, vol. 8, pp. 50-50, 2010.