TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Imbruvica (ibrutinib)

Utvärderad indikation

Imbruvica i monoterapi vid behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 2011/2022
Datum för nämndmöte: 2022-09-22
Punkt enligt föredragningslista: 14

Översikt

Produkten	
Varumärke	Imbruvica 560 mg
Aktiv substans	ibrutinib
ATC-kod	L01EL01
Beredningsform	Filmdragerad tablett, 560 mg
Företag	Janssen-Cilag AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel (nyansökan för aktuell indikation)
Sista beslutsdag	2022-12-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Cytostatikarefraktärt mantelcellslymfom (MCL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	bortezomib
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 [--] patienter per år.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Totalt [--] kr per år (AIP).

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: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (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.

Diarienummer: 2011/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	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.
Företagets pris	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: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext
Subventioneras endast till patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.

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

- Mantelcellslymfom är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter.

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

- Aktiva substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinas (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 avser en begränsad patientgrupp inom indikationen för MCL, nämligen behandling av patienter med cytostatikarefraktärt mantelcellslymfom (MCL) eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga.

- Subventionsansökan gäller filmdragerad tablett av Imbruvica i styrkan 560 mg, som endast är avsedd att användas vid indikationen MCL.

- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.

- Vid cytostatikarefraktär MCL bedömer TLV att bortezomib utgör det mest relevanta jämförelsealternativet. Bortezomibgenerika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser och originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventioneras utan begränsning. Användningen av bortezomib i klinisk praxis är dock begränsad. Den begränsade användningen av bortezomib i Sverige beror enligt tidigare bedömning av TLV (dnr 2522/2019) på att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid MCL utanför subventionsbegränsningen då Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga behandlingsalternativ. En övrig fördel är att Imbruvica ges i tablettform medan bortezomib ges på sjukhus. TLV har i en tidigare utredning (dnr 2522/2019) gjort bedömningen att bästa understödjande behandling (BSC) utgör ett möjligt, om än hypotetiskt, jämförelsealternativ till Imbruvica vid refraktär MCL. 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. En jämförelse mot BSC bedöms därför vara mindre relevant än bortezomib.

- Effektdata för Imbruvica är hämtad från en randomiserad oblindad fas-III studie (RAY). I studien jämförs Imbruvica med Torisel (temsirolimus) hos patienter med recidiverande eller behandlingsrefraktär (R/R) MCL. Underlaget inkluderar även data

från en långtidsuppföljning av Imbruvica. Data kommer från poolad analys av tre kliniska studier (fas II-studierna PCYC-1104 och SPARK och fas III-studien RAY) med en maximal uppföljningstid på nästan 10 år.

- Data från direkt jämförande studier av Imbruvica och bortezomib finns inte tillgängligt. Företaget utvärderar i stället den relativa effekten av Imbruvica jämfört med bortezomib genom en indirekt jämförelse (ITC). TLV:s bedömning baserat på ITC är att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib. Resultaten avseende relativ effekt för OS och PFS utifrån företagets matchade indirekta jämförelse (MAIC) förefaller rimliga, även om indirekta jämförelser av studier, även matchade sådana, alltid är förknippade med en mycket hög osäkerhet.

- TLV:s bedömning är att den hälsoekonomiska analysen omgärdas av hög osäkerhet. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt då antaganden baseras på små studiepopulationer och indirekta jämförelser.

- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användningen minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

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

- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 970 000 kronor när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen. Kostnaden per vunnet QALY bedöms ligga i nivå med den kostnad per QALY som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

- Eftersom företaget endast ansökt om subvention för en begränsad patientpopulationen inom Imbruvicas godkända indikation avseende MCL föreslås subventionen begränsas till denna patientgrupp.

- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för vuxna patienter med cytostatikarefraktärt mantelcellslymfom (MCL) eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

2.1 Mantelcellslymfom 1
2.2 Läkemedlet 2
2.3 Behandling och svårighetsgrad 2
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 7

3 Hälsoekonomi 14

3.1 Effektmått 14
3.2 Kostnader och resursutnyttjande 16

4 Resultat 19

4.1 Företagets grundscenario 19
4.2 TLV:s grundscenario 20
4.3 TLV:s känslighetsanalyser 21
4.4 Osäkerhet i resultaten 21
4.5 Budgetpåverkan 21
4.6 Samlad bedömning av resultaten 22

5 Subvention och prisnivåer i andra länder 22

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 22

6 Regler och praxis 24

6.1 Den etiska plattformen 24
6.2 Författningstext m.m. 24
6.3 Praxis 24

7 Sammanvägning 25

8 Referenser 27

Bilagor 29

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 29
Bilaga 2 – Förskrivningsdata från Socialstyrelsens hälsodataregister 30

1 Bakgrund

Företaget har i en tidigare subventionsansökan (dnr 4876/2014) ansökt om att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) respektive recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL). TLV beslutade i juni 2015 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; del (17p) eller en genmutation i *TP53*-genen.

Företaget har senare inkommit med en subventionsansökan (dnr 2522/2019) där man ansökt om att en ny styrka (560 mg) av Imbruvica filmdragerade tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna vid R/R MCL. Ansökan begränsades under ärendets gång till att endast avse patienter med MCL som inte svarat tillfredsställande på kemoimmunterapi. TLV beslutade i mars 2020 att avslå företagets ansökan.

Aktuell subventionsansökan avser styrkan 560 mg, filmdragerad tablett, vid behandling av en begränsad patientgrupp inom indikationen för MCL, nämligen behandling av vuxna patienter med cytostatikarefraktärt MCL eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga. Tabletter med styrkan 560 mg är endast avsedd att användas vid indikationen MCL.

2 Medicinskt underlag

2.1 Mantelcellslymfom

I Sverige insjuknar 80–100 individer årligen i mantelcellslymfom (MCL). Ordet mantelcellslymfom kommer från att man sett en malign transformation av de B-lymfocyter som är belägna som en ”mantel” runt tillväxtzonerna (germinalcentrum) i affekterade lymfkörtlar [1]. Mellan 2007–2020 har 1 681 patienter med diagnos MCL rapporterats till nationellt kvalitetsregister för lymfom [2]. Det motsvarar 6,1 procent av alla rapporterade lymfomfall under samma period. Åldern vid diagnos är runt 70 år [1, 3].

MCL kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar men även i andra organ, mjältförstoring eller genom förhöjt antal lymfocyter i blod [1]. Vanligt förekommande symtom vid diagnos är förstorade lymfkörtlar, trötthet, gastrointestinal påverkan, feber, nattsvettningar och viktnedgång. MCL debuterar ofta som spridd sjukdom [1, 4]. MCL drabbar oftare män (ratio 2,6:1) och incidensen av MCL har ökat något över tid [1, 5].

Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp men det förekommer viss heterogenitet [1]. Det finns en undergrupp patienter som har ett mer stillsamt sjukdomsförlopp och där behandling inte alltid behövs initialt. Under åren 2016–2019 rapporterades aktiv behandling för 90 procent av patienter med MCL som var 70 år eller yngre [2]. Bland patienter äldre än 70 år var andelen aktivt behandlade färre, 78 procent.

Den progressionsfria överlevnaden efter första linjens behandling är ungefär 3–4 år, men responstiden blir kortare vid senare behandlingslinjer [6-8]. Progressionsfri överlevnad efter andra och tredje linjens behandling är 11–14 månader respektive 6 månader i median. För patienter med tidiga återfall (<24 månader) har behandling med Brutons tyrosinkinas (BTK)-hämmare ibrutinib visat bättre effekt jämfört med kemoterapi [9, 10]. Med dagens behandlingsalternativ anses dock R/R MCL oftast vara en icke kurabel sjukdom [1, 5]. Sjukdomsåterfall förekommer även så sent som 10 år efter behandling [11]. Patienter med återfall efter recidivbehandling med BTK-hämmare har rapporterats ha dålig prognos [12, 13].

2.2 Läkemedlet

Imbruvica innehåller den aktiva substansen ibrutinib. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Imbruvica (kapsel 140 mg) utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 21 oktober 2014. Under 2019 godkändes även 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

Imbruvica filmdragerade tabletter á 560 mg omfattas sedan tidigare inte av läkemedelsförmånerna.

Indikation

Imbruvica som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL).[1]

Verkningsmekanism

Substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinas (BTK). BTK ingår B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar i B-celler. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cellsmaligniteter, inklusive MCL, diffust storcelligt B-cellslymfom, follikulärt lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Behandling med ibrutinib orsakar hämning av BTK och nedströms cellsinaleringsvägar och antalet cancerceller minskar.

Dosering/administrering

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

2.3 Behandling och svårighetsgrad

Aktuella behandlingsrekommendationer vid R/R MCL

Delar av nedanstående information är hämtat från det nationella vårdprogrammet för Mantelcellslymfom version 3.0, fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2021-09-07, samt europeiska riktlinjer av European Society for Medical Oncology (ESMO) [3].

Vid MCL rekommenderas om möjligt behandling inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig.

Första linjens systemiska behandling vid MCL i annat fall
Som första linjens behandling vid MCL till patienter med biologisk ålder <70 år som bedöms kunna genomgå högdos kemoterapi med autologt stamcellsstöd rekommenderas rituximab (R-), en monoklonal anti-CD20 antikropp, och antracyklinbaserad behandling i kombination med cytarabin och konsoliderande högdosbehandling. Rekommenderade behandlingsregimer är:

- Nordiskt MCL-2-protokoll [1, 14]. Behandlingen börjar med 6 cykler Maxi-CHOP (cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin och en kortikosteroid) vilket alterneras med rituximab-cytarabin[2] var 3:e vecka.

[1] Imbruvica i monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är även godkänt för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) samt för vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.
[2] Cytarabin benämnas även cytosine arabinoside (Ara-C).

- Sex cykler med omväxlande R-CHOP/R-DHAX[3] var 3:e vecka.

För patienter som uppvisat minst ett partiellt svar avslutas behandlingen med högdosbehandling BEAM (cytarabin-etoposid-karmustin-melfalan)[4] samt autolog stamcellstransplantation (auto-SCT). Efter högdoskemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med rituximab var 8:e vecka under 3 års tid. Behandlingen påbörjas då patienten har acceptabel benmärgsfunktion efter auto-SCT.

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas i tidigt skede för högriskpatienter (enligt internationellt prognostiskt index MIPI[5]) med *TP53*-mutation eller blastoid variant av MCL eftersom dessa har dålig prognos även efter intensiv cytostatikabehandling och högdosbehandling.

För äldre patienter med utbredd och symptomgivande sjukdom, stadium II-IV, rekommenderas behandlingsregimer så som R-bendamustin med rituximab som underhållsbehandling. Valet av behandling baseras på allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder. Äldre patienter aktuella för mer intensiv behandling, men ej auto-SCT, rekommenderas behandling med VR-CAP[6] med rituximab som underhållsbehandling i 2 år.

Enligt data från nationellt kvalitetsregister för lymfom för patienter diagnostiserade 2006–2018 (n=1411 patienter) var bendamustin (29 procent) och Maxi-CHOP alternerat R-cytarabin, enligt MCL2-protokoll (21 procent), de vanligaste förekommande behandlingsalternativen i första linjen. 19 procent av patienterna rapporterades ha genomgått auto-SCT [2, 7].

Recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R MCL):
Rekommendationer gällande standardbehandling saknas i stort sett vid återfall av MCL, och patienter bör i första hand behandlas inom kliniska prövningar. Yngre patienter med återfall av MCL och som tidigare genomgått högdosbehandling med auto-SCT rekommenderas allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) då det ger möjlighet till långtidsremission.[7] Allo-SCT är dock förknippad med en betydande morbiditet och mortalitet [15]. Avgörande vid val av behandling är patients biologiska ålder och eventuell samsjuklighet. För att uppnå tillräckligt stabil remission inför SCT bör patienten få så kallad induktionsbehandling. Val av induktionsbehandling beror av vilken primärbehandling som patienten erhållit. Patienter med återfall efter MCL-2-protokoll kan exempelvis få R-Bendamustin, eventuellt med tillägg av cytarabin (R-BAC). För patienter med cytostatikarefraktär sjukdom, rekommenderas behandling med Imbruvica som induktionsbehandling inför allo-SCT. Rekommendation om användning av Imbruvica vid MCL baseras på yttrande från rådet av nya terapier (NT-rådet) och Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) 2017 [16]:

- Att använda ibrutinib vid mantelcellslymfom som överbryggade behandling inför kurativ allo-SCT.

- Att i övrigt avstå från att använda ibrutinib vid mantelcellslymfom.

Enligt NT-rådets uppskattning är det ungefär 3–6 patienter per år som berörs av NT-rådets rekommendation.

---

[3] R-DHAX är en förkortning för rituximab (R) i kombination med dexamethasone-cytarabine-oxaliplatin.
[4] Mer detaljerad information gällande behandlingsregimer (Maxi-CHOP, BEAM, Ara-C, R-DHAX etc.) finns tillgängligt via nationella regimbiblioteket http://regimbiblioteket.se/
[5] MIPI är en förkortning för "The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index". Index baseras på ålder, funktionsstatus, laktatdehydrogenas (LD) värde och leukocyter (LPK).
[6] VR-CAP är en förkortning för behandlingskombinationen bortezomib-rituximab-cyklofosfamid-doxorubicin. Bortezomib är proteasom hämmare.
[7] 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 och som inte är aktuella för allo-SCT
Liksom inför allo-SCT avgörs behandlingsvalet även här av vilken primärbehandling som givits tidigare. Rekommenderad behandling vid återfall:

- Om R-bendamustin givits primärt: VR-CAP, R-CHOP eller R-cytarabin
- Om VR-CAP eller R-CHOP givits primärt: R-bendamustin[8], R-cytarabin eller kombinationen av dessa (R-BAC).
- Kombinationen R-gemicitabin-oxaliplatin (R-GEMOX) är ett alternativ som kan ges oavsett given primärbehandling.

Om mer än sex månader förflutit sedan senaste dosen rituximab bör rituximab ingå i kombination med kemoterapi.

Vid icke-symptomgivande sjukdom kan exspektans övervägas också vid återfall. Andra aktiva läkemedel som omnämns i vårdprogrammet vid återfall av MCL är Torisel (temsirolimus) och lenalidomid. Dessa läkemedel bör begränsas till patienter med cytostatikarefraktär sjukdom, som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig recidivbehandling. Bortezomib ingår i kombinationsbehandling VR-CAP men kan även ges i monoterapi. Som läkemedel under utveckling nämns BTK-hämmare som acalabrutinib (Calquence), zanubrutinib (Brukinsa) och pirtobrutinib, BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) och brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

Enligt europeiska behandlingsriktlinjer (ESMO) bör en målriktad behandling övervägas vid tidigt återfall (<12–24 månader) eller vid refraktärt MCL [3]. Brutons tyrosinkinas (BTK)-hämmare (ibrutinib) har rapporterats ge högst responsfrekvens. Vid kontraindikation mot ibrutinib, speciellt vid hög risk för blödning, nämns lenalidomid (Revlimid) i kombination med rituximab, samt temsirolimus och bortezomib som behandlingsalternativ.

Jämförelsealternativ

Cytostatikarefraktära patienter
Ansökan avser en begränsad subvention för subgruppen cytostatikarefraktära patienter enligt följande definition: "patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med sådana"
Andra skäl innefattar enligt företaget:

Patienter som har en kraftig benmärgspåverkan efter tidigare cytostatikabehandling
Patienter som tidigare fått R-bendamustin 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 rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi).

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.

[8] Enligt data från nationellt kvalitetsregister för lymfom var R-bendamustin den vanligast behandlingen i andra linje hos patienter som diagnostiserats under perioden 2006 till 2018.

Företagets val av jämförelsealternativ för cytostatikarefraktära patienter:
Företaget har i tidigare utredning angett att man anser att bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica vid refraktär sjukdom. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ utifrån expertutlåtande. Klinisk expert som kontaktats på uppdrag av företaget vid det tidigare ansökningstillfället (dnr 2522/2019) har uttryckt att bortezomib sällan används vid behandling av MCL i Sverige och att antalet patienter som förskrivs bortezomib vid MCL sannolikt understiger 3 patienter per år.

Revlimid har godkänd indikation vid MCL samt omfattas av generell subvention, men anses inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ av företaget då Revlimid enligt FASS inte rekommenderas till patienter med stor tumörbörda om andra terapier finns att tillgå. Företagets tillfrågade kliniska expert har uppgett 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.

I aktuella ansökan har företaget i sin hälsoekonomiska modell dock antagit bortezomib som komparator eftersom TLV i tidigare subventionsbeslut dnr 2522/2019 bedömt att företagets metod för jämförelse mot BSC är för osäker för att användas som underlag för en bedömning om relativ effekt mot BSC.

TLV:s diskussion
Rekommendationer gällande standardbehandling saknas i stort sett vid återfall av MCL och val av behandling påverkas av ålder, eventuell samsjuklighet, vilka behandlingar patienten erhållit tidigare och tidpunkt för återfall i förhållande till förgående behandling.

Definition av aktuell subgrupp och bedömning om jämförelsealternativ baseras i huvudsak på tidigare utredning och subventionsbeslut, dnr 2522/2019, enligt:

- Företagets definition av subgruppen refraktära patienter ”patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med sådana” anses vara rimlig.

- För subgruppen cytostatikarefraktära patienter utgör bortezomib det mest relevanta jämförelsealternativet. Bortezomibgenerika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel till avtalade priser och originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventioneras utan begränsning. Motivering av jämförelsealternativ är i enlighet med den diskussion som framförts i beslutsunderlag dnr 2522/2019. Delar av diskussionen i tidigare beslutsunderlag återges nedan.

TLV:s bedömning 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 som utvärderat Imbruvica vs Torisel vid R/R MCL var andelen patienter med refraktär sjukdom cirka 30 procent. TLV:s bedömning, som också stödjs av tidigare anlitad 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.

I europeiska behandlingsriktlinjer (ESMO) och gällande vårdprogram för MCL nämns lenalidomid, Torisel och bortezomib som alternativ för cytostatikarefarktära patienter som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig rekommenderad recidivbehandling. TLV:s kliniska expert (anlitad i samband med den tidigare utredningen, dnr 2522/2019) uttryckte då att det var oklart vilket av ovan nämnda läkemedel som har störst användning vid MCL men att bortezomib troligtvis används mest då stor erfarenhet finns av preparatet från myelomområdet.

TLV:s expert i tidigare utredning uttryckte också att Bortezomib troligtvis oftast ges i kombination med cytarabin och dexametason, eller med rituximab såvida patienten inte progredierat under pågående behandling med rituximab.

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 beslutsunderlag dnr 2522/2019, bilaga 2). 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 och längst uppföljning vid MCL.

Förskrivningsdata från Socialstyrelsen hälsodataregister visar att man fortsatt att förskriva Imbruvica till patienter med MCL diagnos, se bilaga 2.

På frågan om vilket av läkemedlen som skulle användas mest vid cytostatikarefraktär MCL om Imbruvica inte hade funnits tillgängligt anger TLV:s expert i tidigare utredning att man troligtvis skulle välja mellan bortezomib och Revlimid (lenalidomid), 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. TLV:s expert uppger att Torisel används väldigt lite.

Revlimid (lenalidomid) har godkänd indikation vid MCL samt omfattas av generell subvention. Lenalidomidgenerika finns också tillgängligt. Behandling med lenalidomid rekommenderas däremot inte till patienter med stor tumörbörda om andra behandlingsalternativ finns tillgängligt [17].

Torisel (temsirolimus) [9] är indicerat för behandling av vuxna patienter vid R/R MCL men saknar subvention.

TLV:s bedömning:
Vid refraktär sjukdom bedöms bortezomib utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica.

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, trots avsaknad av subvention. Anledningen till att Imbruvica förskrivs vid refraktär MCL beror enligt TLV:s tidigare 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.

TLV har i en tidigare utredning (dnr 2522/2019) gjort bedömningen att bästa understödjande behandling (BSC) utgör ett möjligt, om än hypotetiskt, jämförelsealternativ till Imbruvica vid refraktär MCL. 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. En jämförelse mot BSC bedöms därför vara mindre relevant än bortezomib.

[9] Torisel (temsirolimus) är ett rekvisitionsläkemedel. Torisel har inte utvärderats av TLV.

Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har i en tidigare utredning (dnr 2522/2019) bedömt svårighetsgraden för patienter med R/R MCL som mycket hög. TLV finner inte anledning att frångå tidigare bedömning.

Relativa 3-årsöverlevnaden för patienter diagnostiserade med MCL var 61 procent baserat på Real World Evidence (RWE) studie där kliniska data från Sverige och Danmark för åren 2006–2011 analyserats [5]. Sjukdomen svarar initialt vanligen på behandling med kemoterapi men vid återfall är sjukdomen generellt mer resistent mot kemoterapi. För patienter med tidig sjukdomsprogression (<24 månader) är prognosen i regel sämre [1, 7].

Behandlingen vid MCL är ofta förenad med biverkningar som påverkar livskvalitén negativt [1].

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

Kliniska studier

Det kliniska underlaget består av data från en randomiserad oblindad fas-III studie (RAY)[18] som utvärderat effekt och säkerhet för ibrutinib jämfört med temsirolimus vid R/R MCL. Underlag innefattar även resultat från en långtidsuppföljning av ibrutinib. Långtidsuppföljningen baseras på en poolad analys av tre kliniska studier (fas II-studierna PCYC-1104 [NCT01236391] och SPARK [NCT01599949], samt fas III-studien RAY [NCT01646021])[19].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Population	Utfall*
RAY (MCL3001, NCT01646021)	Öppen randomiserad multicenterstudie	Temsirolimus (n=141)	R/R MCL N=280	PFS (median) Ibrutinib: 15,6 mån (95% KI 0,34, 0,51) Temsirolimus: 6,2 mån (95% KI 0,09, 0,21) HR: 0,45 (95% KI 0,35, 0,6) p<0,0001 OS (median) Ibrutinib: 30,3 mån (95% KI 19,1, 42,1) Temsirolimus: 23,5 mån (95% KI 13, 30,7) HR: 0,74 (95% KI 0,54, 1,02) p=0,0621 ORR Ibrutinib: 77% (CR: 23 %) Temsirolimus: 46,8% (CR: 2,8 %) OR: 4,27 (95% KI 2,47, 7,39)

* Utfallsmått per investigator (utredare) vid en uppföljningstid på 38,7 månader (median)

Metod

Effekt och säkerhet för ibrutinib har utvärderats i en randomiserad, multicenter, oblindad 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 tyrosinkinas (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 [20]. Mediantiden för uppföljning var då 38,7 månader och median behandlingslängd med ibrutinib var 14,4 månader.

Bakgrundskarakteristika

Bakgrundskarakteristika för studiepopulationen framgår av tabell 2.

Tabell 2. Sjukdomskarakteristiska hos populationen i RAY-studien.

	Ibrutinib (n=139)	Temsirolimus (n=141)	Total (n=280)
Age			
Median (IQR), years	67 (11)	68 (13)	68 (13)
≥65 years	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)
Sex			
Male	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)
Race			
White	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)
Asian	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)
Other, unknown	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)
ECOG performance status			
0	67 (48%)	67 (48%)	134 (48%)
1	71 (51%)	72 (51%)	143 (51%)
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
Time from initial diagnosis to randomisation (months)			
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%)
Time from end of last previous therapy to randomisation (months)			
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)
Stage of MCL at study entry			
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%)
Type of histology			
Blastoid	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)
Non-blastoid	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)
sMIPI			
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%)
Previous lines of therapy			
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%)
Type of treatment indication			
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 (%) CR (%)	72 19	40 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), se figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid i månader. PFS per investigator assessment/prövarbedömd. Patienter censurerades vid sista tidpunkt för kontakt. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Mediantid för uppföljning 38,7 månader.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

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, se figur 2. Vid den uppdaterade effektanalysen hade 55/141 (39 procent) korsat över och erhållit ibrutinib. Vid analystillfället hade 77 (55 procent) patienter i ibrutinib-armen avlidit. Motsvarande siffra för patienter behandlade med temsirolimus var 83 patienter (59 procent).

Figur 2. Kaplan-Meierestimat för total överlevnad (OS) över tid i månader. Under grafer redovisas antal individer i riskzon. Mediantid för uppföljning 38,7 månader.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

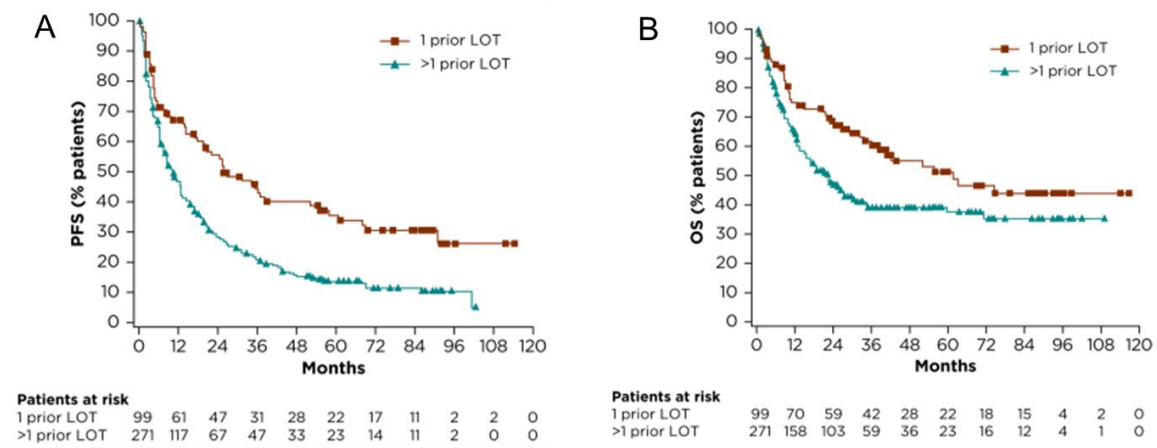
Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 38,7 månader) var ORR för ibrutinib 77 procent (varav patienter med CR: 23 procent) jämfört med 47 procent för temsirolimus (CR: 3 procent), odds ratio 4,27 (95% KI: 2,47–7,39); P <0,0001.

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)[20].

Långtidsuppföljning av ibrutinib vid R/R MCL- en poolad analys
Företaget har inkluderat data från en poolad analys av tre kliniska studier, två öppna icke-randomiserade fas II-studier, PCYC-1104 (n=115)[10] och SPARK (n=120)[11] samt fas III-studien RAY (n=139)[19]. Totalt ingick 370 R/R MCL patienter, rekryterade under perioden 2011–2013. Baslinjekarakteristika var generellt jämförbara mellan studier. PCYC-1104 studien hade dock en något högre andel patienter med intermediär/hög risk (enligt MIPI index) MCL. Av de 370 patienter som erhållit behandling med ibrutinib var det 87 patienter som fortfarande ansågs gynnas av ibrutinib. Dessa 87 patienter enrollerades i en öppen förlängningsstudie (CAN3001, NCT01804686) för långtidsuppföljning av ibrutinib. Vid brytpunkten för datainsamling (mars 2021) stod 6,5 procent (24/370) av patienterna fortfarande på behandling med ibrutinib. Uppföljningstiden för de 24 patienter som fortfarande stod kvar på behandling var i median 7,8 år (intervall: 7,1–9,7 år). 31 procent (115/370) av patienterna behandlades med ibrutinib ≥2 år och 12 procent (45/370) stod på behandling i ≥5 år. Sjukdomsutvärderingar utfördes enligt rutinmässig klinisk praxis. Majoriteten av patienter avbröt behandling med ibrutinib på grund av sjukdomsprogression (62 procent). Prövarbedömd PFS och OS var i median 25,4 månader respektive 61,6 månader. ORR var 78 procent (varav patienter med CR: 37 procent). De patienter som erhöll ibrutinb som andra linjens behandling uppvisade generellt bättre PFS och OS jämfört med den grupp som erhållit behandlingen i senare linje, se figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad (A) och total överlevnad (B) över tid i månader. Data är uppdelat per "en tidigare linje" (n=99) samt "fler än en tidigare linje" (n=271). Maximal uppföljningstid vid databrytpunkten var 9,7 år.
Förkortningar: LOT = Line of therapy.



[10] Rapporterad PFS och OS vid 24 mån var 31 respektive 47 procent.
[11] PFS och OS vid 24 mån var 47 respektive 56 procent

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

Vid långtidsuppföljning av ibrutinb (poolad analys) dokumenterades endast biverkningar av särskilt intresse och av grad 3 eller högre. Vid långtidsuppföljning observerades inga nya oväntade biverkningar jämfört med det som dokumenterats under de två första åren.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Cytostatikarefraktär MCL - Indirekt jämförelse mellan Imbruvica och bortezomib.

Metod

Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan ibrutinib och bortezomib har relativ effekt utvärderats genom indirekt jämförelse (indirect treatment comparison, ITC). Företaget har utfört en matchad justerad indirekt jämförelse (matching adjusted indirect comparisons, MAIC)[12] utan ankare (unanchored) för att justera för skillnader i bakgrundskarakteristika mellan RAY-studien (20 månaders uppföljningsdata) och den enarmade studien PINNACLE [21]. I PINNACLE har effekten av behandling med bortezomib vid R/R MCL utvärderats. 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 cytostatikarefraktära/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 på grund av 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 anser företaget att antagandet bör betraktas som rimligt.

[12] Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering (en typ av propensity score-viktning) för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakterisktika mellan de ingående studierna.

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. 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.

TLV:s bedömning:

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 ITC:s, även matchade, som sådana är mycket osäkra.

3 Hälsoekonomi

Företaget har genomfört en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en partitioned survival-modell där Imbruvica jämförs med bortezomib.

Modellen är indelad i tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Data och patientkarakteristika i modellen är främst hämtade från den kliniska studien RAY. Vid behandlingsstart var patienternas genomsnittsålder 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).

De flesta antaganden i företagets hälsoekonomiska analys motsvarar de från tidigare subventionsansökan (dnr 2522/2019). Företaget har inom ramen för denna ansökan justerat antaganden gällande hälsorelaterad livskvalitet, läkemedels- och administreringskostnad för bortezomib samt kostnader för efterföljande behandling. Övriga kostnadsposter har inte justerats av företaget eller TLV då en uppdatering till 2022 års prisnivå bedöms ha en marginell inverkan på resultatet.

3.1 Effektmått

Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är PFS och 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.

Företaget har för Imbruvica-armen extrapolerat PFS och OS med en exponential- respektive log-normal fördelning. I bortezomib-armen har PFS skattats i relation till PFS-kurvan i Imbruvica-armen med hjälp av den hasardkvot som företaget har beräknat i sin MAIC-analys. MAIC-analysen är baserad på de två kliniska studierna RAY och PINNACLE (se avsnitt 2.4). OS i bortezomib-armen har extrapolerats separat från OS i Imbruvica-armen med hjälp av en exponentialfördelning. Kaplan-Meier-estimaten som den extrapolerade OS-kurvan är baserad på härrör ur den kliniska studien PINNACLE. Överlevnadskurvor baserade på företagets antaganden återfinns i figur 4 respektive figur 5 nedan.

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

Företaget har inkommit med resultat från en poolad analys av studierna RAY, PCYC-1104 och SPARK, publicerad i mars 2022 (se avsnitt 2.4) [21] I analysen ingick 370 R/R MCL-patienter som behandlats med Imbruvica, med en uppföljningstid på närmare 10 år. Då OS-kurvorna i publikationen endast redovisas separat för patienter som genomgått en respektive flera tidigare behandlingar har företaget valt att inte uppdatera sin hälsoekonomiska modell med dessa OS-data. Företaget poängterar dock att OS-kurvan, för båda subgrupperna, når en platå efter cirka 36 till 60 månader fram till år 10 och att detta indikerar att extrapoleringen av OS i Imbruvica-armen är konservativ, se figur 6 nedan. Enligt företaget bör resultaten från den poolade analysen tas i beaktande vid skattningen av Imbruvicas långvariga behandlingseffekt för hela patientpopulationen.

Figur 4. Extrapolerad PFS och KM-estimat i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 5. Extrapolerad OS och KM-estimat i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 6. Extrapolerad OS i företagets grundscenario och KM-estimat från poolad analys

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

TLV är enigt med företaget om att resultaten från den poolade analysen bör tas i beaktande vid skattningen av Imbruvicas långvariga behandlingseffekt. Då företaget inte har uppdaterat sin hälsoekonomiska modell med dessa OS-data, och den relativa effekten mellan Imbruvica och bortezomib är baserad på en indirekt jämförelse, kvarstår dock stora osäkerheter i modelleringen. Vidare är alla skattningar av långsiktig OS hos patienter med MCL osäkra. Detta beror på att sena återfall förekommer (upp till 10 år efter behandling)[11]. Patienter med återfall efter målinriktad behandling med BTK-hämmare (såsom Imbruvica) har dessutom i regel en sämre prognos[12, 13].

Slutet av KM-estimaten från den poolade analysen företaget hänvisar till är osäkra då de baseras på ett mycket litet patientantal. Figur 6 ovan illustrerar dessutom att fram till cirka 40 månader överskattar extrapoleringen OS för patientgruppen med mer än en tidigare behandling.

TLV:s bedömning: Den poolade analysen har en maximal uppföljningstid om 9,7 år och vid brytpunkt för datainsamling stod endast 6,4 procent av patienterna kvar på behandling. 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 effektfördel upphör (HR=1) efter 10 år.

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. I det progressionsfria hälsotillståndet antas att patienter som behandlas med bortezomib erhåller samma livskvalitet som patienter som behandlas med Imbruvica.

Nyttovikterna i det progredierade sjukdomstillståndet är baserade på en studie av Beusterien et al. (2010) [22]. Inom den studien uppmättes livskvalitet hos patienter med kronisk lymfatisk 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, däribland RAY-studien.

Nyttovikterna i företagets grundscenario redovisas i tabell 4 nedan.

Tabell 4. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Nyttovikt	Källa
Progressionsfri sjukdom	0,779	MCL3001 (RAY)
Progredierad sjukdom	0,636	Beusterien et al. 2010

TLV:s bedömning: 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 dock inte detta av TLV.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Imbruvica ingår i läkemedelsförmånerna för styrkorna 140, 280, och 420 mg med begränsning till patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation. Denna ansökan omfattar

Imbruvica 560 mg, ansökt AUP uppgår till 4,17 kronor per mg. 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 dosintensitet till 96,3 procent. I företagets grundscenario uppgår därför läkemedelskostnaden för Imbruvica per fyraveckorscykel till cirka 63 000 kronor till ansökt AUP. Behandlingslängden är modellerad efter PFS.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna från den 1 oktober 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Imbruvica till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar.

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

Läkemedelskostnaden för bortezomib är beräknad utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser hos Sveriges regioner. Företaget har tagit fram avtalade priser samt data över försäljning från 20 regioner. Det viktade genomsnittliga priset för bortezomib som används i företagets grundscenario blir därmed 1 185 kronor per förpackning, vilket resulterar i en kostnad om 7 110 eller 4 740 kronor per fyraveckorscykel.

Efterföljande behandling

Då det saknas relevanta behandlingsalternativ för cytostatikarefraktära patienter har företaget inte inkluderat några kostnader för efterföljande behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, likt företaget, att det varken i Imbruvica- eller bortezomib-armen är rimligt att tillämpa någon efterföljande behandling. Anledningen till detta är att det saknas relevanta behandlingsalternativ.

Administreringskostnader

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

Bortezomib administreras, enligt företaget, via intravenös infusion och med anledning av detta antar företaget att administrering av bortezomib är förknippad med administreringskostnader. Enligt företagets beräkningar kostar administrering via intravenös infusion 4 512 kronor per läkemedel och tillfälle.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företaget har överskattat administreringskostnaden för bortezomib. Detta då bortezomib främst administreras subkutant [23]. Kostnaden för subkutan administrering är lägre än den företaget tillämpar i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en kostnad om 3 076 kronor för subkutan administrering med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022.

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. Företaget har dock 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 (dnr 4876/2014). 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, Granulocytkolonistimulerande 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.

Responsfrekvensen av bortezomib är baserad på resultat från studien PINNACLE.

Tabell 5. Rutinvårdskostnader

Hälsotillstånd	Kostnad per cykel per patient
Progressionsfritt hälsotillstånd	
Rutinvård för patienter i Imbruvica-armen	2 224 kr
Rutinvård för patienter i bortezomib-armen	2 643 kr
Progredierat hälsotillstånd	
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: TLV bedömer att företaget möjligen har underskattat behovet av rutinvård i det progressionsfria hälsotillståndet för patienter som behandlas med bortezomib. Detta då patienterna i PINNACLE var något friskare än patienterna i RAY-studien. Utifrån tillgängliga data har det emellertid inte varit möjligt för TLV att utröna i vilken utsträckning responsfrekvensen är överskattad och således har TLV inte korrigerat dessa kostnader.

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.

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 (dnr 1314/2013).

Indirekta kostnader

I företagets analys beaktas inga indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s grundscenario.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

• PFS och OS för Imbruvica-armen har extrapolerats med hjälp av en exponential- respektive log-normal fördelning.
• PFS för bortezomib-armen har skattats i relation till motsvarande kurva i Imbruvica-armen.
• OS för bortezomib-armen har extrapolerats med en exponentialfördelning.
• Tillståndsspecifika nyttovikter i det progressionsfria hälsotillståndet
• Läkemedelskostnaden för bortezomib baseras på upphandlade priser hos Sveriges regioner och uppgår till 1 185 kronor per förpackning.
• Administreringskostnad om 4 512 kronor tillämpas för bortezomib.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Tabell 6. Företagets grundscenario, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	Bortezomib	Ökning/Minskning
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Totala levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**875 905 kr**		

4.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

• OS-HR = 1 10 år från behandlingsstart
• Administreringskostnad om 3 076 kronor tillämpas för bortezomib.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 7. TLV:s grundscenario, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	Bortezomib	Ökning/Minskning
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2	0,78	1,22
Totala levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	[--] **kr**		

Tabell 8. TLV:s grundscenario, inklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	Bortezomib	Ökning/Minskning
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2	0,78	1,22
Totala levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	717 413 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**970 334 kr**		

4.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser, inklusive sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			**970 334 kr**
Tidshorisont	30 år	20 år	972 106 kr
OS-HR = 1	Efter 10 år	Efter 12 år	895 374 kr
		Efter 15 år	822 997 kr
Kostnad för rutinvård under PFS i bortezomib-armen	Företagets grundscenario	Ökning 50%	958 460 kr
Extrapoleringsfördelning av PFS	Exponential	Weibull	1 009 416 kr
		Log-normal	1 198 442 kr
		Log-logistisk	1 204 325 kr
Extrapoleringsfördelning av OS	Log-normal i Imbruvica-armen resp. exponential i kontrollarmen	Exponential	1 475 929 kr
		Weibull	1 236 582 kr
		Log-logistisk	1 015 935 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	877 117 kr
		5%	1 034 686 kr

4.4 Osäkerhet i resultaten

TLV:s bedömning är att den hälsoekonomiska analysen omgärdas av hög osäkerhet. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt.

4.5 Budgetpåverkan

TLV:s genomgång av förskrivningen av Imbruvica med hjälp av analyserade data från Socialstyrelsen visade 27 nyinsatta patienter år 2018. Jämfört med 2018 tycks antalet nyinsatta patienter på Imbruvica ha ökat något under senare, se bilaga 2.

Expert som företaget tillfrågad i samband med den tidigare utredningen har uppskattat incidensen för cytostatikarefraktära patienter till ca [--] per år. Företaget har framfört att antalet [--] per år kan tyckas hög mot bakgrund av den av företaget uppskattade incidensen om [--] nydiagnostiserade MCL-patienter per år. En tidigare 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 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 andra orsaker. Incidensuppskattningen bedömdes som rimlig enligt TLV:s expert i den tidigare utredning, förutsatt att uppskattningen inkluderade både primärt refraktära och de som vid återfall inte svarar på första behandlingen i den situationen.

Om Imbruvica skulle få subvention vid refraktär sjukdom uttryckte företagets tillfrågade expert att många patienter sannolikt skulle få Imbruvica redan i andra linjen, då det är associerat med den högsta responsgraden jämfört med övriga alternativ.

Företaget har i tidigare utredning uppgett att den förväntade försäljningen skulle kunna uppgå till mellan [--] och [--] kronor per år. Företagets beräkningar bygger på apotekens inköpspris (AIP).

4.6 Samlad bedömning av resultaten

Den hälsoekonomiska analysen är i huvudsak baserad på den kliniska fas-III studien RAY. I RAY-studien finns emellertid inte bortezomib inkluderat som jämförelsearm. Den relativa effekten, Imbruvica vs bortezomib hos cytostatikarefraktära patienter, baserad i stället på en indirekt jämförelse.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 970 000 kronor när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen.
För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser som visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan vara både högre och lägre. Det är svårt att avgöra om osäkerheten främst pekar uppåt eller nedåt. Resultatet i analysen påverkas mest av de osäkerheter som råder avseende relativ effekt.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV, trots osäkerheterna i analysen, att kostnaden per vunnen QALY för Imbruvica inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

I tabell 10 listas de (relevanta) uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 10. Listpriser för Imbruvica i andra länder

Information sekretessbeläggs 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

6.3.1 Imbruvica (dnr 2522/2019)

I mars 2020 avslog TLV företagets ansökan om att Imbruvica, filmdragerad tablett i styrkan 560 mg för behandling av recidiverande eller refraktärt MCL skulle ingå i förmånerna (dnr 2522/2019). Subventionsansökan avsåg hela den godkända indikationen. Ansökan begränsades under ärendets gång till att endast avse cytostatikarefraktära patienter. TLV bedömde svårighetsgraden för MCL som mycket hög.

Avseende subgruppen cytostatikarefraktära patienter, som är aktuell i nuvarande ansökan, bedömde TLV att bortezomib var det mest relevanta jämförelsealternativet. Bortezomib bedömdes vara ett kostnadseffektivt alternativ då originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventionerades utan begränsning. Till följd av den uppskattade låga faktiska användningen av bortezomib i klinisk praxis bedömde TLV att även BSC var ett möjligt jämförelsealternativ för gruppen cytostatikarefraktära patienter.

Baserat på företagets matchade indirekta analys ansåg TLV att Imbruvica är en mer effektiv behandling än bortezomib för cytostatikarefraktära patienter. I TLV:s grundscenario uppgick kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,028 miljoner kronor för Imbruvica jämfört med bortezomib. Majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser visade dock att kostnaden per vunnet QALY kunde vara högre.

Beträffande jämförelsen mot BSC uttalade TLV att resultatet från den metod som företaget använt sig av för att generera en hypotetisk kontrollarm som skulle motsvara behandling med BSC främst avspeglade inneboende skillnader i sjukdomen, och därmed olika prognos, snarare än effekten av två olika behandlingar i jämförbara patientpopulationer. Enligt TLV:s bedömning var metoden därför alltför osäker för att kunna användas som underlag för en jämförelse med BSC.

6.3.2. Tidigare bifall vid höga kostnader för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad

TLV beslutade i april 2022 att **Tukysa**, tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention (dnr 3694/2021). Tukysa används i kombination med trastuzumab och kapecitabin för behandling av HER2-positiv lokalt avancerad eller spridd bröstcancer vid minst två tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.

TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin var trastuzumab i kombination med kemoterapi i form av vinorelbin eller kapecitabin. Evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt av Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, på progressionsfri överlevnad och total överlevnad bedömdes vara god då resultateten byggde på en randomiserad och placebokontrollerad studie med en av TLVs relevanta jämförelsealternativ som komparator.

TLV bedömde osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som hög, främst beroende på osäkerheter gällande relativ effekt och Tukysas långvariga behandlingseffekt. Med beaktande av innehållet i den sidoöverenskommelse som träffades avseende Tukysa uppgick kostnaden per vunnen QALY till 995 000 kr. TLV genomförde ett flertal känslighetsanalyser där kostnaden per vunnen QALY varierade mellan 800 000 och 1,2 miljoner kronor. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden för användningen av Tukysa var rimlig.

I augusti 2022 biföll TLV företagets ansökan om att **Lumykras**, filmdragerade tabletter, skulle ingå i förmånerna med begränsning och villkor (dnr 141/2022). Begränsningen innebar att Lumykras endast skulle subventioneras till godkänd indikation, d.v.s. som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

TLV bedömde svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög. TLV bedömde vidare, i likhet med företaget, att docetaxel i monoterapi utgjorde relevant jämförelsealternativ till Lumykras. Baserat på en matchad justerad indirekt jämförelse bedömde TLV att Lumykras har en effektfördel jämfört med docetaxel avseende PFS och OS.

Efter justeringar i företagets hälsoekonomiska analys avseende antaganden om effektduration samt hälsorelaterad livskvalitet vid behandlingsstart estimerades kostnaden per vunnet QALY av TLV till 1 miljon kronor. Med alternativa analyser kunde kostnaden både vara högre och lägre. Känslighetsanalyserna visade dock inte på stora förändringar i kostnad per vunnet QALY. Om osäkerheten framför allt pekade uppåt eller nedåt var svårt att avgöra. Även med beaktande av osäkerheterna i analysen bedömde TLV sammantaget att kostnaden per vunnet QALY var rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

7 Sammanvägning

Mantelcellslymfom är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. MCL debuterar ofta som spridd sjukdom med engagemang i lymfatisk vävnad och benmärg. Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp. Progressionsfri överlevnad efter första linjens behandling är 3–4 år, men responstiden blir kortare på senare behandlingslinjer. Med dagens behandlingsalternativ anses recidiverande eller refraktärt (R/R) mantelcellslymfom MCL i regel vara en icke botbar sjukdom. TLV har i tidigare subventionsbeslut (dnr 2522 /2019) bedömt svårighetsgraden för patienter med R/R MCL som mycket hög.

Imbruvica som monoterapi (i en dos om 560 mg/dag) är indicerat för behandling av vuxna patienter med R/R MCL. Imbruvica, som innehåller den aktiva substansen ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinas (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 avser filmdragerad tablett med styrkan 560 mg som endast är avsedd att användas vid behandling av R/R MCL. Företaget har tidigare ansökt om att Imbruvica tabletter med styrkan 560 mg ska ingå i läkemedelsförmånerna vid R/R MCL. TLV beslutade i mars 2020 att avslå företagets ansökan.

Aktuell subventionsansökan avser patienter med cytostatikarefraktär sjukdom eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (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.

Vid refraktär MCL bedömer TLV att bortezomib är ett relevant jämförelsealternativ. 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. Användningen av bortezomib i klinisk praxis är dock begränsad. Den begränsade användningen av bortezomib i Sverige beror enligt tidigare bedömning (dnr 2522/2019) på att Imbruvica förskrivs i relativt hög utsträckning vid MCL utanför subventionsbegränsningen då Imbruvica är förknippad med en högre responsfrekvens jämfört med övriga behandlingsalternativ. En övrig fördel är att Imbruvica ges i tablettform medan bortezomib ges på sjukhus (som regel 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 en jämförelse mot best supportive care bedöms därför vara mindre relevant än bortezomib.

För cytostatikarefraktära patienter har företaget kommit in med ett underlag för en jämförelse mot bortezomib som baseras på en matchad indirekt jämförelse (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.

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

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 970 000 kronor när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen. För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser som visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan vara både högre och lägre. Det är svårt att avgöra om osäkerheten främst pekar uppåt eller nedåt. Resultatet i analysen påverkas mest av de osäkerheter som råder avseende relativ effekt.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för vuxna patienter med cytostatikarefraktärt mantelcellslymfom (MCL) eller för vilka behandling med rituximab-baserade cytostatikakombinationer (kemoimmunterapi) av andra skäl inte är lämpliga. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

[1] RCC, "Mantelcellslymfom Nationellt vårdprogram 2021-09-07 Version 3.0."

[2] RCC, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister Diagnosår: 2000 - 2020."

[3] M. Dreyling *et al.*, "Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* vol. 28, no. suppl_4, pp. iv62-iv71, Jul 1 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx223.

[4] A. Abrahamsson *et al.*, "Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study," *Blood,* vol. 124, no. 8, pp. 1288-95, Aug 21 2014, doi: 10.1182/blood-2014-03-559930.

[5] A. Abrahamsson, N. Dahle, and M. Jerkeman, "Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry," *Leuk Lymphoma,* vol. 52, no. 10, pp. 1929-35, Oct 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.587560.

[6] A. Kumar *et al.*, "Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse," *Blood Cancer J,* vol. 9, no. 6, p. 50, May 20 2019, doi: 10.1038/s41408-019-0209-5.

[7] M. Jerkeman *et al.*, "Nationwide Investigation of Patient Trajectories in Mantle Cell Lymphoma - Initial Data from the Swedish MCL Complete Project," presented at the 62nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition 2020.

[8] P. Jain and M. Wang, "Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management," *Am J Hematol,* vol. 94, no. 6, pp. 710-725, Jun 2019, doi: 10.1002/ajh.25487.

[9] M. Jerkeman, "How should we use ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma?," *British Journal of Haematology,* vol. 193, no. 3, pp. 445-446, 2021.

[10] C. Visco *et al.*, "Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study," *Leukemia,* vol. 35, no. 3, pp. 787-795, Mar 2021, doi: 10.1038/s41375-020-01013-3.

[11] C. W. Eskelund *et al.*, "15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau," *Br J Haematol,* vol. 175, no. 3, pp. 410-418, Nov 2016, doi: 10.1111/bjh.14241.

[12] P. Martin *et al.*, "Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma," *Blood,* vol. 127, no. 12, pp. 1559-63, Mar 24 2016, doi: 10.1182/blood-2015-10-673145.

[13] R. McCulloch *et al.*, "Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy," *Br J Haematol,* vol. 189, no. 4, pp. 684-688, May 2020, doi: 10.1111/bjh.16416.

[14] C. H. Geisler *et al.*, "Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur," *Br J Haematol,* vol. 158, no. 3, pp. 355-62, Aug 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.

[15] S. Rule *et al.*, "Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma," *Br J Haematol,* vol. 184, no. 6, pp. 999-1005, Mar 2019, doi: 10.1111/bjh.15723.

[16] S. K. o. L. NT-rådet, "NT-rådets yttrande till landstingen gällande Imbruvica (ibrutinib) vid mantelcellslymfom," 2017.

[17] FASS. "Revlimid - FASS Vårdpersonal." (accessed 2022-01-10.

[18] M. Dreyling *et al.*, "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study," *Lancet (London, England),* vol. 387, no. 10020, pp. 770-8, Feb 20 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.

[19] M. Dreyling *et al.*, "Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials

With Nearly 10 Years of Follow-up," *Hemasphere,* vol. 6, no. 5, p. e712, May 2022, doi: 10.1097/HS9.0000000000000712.
[20] S. Rule *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, no. 8, pp. 1799-1803, Aug 2018, doi: 10.1038/s41375-018-0023-2.
[21] A. Goy *et al.*, "Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* vol. 20, no. 3, pp. 520-5, Mar 2009, doi: 10.1093/annonc/mdn656.
[22] K. M. Beusterien *et al.*, "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study," *Health Qual Life Outcomes,* vol. 8, p. 50, May 18 2010, doi: 10.1186/1477-7525-8-50.
[23] O. k. Hans Hagberg, Akademiska Sjukhuset Uppsala. Proteasomhämmare [Online] Available:https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/proteasomhammare/

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.

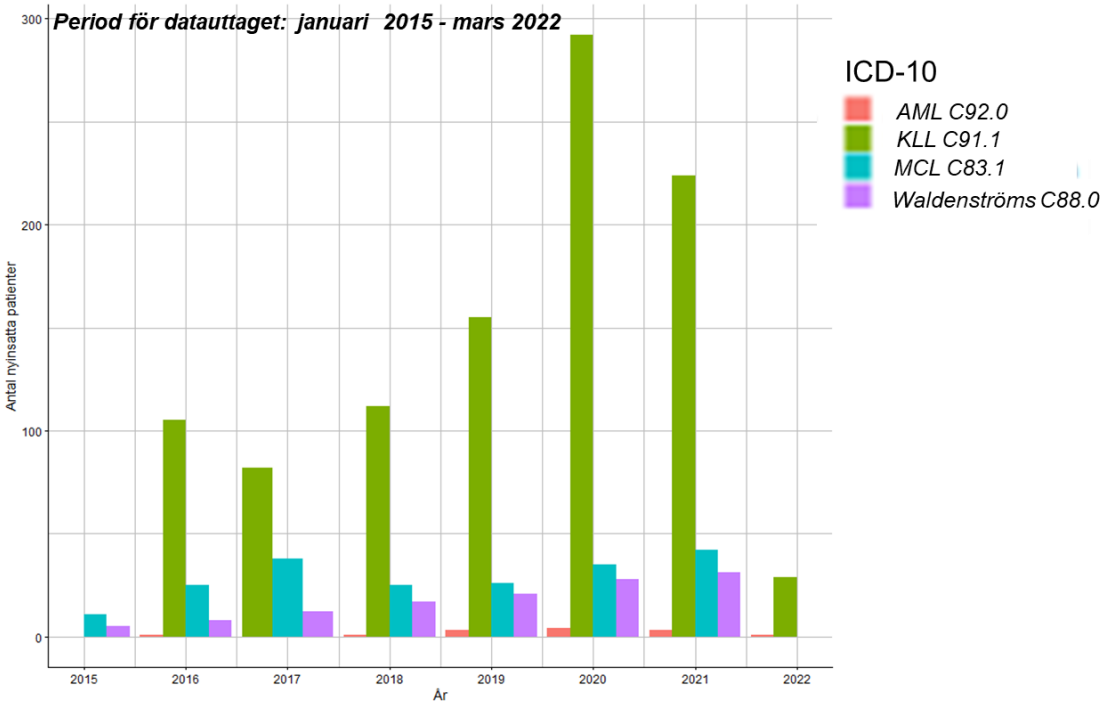
15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

> 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 – Förskrivningsdata från Socialstyrelsens hälsodataregister

Inom ramen för aktuellt subventionsärende har TLV analyserat data från patientregistret samt läkemedelsregistret (källa: Socialstyrelsen) avseende förskrivningen av Imbruvica. För patienter som behandlats med Imbruvica, registrerade i läkemedelsregistret, hämtades ICD-10 diagnoser registrerade i samband med vårdbesök inom slutenvården eller den specialiserade öppenvården från patientregistret.



Graf visar antal första förskrivningar av Imbruvica (ATC L01EL01) stratifierade per diagnos och år. För 2022 visas endast data för januari-mars.