

Översyn genomförd 2020-11-20

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-  
nätverket

## NT-rådets yttrande till landstingen gällande Imbruvica (ibrutinib) vid mantelcellslymfom

### NT-rådet rekommenderar landstingen

- Att använda Imbruvica (ibrutinib) vid mantelcellslymfom som överbryggade behandling inför kurativ allogen stamcellstransplantation (Allo-SCT)
- Att i övrigt avstå från att använda Imbruvica vid mantelcellslymfom

### Bakgrund

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

Imbruvica är även godkänt för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL), och vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) 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.

Imbruvica finns i flera styrkor. Styrkan 560 mg är endast avsedd att användas vid indikationen MCL och TLV har våren 2020 avslagit ansökan om att Imbruvica 560 mg ska ingå i läkemedelsförmånen<sup>1</sup>. Övriga styrkor (140 mg, 280 mg, 420 mg) av Imbruvica ingår i högkostnadsskyddet med begränsning och subventioneras endast för patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har kromosomavvikelsen 17p-deletion eller genmutationen TP53-mutation<sup>2</sup>.

### NT-rådets bedömning gällande Imbruvica vid mantelcellslymfom

**Tillståndets svårighetsgrad:** Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

*Kommentar:* Tillståndet leder med stor sannolikhet till död inom ett år och kan endast botas med Allo-SCT.

### **Åtgärdens effektstorlek:**

Effekten av behandling med Imbruvica i sig bedöms som måttlig, medan effekten som överbryggande behandling inför Allo-SCT bedöms som mycket stor (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

#### *Kommentar:*

Effekt och säkerhet av ibrutinib har utvärderats i en öppen, enarmad fas 2-studie där 111 patienter med recidiverande eller refraktärt MCL inkluderats. Overall response rate (ORR) var 67,6% (95% CI 58,0-76,1). Imbruvica har även studerats i en öppen fas 3-studie med patienter med MCL som fått minst en tidigare behandling. Totalt 280 patienter randomiserades till Imbruvica eller temsirolimus. Median progressionsfri överlevnad (95% CI) var 14,6 månader (10,4 – IU) i Imbruvicagruppen och 6,2 månader (4,2-7,9) i temsirolimusgruppen; HR = 0,43 (95 % CI: 0,32-0,58)<sup>3</sup>.

Allo-SCT kan genomföras på patienter med CR-komplett remission<sup>4</sup>. Effekten av en genomförd Allo-SCT är mycket stor (potentiellt botande)<sup>5</sup>.

### **Tillståndets sällsynthet**

Tillståndet är mycket sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

*Kommentar:* Prevalensen är omkring 10-15 patienter; av dessa kan 30-40% vara aktuella för bryggbehandling inför Allo-SCT.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

TLV beviljade inte subvention för Imbruvica vid MCL på grund av otillräcklig hälsoekonomisk dokumentation (juni-2015). TLV har även avslagit ansökan om att styrkan 560 mg ska ingå i läkemedelsförmånen, då kostnaden för behandling med Imbruvica vid MCL inte ansågs rimlig (mars-2020). Någon kostnadseffektivitetsvärdering för temporär användning som överbryggande behandling inför potentiellt kurativ Allo-SCT har inte gjorts av TLV.

NT-rådet bedömer emellertid att bryggbehandling med stor sannolikhet skulle vara kostnadseffektiv, då det rör sig om en kortare tids behandling inför en möjligt botande behandling.

Under antagandet att tre månaders behandling ges inför Allo-SCT och att 44% av patienterna som får Allo-SCT överlever mer än 10 år<sup>5</sup>, samt att kostnaden för behandling med Imbruvica är omkring 70 000 kr per månad, uppskattas kostnaden per QALY ligga mycket långt under den nivå som normalt skulle accepteras för ett läkemedel vid ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

### **Tillförlitligheten i bedömningen av kostnadseffektiviteten**

Trots avsaknaden av formell hälsoekonomisk värdering, men givet ovan beskrivna förutsättningar kan tillförlitligheten till att behandlingen är kostnadseffektiv anses vara hög (på en skala av låg-måttlig-hög till mycket hög).

### **Sammanvägd bedömning**

Den sammanvägda bedömningen gällande Imbruvica baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet, och Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget. Dessa fyra ligger till grund för värdering av betalningsvilja i relation till behandlingens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad anses vara mycket hög.

Storleken på åtgärdens effekt på tillståndet är måttlig alternativt i den specifika situationen (inför Allo-SCT) mycket stor.

Tillståndet är mycket sällsynt.

TLV beslöt att begränsa subventionen för Imbruvica till att endast omfatta KLL, på grund av mycket stora osäkerheter i dokumentationen för Imbruvica vid MCL (juni-2015). TLV har även avslagit ansökan om att styrkan 560 mg ska ingå i läkemedelsförmånen (mars-2020).

Hälsoekonomisk värdering av bryggbehandling inför kurativ allogen stamcellstransplantation saknas men bedöms av NT-rådet som sannolikt kostnadseffektiv. NT-rådet har rådgjort med Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och gjort en egen skattning av kostnadseffektiviteten vid bryggbehandling. Vid diagnosen mantelcellslymfom finns evidens för att Imbruvica kan leda till ökad andel patienter med komplett remission vid cytostatikarefraktäritet<sup>4</sup>. En kort tids behandling av ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad för att brygga till kurativ Allo-SCT bedöms vara kostnadseffektiv.

NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Imbruvica som överbryggande behandling inför kurativ Allo-SCT. Allo-SCT bör genomföras när patienten är i komplett remission. Längre uppföljningstid på framtida och genomförda studier för att styrka evidensen för bot med denna behandling bör presenteras.

### **Tidpunkt för revision av yttrandet**

Rekommendationen har uppdaterats 2020-12-18 utifrån att TLV avslagit ansökan om att Imbruvica, 560 mg filmdragerad tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna (mars-2020).

## Referenser

1. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2020-03-24-tlv-beslutar-att-imbruvica-inte-ska-inga-i-hogkostnadsskyddet-vid-mantelcellslymfom.html>
2. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2015-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>
3. Produktresumé, FASS.se; [http://www.fass.se/LIF/product?2-1.ILinkListener-documentTabPage1-tabs-tabs~container-tabs-1-link&userType=2&nplId=20131109000036&docType=7&\\_scrollTopPosition=458](http://www.fass.se/LIF/product?2-1.ILinkListener-documentTabPage1-tabs-tabs~container-tabs-1-link&userType=2&nplId=20131109000036&docType=7&_scrollTopPosition=458)
4. [Vaughn, Sorrow, Storer et al. Cancer, 2015 October 15; 121\(20\): 3709–3716; Long-Term Sustained Disease Control in Patients with Mantle Cell Lymphoma With or Without Active Disease after Treatment with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Nonmyeloablative Conditioning](#)