

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Venclyxto (venetoklax)

Utvärderad indikation

Venclyxto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Venclyxto
Aktiv substans	venetoklax
ATC-kod	Lo1XX52
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Nyansökan, ny indikation
Sista beslutsdag	2020-09-26
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Fludara (fludarabinfosfat)+Sendoxan (cyklofosfamid)+rituximab (FCR), bendamustin+rituximab (BR), Leukeran (klorambucil)+rituximab (Klbr), Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab) (KlbO) samt Imbruvica (ibrutinib) utgör relevanta jämförelsealternativ för olika patientgrupper vid tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Antal patienter i Sverige	Antalet patienter med KLL i Sverige (och andra länder) är okänt. Cirka 500 personer insjuknar årligen i KLL. 200-230 patienter blir årligen behandlingskrävande [1].
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	10 mg	14 tablett	610,08	668,53
Venclyxto	50 mg	7 tablett	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	100 mg	7 tablett	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	100 mg	14 tablett	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	100 mg	112 tablett	52 435,83	53 482,08

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kristina Cederlund (medicinsk utredare), Isak Nilsson (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

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

Diarienummer: 863/2020

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	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: **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer:

- 1) i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL.
- 2) i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling.
- 3) som monoterapi för behandling av KLL hos patienter:
 - med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.
 - utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Villkorstext

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

Utvärderad indikation: Venclxyto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiska systemet
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.
- Behandlingsriktlinjerna vid tidigare obehandlad KLL skiljer sig åt mellan fyra olika patientgrupper, varför TLV har bedömt relevant jämförelsealternativ enligt följande:
 - Patientgrupp 1: för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation och tidigare obehandlad KLL. Fludara (fludarabinfosfat) +Sendoxan (cyklofosfamid)+rituximab (FCR) utgör relevant jämförelsealternativ.
 - Patientgrupp 2: patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation och tidigare obehandlad KLL. Bendamustin+rituximab (BR) utgör relevant jämförelsealternativ.
 - Patientgrupp 3: äldre och yngre patienter med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation och tidigare obehandlad KLL. Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab) (KlbO) samt Leukeran (klorambucil) +rituximab (KlbR) utgör relevanta jämförelsealternativ.
 - Patientgrupp 4: patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och tidigare obehandlad KLL. Imbruvica (ibrutinib) utgör relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet vid behandling med Venclxyto i kombination med obinutuzumab (fortsättningsvis benämnt som VenO) har utvärderats i en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III, CLL14. I studien jämfördes behandling med VenO med behandling med KlbO hos patienter med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet. Studieresultaten i CLL14 visar att VenO har tydligt bättre effekt än KlbO avseende PFS för den studerade patientpopulationen, vilken enligt TLV:s bedömning till övervägande del motsvaras av patientgrupp 3. TLV bedömer att det finns osäkerhet avseende VenO:s långsiktiga effekt då data avseende totalöverlevnad är omogna.

- Bedömningen av den relativa effekten mellan behandling med VenO och FCR, BR, KlbR respektive Imbruvica för patientgrupp 1, 2, 3 och 4 baseras på företagets indirekta jämförelser, enligt TLV:s bedömning förknippade med osäkerhet. Baserat på dessa jämförelser bedömer TLV att VenO har jämförbar effekt med FCR, BR och KlbR avseende OS och bättre effekt än FCR, BR och KlbR avseende PFS för patientgrupp 1, 2 respektive 3. Vidare bedöms osäkerheterna i företagets naiva indirekta jämförelse mellan VenO och Imbruvica vara omfattande; i avsaknad av säkrare data bedömer TLV att VenO och Imbruvica kan antas ha jämförbar effekt för patientgrupp 4.
- Behandling med VenO fortlöper under 12 fyraveckorscykler. Under de sex inledande cyklerna behandlas patienter med Venclyxto i kombination med Gazyvaro; därefter erhåller patienter Venclyxto som monoterapi. Läkemedelskostnaderna för Venclyxto till fastställt AUP uppgår till 669 kronor i den första cykeln, 25 070 kronor i den andra cykeln och 53 482 kronor i de tio cyklerna därefter. Under den första cykeln uppgår läkemedelskostnaden för Gazyvaro till 92 870 kronor. I cyklerna därefter uppgår kostnaden till 30 957 kronor per cykel.
- Företaget har inkommit med fyra kostnadsnyttoanalyser, en för varje patientgrupp.
- TLV:s analyser visar att kostnaden för behandling med VenO är att betrakta som rimlig i förhållande till nyttan för samtliga patientgrupper. I patientgrupp 1 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 406 000 och 846 000 kronor medan i patientgrupp 2, 3, och 4 är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande. Med kostnadsbesparande åsyftar TLV att VenO genererar åtminstone samma mängd kvalitetsjusterade levnadsår som tillämpat jämförelsealternativ samtidigt som kostnaderna är lägre.
- Analyserna av samtliga patientgrupper bedöms omfattas av mycket hög osäkerhet. Noterbart är dock att en majoritet av känslighetsanalyserna för patientgrupp 1 och 2 och samtliga känslighetsanalyser för patientgrupp 3 och 4 visar att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan.
- TLV:s bedömning är att företaget har visat att det ansöka priset för Venclyxto står i rimlig relation till dess fördelar jämfört med samtliga tillämpade jämförelsealternativ.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Venclyxto ska ingå i läkemedelsförmånerna med villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med villkor.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [2]	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi	20
3.1	Effektmått	20
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	26
4	Resultat	33
4.1	Företagets analyser	33
4.2	TLV:s analyser	38
4.3	TLV:s känslighetsanalyser	43
4.4	Budgetpåverkan.....	47
4.5	Samlad bedömning av resultaten	48
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	48
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	48
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	48
6	Regler och praxis.....	50
6.1	Den etiska plattformen	50
6.2	Författningstext m.m.	50
6.3	Praxis.....	50
7	Sammanvägning.....	52
8	Referenser.....	54
Bilagor	57
Bilaga 1	- Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	57
Bilaga 2	- Överlevnadskurvor KlbO – patientgrupp 2.....	58
Bilaga 3	- Korrigering av KM-estimat för patientgrupp 3	59
Bilaga 4	- Korrigering av läkemedelskostnader i jämförelsearmarna	59
Bilaga 5	- Företagets känslighetsanalyser.....	60

Ordlista

BCL-2: B-cellslymfom 2

BCR: B-cellsreceptor

BR: bendamustin+rituximab

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

CR: komplett remission (complete remission)

CrCl: kreatininclearance (creatinine clearance)

CRi: komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CR with incomplete marrow recovery)

DT: datortomografi

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FCR: fludarabinfosfat+cyklofosfamid+rituximab (Fludara+Sendoxan+rituximab)

FISH: fluorescence in situ hybridisering

HR: hasardkvot

IGHV: gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene)

iwCLL: The International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

KlbO: klorambucil+obinutuzumab (Leukeran+Gazyvaro)

KlbR: klorambucil+rituximab (Leukeran+rituximab)

Krl: kredibilitetsintervall

KLL: kronisk lymfatisk leukemi

MRD: minimal kvarvarande sjukdom (minimal residue disease)

MRT: magnetresonanstomografi

OS: total överlevnad (overall survival)

PFS: progressionsfri överlevnad (progression-free survival)

PR: partiell remission (partial remission)

R/R KLL: Relapserande eller refraktär KLL. Relaps innebär återfall. (relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia)

TLS: tumörlyssyndrom

ToT: tid på behandling (Time on Treatment)

TTNT: tid till nästa behandling (Time to next treatment)

VenO: venetoklax+obinutuzumab (Venclyxto+Gazyvaro)

WHO: World Health Organization

1 Bakgrund

TLV har utvärderat Venclxyto vid två tidigare tillfällen (dnr 2750/2017, dnr 2649/2018). Venclxyto ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention och subventioneras för följande indikationer:

- Venclxyto som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter
 - med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellreceptor (BCR)-hämmare.
 - utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmun-terapi och en BCR-hämmare (dnr 2750/2017).
- Venclxyto i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling (dnr 2649/2018).

Inom ramen för företagens ansökan om subvention för Venclxyto i monoterapi (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Venclxyto till regionerna. I samband med företagens ansökan om subvention för den utökade indikationen Venclxyto i kombination med rituximab (dnr 2649/2018) förlängdes sidoöverenskommelsen fram till och med den 30 april 2021. Sidoöverenskommelsen, som omfattar all försäljning av Venclxyto inom läkemedelsförmånerna, medför att kostnaden för användning av Venclxyto minskar.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [2]

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiska systemet, vilket är en del av kroppens immunförsvar. Orsaken till sjukdomen är okänd. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL, mer än hälften av dessa personer är över 70 år. Insjuknande i KLL ökar kraftigt med stigande ålder. Sjukdomen är vanligare hos män.

Överlevnad i KLL är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Vid diagnos är cirka 85 procent av patienterna i tidigt och icke behandlingskrävande skede. Över tid blir cirka två tredjedelar av patienterna någon gång i behov av behandling, motsvarande cirka 200-230 patienter årligen [1]. Sjukdomsförloppet är varierande, från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov. Symtom och avvikelser vid denna sjukdom är förstoring av lymfkörtel, mjälte och lever, trötthet, feber, nattsvettningar, viktnedgång samt upprepade infektioner. Fördelningen av celler i blodet kan vara påverkad och innebära blodbrist (anemi), högt antal lymfocyter (lymfocytos), och lågt antal blodplättar (trombocytopeni).

När sjukdomen blir behandlingskrävande sker riktad genetisk undersökning av leukemicellerna, vilken kan ge prognostisk information och påverka behandlingsval.

Förekomst av genmutationen TP53-mutation och kromosomavvikelsen 17p-deletion vid KLL har samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar. Patienter med 17p-deletion och isolerad TP53-mutation handläggs och behandlas på ett likartat sätt.

Mutationsstatus för den tunga immunglobulingenen (IGHV¹) är också av prognostisk betydelse. KLL med somatiskt hypermuterad IGHV (50–60 procent av patienterna) är förenat med gynnsam prognos medan KLL med omuterad IGHV (40–50 procent av patienterna) är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunterapi.

¹ gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene)

2.2 Läkemedlet

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Läkemedlet fick ursprungligen ett villkorat godkännande av europeiska kommissionen i december 2016. Fullständigt godkännande erhöles i oktober 2018. Den aktuella indikationen i denna subventionsansökan fick centralt godkännande den 9 mars 2020.

2.2.1 Indikation

Venclyxto har flera indikationer. Den indikation som företaget lämnat in underlag för i aktuell ansökan är:

- Venclyxto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Övriga indikationer för Venclyxto som tidigare prövats av TLV är:

- Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling (dnr 2649/2018).
- Venclyxto som monoterapi är avsett för behandling av KLL:
 - hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller
 - hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (dnr 2750/2017).

2.2.2 Verkningsmekanism

Venclyxto är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2) [3]. När proteinet BCL-2 hämmas induceras celledöd i tumörceller. Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi [3].

2.2.3 Dosering/administrering

Startdosen är 20 mg Venclyxto en gång dagligen i sju dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på fem veckor, upp till en daglig dos på 400 mg, enligt tabell 1. Denna gradvisa dosökning av Venclyxto syftar till att successivt minska tumörbördan (volymminskning) och risken för tumörlyssyndrom (TLS) ².

Tabell 1. Fem veckors schema över dosökning för Venclyxto [3]

Vecka	Daglig dos av Venclyxto
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venclyxto ges i totalt 12 cykler, varje cykel omfattar 28 dagar: 6 cykler i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab), följt av 6 cykler med Venclyxto som monoterapi.

Femveckorsschemat för dosökning av Venclyxto startas på dag 22 i cykel 1 och fortsätter fram till dag 28 i cykel 2. Efter avslutat dositeringsschema är den rekommenderade dosen av Venclyxto 400 mg en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 med obinutuzumab, till sista dagen i cykel 12.

² Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av leukemiceller, vilket oftast sker i inledningsskedet av en behandling. Risken för tumörlys är framförallt relaterad till tumörbörda.

Gazyvaro (obinutuzumab) ges i totalt 6 cykler enligt följande: 100 mg Gazyvaro på dag 1 i cykel 1, följt av 900 mg som kan ges på dag 1 eller dag 2. 1000 mg Gazyvaro ges på dag 8 och 15 i cykel 1 samt på dag 1 i varje efterföljande 28-dagarscykel. Gazyvaro är koncentrat till infusionsvätska som spädes och därefter ges som en intravenös infusion genom en venös infart.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [2]

Riktlinjer för behandling av KLL i första linjen samt vid återfall anges i det Nationella vårdprogrammets rekommendationer för Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [2]. Merparten av framställningen i detta avsnitt har hämtats från dessa rekommendationer om inte annat anges.

Cirka en tredjedel av patienter med KLL blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad. Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket definierats i riktlinjer från The International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) [4].

Första linjens behandling

Inför behandlingsval vid tidigare obehandlad KLL tas hänsyn till avvikelser i TP53-genen, samsjuklighet och ålder. Rekommendationerna för läkemedelsbehandling i första linjen vid KLL är bland annat beroende av om patienten har 17p-deletion eller TP53-mutation. Det är viktigt att beakta möjligheten att inkludera patienten i klinisk studie.

För patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation rekommenderas behandling med olika former av kemoimmunterapi.

Patienter med KLL utan 17p-deletion/TP53-mutation:

- Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder rekommenderas behandling med Fludara (fludarabinfosfat) + Sendoxan (cyklofosfamid) + rituximab (FCR).
- Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas behandling med bendamustin + rituximab (BR).
- Till äldre och yngre med betydande samsjuklighet rekommenderas behandling med Leukeran (klorambucil) i kombination med CD20-antikropp.

Vid behandling med FCR och BR värderas behandlingseffekten efter 2–3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4–6 cykler. Behandling med Leukeran+CD20 antikropp³ ges i upp till sex cykler. En cykel motsvarar 28 dagar för samtliga av de angivna kemoimmunterapierna.

Enligt vårdprogrammet har FCR visats vara effektivare än BR vid jämförelse i en randomiserad studie. FCR orsakade dock fler problem med infektioner och neutropenier⁴. Vårdprogramsgruppens samlade erfarenhet är att äldre patienter, även med viss samsjuklighet, tolererar BR väl. Detta är bakgrunden till rekommendation av BR för den angivna patientgruppen. Till patienter vilka initialt inte bedöms tåla BR kan man överväga att starta med bendamustin som singelbehandling för att senare, efter en eller flera kurer, ta ställning till att lägga till rituximab. Detta beror på att bendamustin visats vara effektivare än Leukeran samt att det saknas publicerade jämförande studier mellan BR och Leukeran kombinerat med CD20-antikropp.

³ CD20-antikropp: Det nationella vårdprogrammets rekommendationer för Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) anger rituximab såväl som Gazyvaro (obinutuzumab) i kombination med Leukeran.

⁴ Neutropeni: brist på en typ av vita blodkroppar som heter neutrofiler.

Vid 17p-deletion eller TP53-mutation är svaret på konventionell kemoterapi dåligt. Bättre behandlingssvar ses vid andra behandlingsalternativ i form av B-cellsreceptorhämmare och BCL-2-hämmare.

Patienter med KLL med 17p-deletion/TP53-mutation:

För alla, utom för de patienter där endast symtomlindrande behandling är aktuell rekommenderas behandling med Imbruvica (ibrutinib). Om detta är olämpligt rekommenderas Venclxyto som monoterapi alternativt Zydelig (idelalisib) i kombination med rituximab.

Imbruvica, Venclxyto i monoterapi respektive Zydelig ges i tablettform som kontinuerlig behandling fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Imbruvica och Zydelig är B-cellsreceptorhämmare. Imbruvica hämmar Brutons tyrosinkinasa (BTK) och påverkar därmed B-cellernas signalering [5]. Läkemedlet ingår i förmånen med begränsning och subventioneras endast för patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation. Zydelig hämmar ett enzym (PI3kdelta) som är överaktivt vid KLL och minskar därigenom antalet cancerceller [6]. Läkemedlet ingår i förmånen och ges för denna indikation i kombination med rituximab.

Behandlingsmål

Vid behandling med kemoimmunterapi är målsättningen oftast att uppnå god och långvarig remission, vilket innebär normalisering av blodvärden och förstörd lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom. Vid behandling med B-cellsreceptorhämmare är målet i dagsläget oftast symptomfrihet och normaliserande av blodvärden men inte komplett remission.

Utvärdering av patientens svar på given behandling sker enligt riktlinjer från iwCLL [4]. Responsvärderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger FCR, BR, Leukeran (klorambucil)+rituximab, fortsättningsvis benämnt som KlbR, och Imbruvica som jämförelsealternativ. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ utifrån gällande svenska behandlingsriktlinjer samt gällande subvention i läkemedelsförmåner. Företaget anger FCR som jämförelsealternativ vid behandling av för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation. För patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation anger företaget BR som jämförelsealternativ. Till patienter som är äldre och yngre med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation anger företaget behandling med KlbR som jämförelsealternativ. För patienter med 17p-deletion/TP53-mutation anger företaget Imbruvica som jämförelsealternativ. I den kliniska studien CLL14 jämförs behandling med VenO med behandling med Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab), fortsättningsvis benämnt som KlbO.

TLV:s diskussion

Den nya indikationen för VenO avser behandling i första linjen, vid tidigare obehandlad KLL. TLV har gjort en bedömning av relevanta jämförelsealternativ baserat på gällande vårdprogram för KLL, med stöd av TLV:s kliniska expert och i förekommande fall uppgifter om användning i det svenska KLL-registret liksom TLV:s tidigare bedömning avseende kostnadseffektivitet. Behandlingsriktlinjerna skiljer sig åt mellan fyra olika patientgrupper, varför TLV har bedömt relevanta jämförelsealternativ för respektive patientgrupp.

Patienter med tidigare obehandlad KLL utan 17p-deletion/TP53-mutation:

Till patienter utan 17p-deletion/TP53-mutation som är för övrigt friska i åldern upp till 65–70 års ålder (i detta underlag benämnda som patientgrupp 1) rekommenderas behandling med FCR. Detta är en etablerad behandlingsregim som enligt det svenska KLL-registret successivt har ökat och utgjorde primärbehandling för 23 procent av patienterna år 2016 [1]. Därmed bedöms FCR vara ett relevant jämförelsealternativ för denna patientgrupp.

Patienter utan 17p-deletion/TP53-mutation som är yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år (i detta underlag benämnda som patientgrupp 2) rekommenderas behandling med BR. TLV:s kliniska expert uppskattar att hälften av patienterna inom den aktuella indikationen återfinns i denna patientgrupp. Detta är i linje med uppgifter i det svenska KLL-registrets årsrapport, som även anger att behandling med BR successivt har ökat senaste åren och fyller en plats som ersättare för FCR men kanske främst Leukeran [1].

Patienter utan 17p-deletion/TP53-mutation som är äldre och yngre med betydande samsjuklighet (i detta underlag benämnda som patientgrupp 3) rekommenderas behandling med klorambucil i kombination med CD20-antikropp: rituximab eller Gazyvaro. TLV har tidigare utvärderat kombinationen KlbO (dnr 2240/2013), NLT-gruppen rekommenderade år 2014 användning vid denna indikation [7]. Enligt det svenska KLL-registret är rituximab mer vanligt förekommande än Gazyvaro vid primärbehandling av KLL [1]. Mot denna bakgrund bedömer TLV att Leukeran i kombination med rituximab (KlbR) respektive Gazyvaro (KlbO) båda utgör relevanta jämförelsealternativ. Direkt jämförande studie finns mellan VenO och KlbO. Leukeran är subventionerat och har sedan lång tid tillbaka använts vid behandling av äldre patienter och/eller patienter med samsjuklighet där symtomlindring varit det primära målet.

Patienter med tidigare obehandlad KLL med 17p-deletion/TP53-mutation:

Patienter med KLL med 17p-deletion/TP53-mutation (i detta underlag benämnda som patientgrupp 4) rekommenderas enligt vårdprogrammet behandling med Imbruvica som också bedömts vara kostnadseffektivt och subventioneras för denna indikation (dnr 4876/2014). TLV:s kliniska expert anger att patienter med 17p-deletion/TP53-mutation utgör cirka 10–15 procent av patienterna inom den aktuella indikationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till VenO vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL skiljer sig åt beroende på vilken patientgrupp behandlingen avser. TLV baserar sin bedömning av jämförelsealternativ på vårdprogrammet för KLL, konsultation med TLV:s kliniska expert och i förekommande fall uppgifter om användning i det svenska KLL-registret liksom TLV:s tidigare bedömning avseende kostnadseffektivitet.

TLV bedömer följande som relevanta jämförelsealternativ till VenO vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL:

Patientgrupp 1: Fludara (fludarabinfosfat)+Sendoxan (cyklofosfamid)+rituximab (FCR) är det relevanta jämförelsealternativet vid behandling av för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation.

Patientgrupp 2: bendamustin+rituximab (BR) är det relevanta jämförelsealternativet vid behandling av patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation.

Patientgrupp 3: Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab) (KlbO) samt Leukeran (klorambucil)+rituximab (KlbR) är relevanta jämförelsealternativ vid behandling av äldre och yngre patienter med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation.

Patientgrupp 4: Imbruvica (ibrutinib) är det relevanta jämförelsealternativet vid behandling av patienter med KLL med 17p-deletion/TP53-mutation.

Därmed instämmer TLV i företagets val av jämförelsealternativ, men bedömer att även KlbO utgör relevant jämförelsealternativ för patientgrupp 3. Då KlbR är mer vanligt förekommande i svensk klinisk praxis inkluderar TLV detta jämförelsealternativ i sitt grundscenario för den hälsoekonomiska utvärderingen avseende patientgrupp 3.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Sjukdomen saknar botande behandling. Dess förlopp är varierande. Enligt svenska KLL-registret var 80 procent av patienterna utan behandlingsbehov i full daglig aktivitet, mätt enligt WHO⁵ gradering (WHO performance status⁶ 0) vid diagnos [1]. När sjukdomen blir behandlingskrävande är den aktiv och förknippad med symtom och större negativ inverkan. Följaktligen är en lägre andel patienter, 40 procent, i full daglig aktivitet vid behandlingskrävande sjukdom [1].

Den relativa femårsöverlevnaden för samtliga patienter med KLL som är yngre än 65 år är 92 procent [1]. För samtliga patienter med KLL som är 65 år och äldre är den relativa femårsöverlevnaden 77 procent [2]. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa femårsöverlevnaden 80 procent för de som är yngre än 65 år och 52 procent för de som är 65 år och äldre, räknat på tidpunkt från behandlingsstart [2]. Medianåldern vid start av första behandling är 71 år [1].

Förekomst av 17p-deletion är associerat med kort medianöverlevnad. Med tidigare tillgängliga behandlingar var medianöverlevnaden för dessa patienter 2,5–4 år [2]. Bättre behandlingssvar ses efter tillkomst av B-cellsreceptorhämmare [2, 8, 9]. Förekomst av TP53-mutation (utan samtidig 17p-deletion) har samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som 17p-deletion [10].

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

⁵ WHO: World Health Organization

⁶ WHO performance status: skala för utvärdering av patientens allmäntillstånd och aktiviteter i dagliga livet. WHO performance status graderas mellan 0–4, där 0=Klarar all normal aktivitet utan begränsning och 4=Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Godkännandet av venetoklax i kombination med obinutuzumab (VenO) vid första linjens behandling av KLL baseras främst på fas III-studien CLL14, och till viss del även på den stödande dos- och säkerhetsstudien GP28331, se tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier av VenO vid första linjens behandling.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
GP28331 [11-13] NCT01685892	Fas Ib-studie. Icke-randomiserad, öppen, multicenterstudie. Dosering och säkerhet i första linjens behandling patienter med KLL samt vid refraktär eller relapserad KLL (R/R KLL)	Enarmad studie, behandling med VenO.	KLL, första linjen (n=32) R/R KLL (n=50)	Venetoklax i dosen 400 mg i kombination med obinutuzumab hade en acceptabel säkerhetsprofil vid första linjens behandling av KLL samt R/R KLL. VenO i angiven dos visade god responsfrekvens (ORR) och en hög andel patienter med negativ minimal kvarvarande sjukdom, uMRD, oavsett cytogenetiska riskfaktorer. 78 procent av patienterna i första linjen uppnådde komplett remission eller komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning.
BO25323/ CLL14 [13-16] NCT02242942	Fas III-studie. Öppen, randomiserad (1:1), prospektiv multicenterstudie. Effekt och säkerhet i första linjens behandling av patienter med sam-sjuklighet (CIRS >6 eller CrCl <70ml/min).	Behandling med VenO jämfört med KlbO	KLL, första linjen (n=432); varav behandling med VenO (n=216) eller KlbO (n=216)	Förlängd prövarbedömd PFS vid behandling med VenO jämfört med behandling med KlbO. Median PFS inte uppnådd i VenO-armen. Median PFS 35,6 månader [95 % KI: 33,7–40,7] i KlbO-armen. HR = 0,31 (95 % KI: 0,22–0,44, p <0,0001).
CLL13-GAIA [17, 18] NCT02950051	Fas III-studie. Öppen, randomiserad (1:1:1:1), prospektiv multicenterstudie. Första linjens behandling av KLL för i övrigt friska patienter ("fit patients") utan 17p-deletion eller TP53-mutation.	Följande behandlingar jämförs: <ul style="list-style-type: none"> • Standard kemoimmunterapi (FCR/BR) • Venetoklax +rituximab • VenO • Venetoklax +ibrutinib +obinutuzumab 	KLL, första linjen (n=926)	Inga publicerade resultat. Rekrytering av studiedeltagare påbörjades i december 2016. Slutlig analys av det ena primära effektmåttet MRD samt interimanalys av det andra primära effektmåttet PFS förväntas 49 månader efter studiestart. [----- ----- -----]

Metod

Studiedesign och urvalskriterier [3, 13, 15]

CLL14 är en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III där behandling med VenO har jämförts mot behandling med klorambucil+obinutuzumab (KlbO) hos patienter med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet. Uppföljning pågår fortfarande inom studien, men samtliga patienter har avslutat behandling med VenO respektive KlbO [16]. Prövare och oberoende utvärderingskommitté var blindade avseende behandlingsarm.

Patienterna skulle vara minst 18 år gamla med diagnostiserad och behandlingskrävande KLL enligt iwCLL:s kriterier. Samsjuklighet definierades som mer än sex poäng på Cumulative Illness Rating Score⁷ (CIRS) alternativt kreatininclearance (CrCl) lägre än 70 ml/min. Patienterna skulle ha adekvat benmärgsfunktion, njurfunktion och leverfunktion. Deletion eller mutation av TP53 var tillåtet. Viktiga exklusionskriterier innefattade bland annat att sjukdomen transformerat till aggressivt Non-Hodgkinslymfom, CNS-engagemang, tidigare progressiv multifokal leukoencefalopati, organ dysfunktion av sådan karaktär som begränsade möjlighet till behandling, infektion som krävt intravenös behandling under de senaste två månaderna, icke välkontrollerad autoimmun hemolytisk anemi eller immunologisk trombocytopeni, svår allergisk eller anafylaktisk reaktion mot humana eller murina monoklonala antikroppar⁸ samt känslighet eller allergi mot murina produkter.

Studien inkluderade 432 patienter. Patienterna randomiserades 1:1 till behandling med VenO (n=216) eller KlbO (n=216). De stratifierades enligt Binetstadium (A, B eller C) och geografiskt område (USA/Kanada/Centralamerika; Australien/Nya Zeeland; Västeuropa; Central- och Östeuropa; eller Latinamerika). Studien genomfördes i 21 länder och 196 kliniker.

Vid screening inför den kliniska studien genomfördes utredning som inkluderade kartläggning av fenotyp av lymfocyter i blod, analys av genetiska avvikelser med fluorescence in situ hybridisering (FISH), mutationsstatus för IGHV, och TP53 med DNA-sekvensering.

Behandling gavs i 12 cykler, motsvarande 28 dagar, i studiens båda armar. Överkorsning (cross-over) mellan behandlingsarmarna var inte tillåtet. Alla patienter behandlades med obinutuzumab i 6 cykler. Dag 1 i cykel 1 fick patienterna 100 mg obinutuzumab, följt av 900 mg som kunde ges dag 1 eller dag 2. Därefter fick de 1000 mg obinutuzumab på dag 8 och dag 15 i cykel 1 och på dag 1 i varje efterföljande cykel. Patienterna i studien utvärderades avseende risk för TLS och fick förebyggande behandling efter behov innan obinutuzumab administrerades.

Patienterna i VenO-armen påbörjade ett femveckors dositeringsschema med venetoklax på dag 22 i cykel 1. Denna dositering pågick till och med dag 28 i cykel 2. Efter avslutad dositering fortsatte patienterna med 400 mg venetoklax en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 till den sista dagen i cykel 12. Patienterna i KlbO-armen fick 0,5 mg/kg peroral klorambucil på dag 1 och dag 15 i cykel 1–12.

⁷ CIRS-skalan anges mellan 0-56. Högre poäng indikerar en mer omfattande påverkan på olika organsystem. [15] K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon, M. Dixon, *et al.*, "Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions," *New England Journal of Medicine*, vol. 380, pp. 2225-2236, 2019.

⁸ Murina monoklonala antikroppar: Antikroppar från en cellklon som odlats fram i mus eller råttor [19] K. Institutet. (2020-06-02). *Svensk MeSH: Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived*. Available: <https://mesh.kib.ki.se/term/Do58846/antibodies-monoclonal-murine-derived>.

Effektmått [3, 13]

Primärt effektmått i studien var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från randomisering till första progression eller återfall (enligt iwCLL:s riktlinjer) alternativt dödsfall. För de patienter som var vid liv och inte hade progredierat vid analys-tillfället censurerades PFS-data och daterades till senaste behandlingsutvärdering.

Några av studiens sekundära effektmått var:

- PFS enligt oberoende utvärderingskommitté.
- Total överlevnad (OS): Tid från randomisering till dödsfall. Patienter som var vid liv vid analysstillfället censurerades, daterat till senast kända datum för uppföljning av överlevnad.
- MRD-negativitet: Andel patienter med minimal kvarvarande sjukdom (MRD) vid slutlig behandlingsutvärdering tre månader efter avslutad behandling. MRD utvärderades både i perifert blod och i benmärg. MRD i benmärg utvärderades bara för de patienter som uppnått komplett remission (CR), komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CRi) eller partiell remission (PR). Gränsvärdet för negativt utfall var <1 KLL-cell per 10^4 leukocyter. Således innebär MRD-negativitet att det finns få kvarvarande tumörceller efter avslutad behandling.
- Total svarsfrekvens (overall response rate, ORR): andel patienter som uppnått CR, CRi eller PR enligt prövares bedömning i slutlig behandlingsutvärdering tre månader efter avslutad behandling.
- CR-andel: andel patienter som uppnått CR eller CRi vid slutlig behandlingsutvärdering tre månader efter avslutad behandling.

Utvärdering av patientens svar på given behandling, enligt definitioner i iwCLL:s riktlinjer [4], genomfördes tre månader efter avslutad behandling [15]. Sjukdomsprogression och säkerhet utvärderades var tredje månad under två års tid efter avslutad behandling och därefter var sjätte månad [15].

Resultat

Patienter inkluderades i studien mellan december 2014 och augusti 2016 [15]. En primäranalys har redovisats baserat på datauttag med brytdatum den 17 augusti 2018 [13]. Mediantid för uppföljning i primäranalysen var 28 månader (0-36) [3]. Mediantid sedan avslutad behandling var 17,1 månader (0,0-30,4) i VenO-armen och 17,9 månader (0,0-30,2) i KlbO-armen [16]. En uppföljande effektanalys har därefter redovisats baserat på datauttag med brytdatum den 23 augusti 2019. Mediantid för uppföljning var 40 månader [3]. Mediantid sedan avslutad behandling var [-----] i VenO-armen och [-----] i KlbO-armen [20]. Slutlig analys för PFS planeras efter 170 observerade händelser [13]. Läkemedlets godkännande baseras i huvudsak på data från primäranalysen, men data från uppföljande effektanalys fanns också tillgängliga.

Baslinjekarakteristika

De båda studiearmarnas demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen visas i tabell 3. Medianåldern i studien var 72 år (intervall: 41–89 år) [13]. Medianpoängen på CIRS var 9 i VenO-armen och 8 i KlbO-armen [13]. De flesta patienter i studien hade samsjuklighet i fyra till åtta olika organsystem [13].

Tabell 3. Baslinjekarakteristika i studien CLL14 [15].

Characteristic	Venetoclax–Obinutuzumab (N=216)	Chlorambucil–Obinutuzumab (N=216)
Age ≥75 yr — no. (%)	72 (33.3)	78 (36.1)
Male sex — no. (%)	146 (67.6)	143 (66.2)
Binet stage — no. (%)†		
A	46 (21.3)	44 (20.4)
B	77 (35.6)	80 (37.0)
C	93 (43.1)	92 (42.6)
Tumor lysis syndrome risk category — no. (%)		
Low	29 (13.4)	26 (12.0)
Intermediate	139 (64.4)	147 (68.1)
High	48 (22.2)	43 (19.9)
Total CIRS score >6 — no. (%)‡	186 (86.1)	177 (81.9)
Calculated creatinine clearance <70 ml/min — no./total no. (%)	128/215 (59.5)	118/213 (55.4)
Cytogenetic subgroup — no./total no. (%)§		
Deletion in 17p	17/200 (8.5)	14/193 (7.3)
Deletion in 11q	36/200 (18.0)	38/193 (19.7)
Trisomy 12	36/200 (18.0)	40/193 (20.7)
No abnormalities	50/200 (25.0)	42/193 (21.8)
Deletion in 13q alone	61/200 (30.5)	59/193 (30.6)
IGHV mutational status — no./total no. (%)		
Mutated	76/200 (38.0)	83/208 (39.9)
Unmutated	121/200 (60.5)	123/208 (59.1)
Could not be evaluated	3/200 (1.5)	2/208 (1.0)
TP53 mutational status — no./total no. (%)		
Mutated	19/171 (11.1)	13/157 (8.3)
Unmutated	152/171 (88.9)	144/157 (91.7)

* There were no significant differences between the groups at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Binet stages indicate the degree of advancement of chronic lymphocytic leukemia and are based on organ and lymph-node involvement, hemoglobin levels, and platelet counts.

‡ Scores on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) range from 0 to 56, with higher scores indicating more impaired function of organ systems.

§ Cytogenetic subgroups were determined according to the hierarchical model of Döhner et al.¹⁸

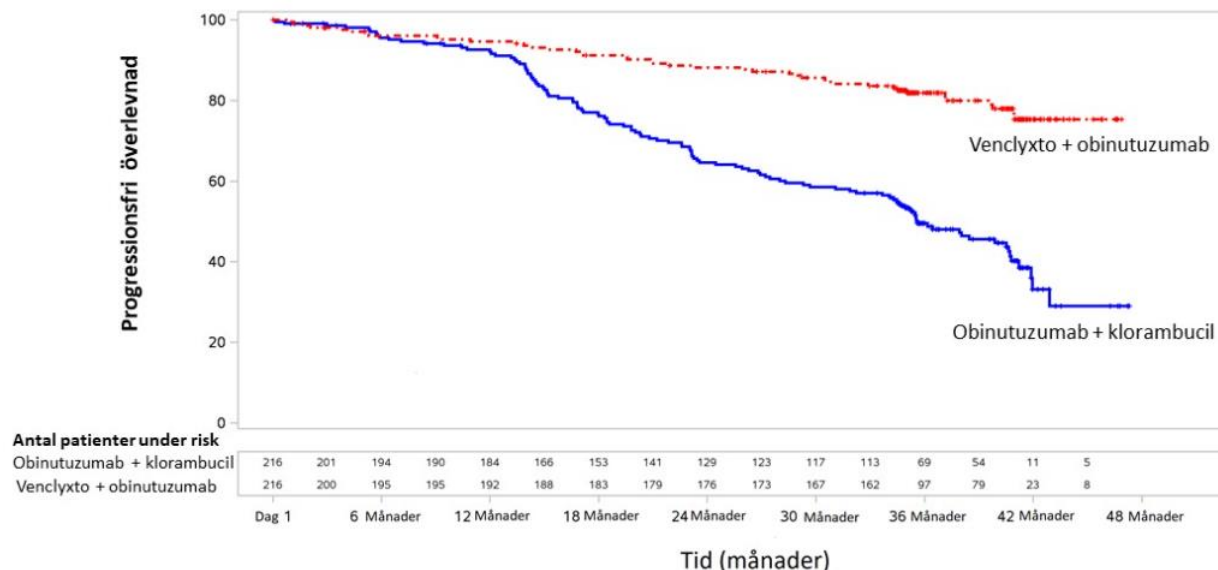
Behandlingsduration [13, 15]

212 patienter (77,8 procent) i VenO-armen och 160 patienter (74,8 procent) i KlbO-armen genomgick 12 behandlingscykler. Median behandlingsduration var 11,1 månader (0,0–14,1) i VenO-armen och 10,8 månader (0,0–13,6) i KlbO-armen. Vid brytdatum för primäranalys fanns 186 patienter i VenO-armen och 190 patienter i KlbO-armen kvar i studien. Vid brytdatum för uppföljande effektanalys fanns [-----] [20].

Primärt effektmått: Prövarbedömd PFS

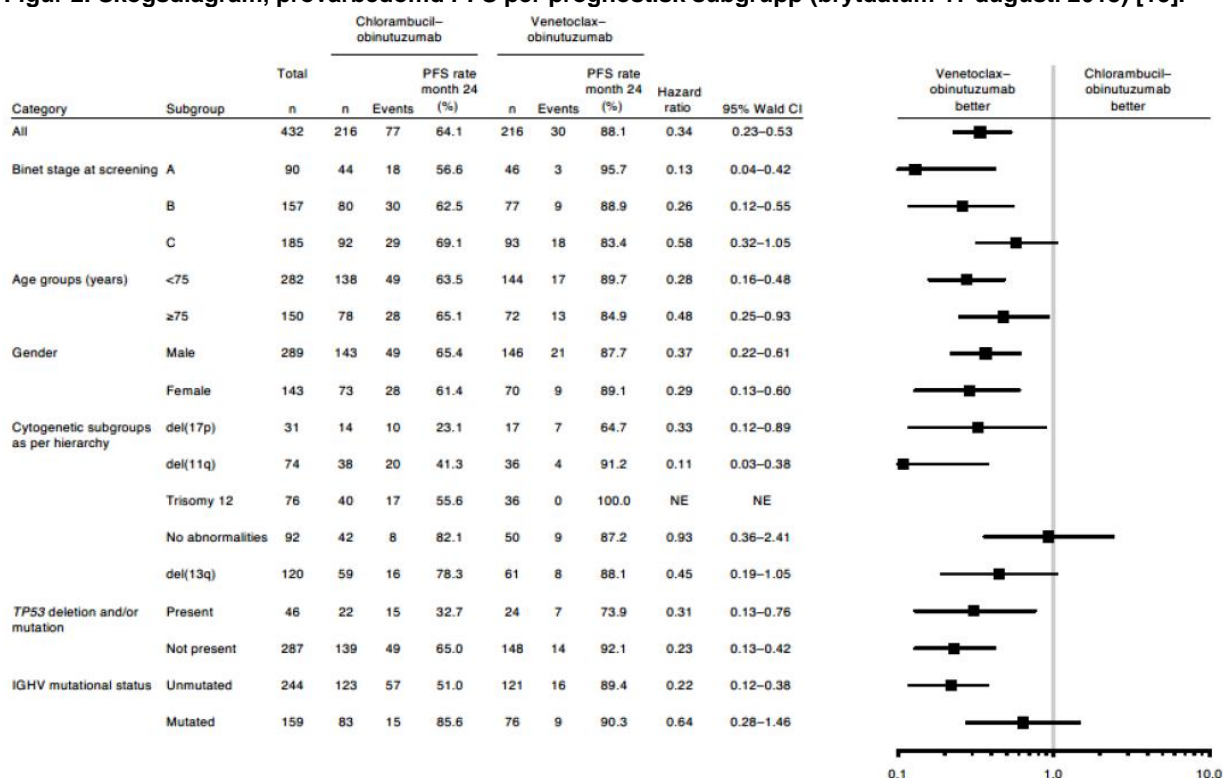
Vid den uppföljande effektanalysen per 23 augusti 2019 hade median PFS inte uppnåtts i VenO-armen, median PFS i KlbO-armen var 35,6 månader (95% KI: 33,7-40,7) och hazardkvoten var 0,31 (95% KI: 0,22-0,44, p-värde <0,0001) [3, 13]. [--] händelser ([--] procent) hade inträffat i VenO-armen och [--] händelser ([--] procent) i KlbO-armen [20]. PFS 36-månadersbedömning var 81,9 procent (95% KI: 76,5 – 87,3) i VenO-armen och 49,5 procent (95% KI: 42,4 – 56,6) i KlbO-armen [13]. Kaplan-Meierkurva för prövarbedömd PFS visas i figur 1.

Figur 1. Prövarbedömd PFS i CLL14, 40 månaders mediantid för uppföljning (brytdatum 23 augusti 2019) [3].



I primäranalysen redovisas en explorativ tilläggsanalys av prövarbedömd PFS för fördefinierade subgrupper. För de analyserade cytogenetiska subgrupperna och olika former av mutationsstatus kunde konstateras förlängd PFS vid behandling med VenO jämfört med KlbO, se figur 2 [3].

Figur 2. Skogsdiagram, prövarbedömd PFS per prognostisk subgrupp (brytdatum 17 augusti 2018) [15].

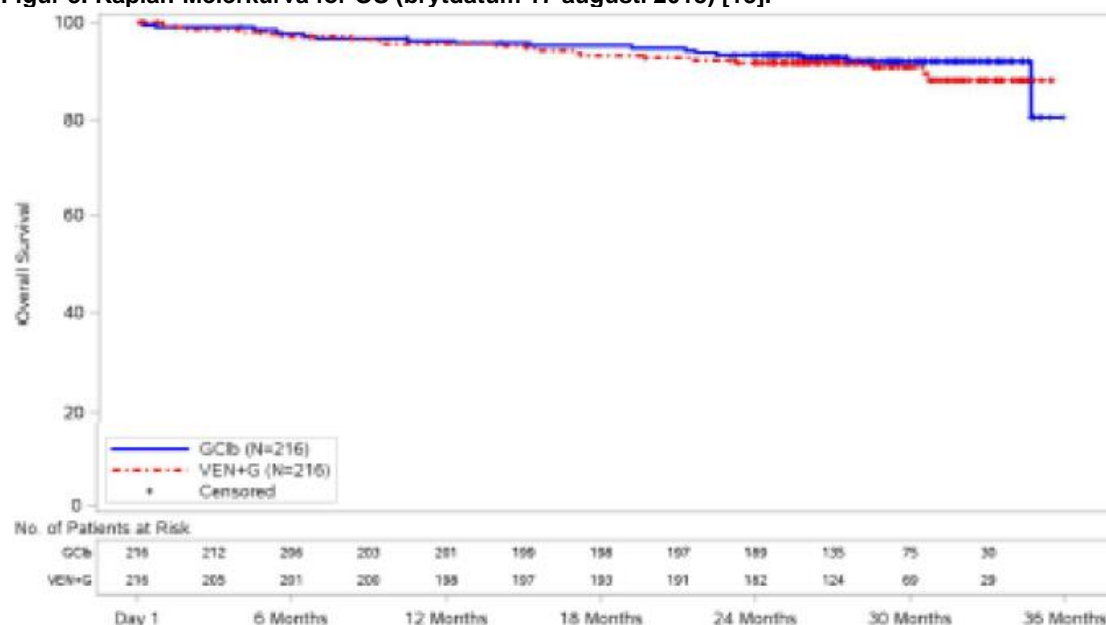


Det sekundära effektmåttet PFS enligt oberoende utvärderingskommitté var i hög grad (98,1 procent) överensstämmande med prövarbedömd PFS [13].

Sekundärt effektmått: Total överlevnad, OS

Data avseende OS var omogna i både primäranalys och uppföljande effektanalys. Vid primäranalysen hade mindre än 10 procent av patienterna avlidit: 9,3 procent (20 patienter) i VenO-armen och 7,9 procent (17 patienter) i KlbO-armen [13]. Kaplan-Meierkurva vid primäranalys visas i figur 3. Företaget redovisar uppdaterade data för OS i den uppdaterade effektanalysen. Antalet dödsfall är ännu begränsat och inga signifikanta skillnader kan ses [20].

Figur 3. Kaplan-Meierkurva för OS (brytdatum 17 augusti 2018) [13].



GClb=Gazyvaro+klorambucil (KlbO). VEN+G=Venclxyto+Gazyvaro (VenO).

Sekundärt effektmått: MRD-negativitet [13]

En signifikant högre andel av patienterna i VenO armen, jämfört med KlbO-armen hade uppnått MRD-negativitet i perifert blod såväl som i benmärg tre månader efter avslutad behandling. Andelen patienter med MRD-negativitet i perifert blod var 76 procent (95% KI: 69,17–81,05) i VenO-armen, jämfört med 35 procent (95% KI: 28,83–41,95) i KlbO-armen. Andelen patienter med MRD-negativitet i benmärg var 57 procent (95% KI: 50,05–63,64) i VenO-armen, jämfört med 17 procent (95% KI: 12,36–22,83) i KlbO-armen. I studiens båda behandlingsarmar hade de patienter som uppnått MRD-negativitet i perifert blod längre PFS-duration jämfört med de patienter som var MRD positiva.

Sekundära effektmått: Total svarsfrekvens och CR-andel

Total svarsfrekvens, ORR, och CR-andel (andel patienter som uppnått behandlingsvar motsvarande CR/CRi) visas i tabell 4.

Tabell 4. ORR och CR-andel (brytdatum 17 augusti 2018) [3, 13].

	VenO (n=216)	KlbO (n=216)
ORR, % (95 % KI)	84,7 (79,2–89,2)	71,3 (64,8–77,2)
p-värde	=0,0007	
CR+CRi, (%)	49,5	23,1
p-värde	<0,0001	

p-värden baserade på Cochran-Mantel-Haenszel test.

Biverkningar [3]

Den övergripande säkerhetsprofilen för Venclyxto baseras på data från 758 patienter med KLL som i kliniska studier behandlats med venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi. Säkerhetsanalysen inkluderade patienter från två fas III-studier (CLL14 och MURANO), två fas II-studier (M13-982 and M14-032) och en fas I-studie (M12-175).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 procent), oavsett grad, hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudierna med obinutuzumab eller rituximab, var neutropeni, diarré och övre luftvägsinfektion. I monoterapistudierna var de vanligaste biverkningarna neutropeni /minskat neutrofilantal, diarré, illamående, anemi, trötthet och övre luftvägsinfektion.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 procent) hos patienter som fått venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab var lunginflammation, sepsis, febril neutropeni och TLS. I monoterapistudierna var de vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 procent) lunginflammation och febril neutropeni.

I den kliniska studien CLL14 identifierades inga nytillkomna aspekter avseende biverkansprofilen för venetoklax. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) påpekar däremot att kombinationen VenO inte är mindre toxisk än KlbO [13]. Neutropeni som medför svåra infektioner, vissa med dödlig utgång, dominerar säkerhetsprofilen enligt CHMP [13]. Därför har produktresumén uppdaterats med avseende på detta [13].

CHMP:s diskussion

Risk-nyttabalansen för VenO vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL bedöms av CHMP som positiv. Resultaten avseende MRD-negativitet och andra sekundära effektmått stödjer de resultat som ses för PFS. Den begränsade behandlingstiden om ett år för VenO verkar enligt CHMP vara tillräcklig för att ge djupa behandlingssvar och förlängd sjukdomskontroll. Vidare anses resultaten avseende PFS och MRD-negativitet stödja VenO:s effekt i subgrupper med olika cytogenetik och mutationsstatus. Mognadsgraden för PFS-data är relativt låg och andra effektmått, såsom OS, är ännu inte informativa. Behandlingseffekten bedöms ändå vara robust och gällande för olika subgrupper.

CHMP bedömer att VenO medför längre PFS jämfört med KlbO i första linjens behandling av KLL i en population som är äldre än 65 år eller med samsjuklighet. Den kliniska studien CLL14, med en medianålder om 72 år och 8 i median CIRS-poäng, kan betraktas som representativ för de flesta KLL-patienter. Effekten kan extrapoleras till KLL-patienter med mindre samsjuklighet. Komparator (KlbO) och inklusionskriterier exkluderar dock friskare patienter. Baserat på tidigare utvärdering av ibrutinib bedömer CHMP att det är rimligt att extrapolera effekten även till yngre och friskare patienter. Detta mot bakgrund av att säkerhetsprofilen inte kan antas vara mindre fördelaktig för dessa patienter. Dessutom är effektstorleken, även om den inte har jämförts direkt mot FCR⁹, tillräckligt bra för att VenO ska vara ett behandlingsalternativ i första linjen. Säkerhetsprofilen jämfört med kemoterapi ska också noteras.

⁹ TLV:s kommentar: enligt svenska behandlingsriktlinjer rekommenderas FCR till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation.

TLV:s diskussion

Resultaten i studien CLL14 visade att behandling med VenO ger en förlängd PFS jämfört med behandling med KlbO hos tidigare obehandlade patienter med KLL som är äldre än 65 år eller med samsjuklighet. Skillnaden i PFS mellan behandlingsarmarna är tydlig, även om PFS-data ännu har en låg mognadsgrad. Effekten på OS kan ännu inte utvärderas då data ännu är omogna.

De båda studiearmarna hade liknande demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen. Därmed får studiearmarnas resultat en högre grad av jämförbarhet. Medianåldern i studien var något lägre än medianåldern för de svenska patienter som behandlas med KlbR, vilket kan innebära en lägre generaliserbarhet av resultatet till klinisk verklighet.

Inklusionskriterierna i CLL14 var bredare än kriterierna för behandling med KlbO eller KlbR enligt vårdprogrammets riktlinjer. Till följd av detta skulle en andel av patienterna i studiens jämförelsearm kunnat vara aktuella för behandling med BR. BR är enligt vårdprogrammet en mer effektiv behandling än klorambucil+CD20-antikropp för de patienter som tolererar BR. Företaget uppger dock att den redovisade nätverksmetaanalysen (se avsnitt 2.4.2) visar på bättre effekt för KlbO jämfört med BR. Samtidigt behandlades patienterna i jämförelsearmen med 12 cykler KlbO istället för vårdprogrammets rekommenderade sex cykler. Behandling i mer än sex cykler förekommer i svensk klinisk praxis, men 12 cykler är ovanligt enligt TLV:s kliniska expert. Behandlingslängden begränsas framförallt av benmärgstoxicitet hos klorambucil. Därmed ska nyttan av ett bättre behandlingssvar vid längre behandlingstid med KlbO vägas mot risken för toxicitet. Företaget påtalar att den längre behandlingen med KlbO i 12 cykler kan medföra att den relativa effekten jämfört med VenO underskattas. Median PFS i KlbO-armen i CLL14 var 35,6 månader [13], vilket kan jämföras med median PFS om 28,9 månader i KlbO-armen i studien CLL11 [21]. Studiepopulationerna i CLL11 och CLL14 var liknande, men KlbO-armen i CLL11 behandlades i sex cykler. Sammantaget medför dels att en andel patienter kunnat vara lämpliga för behandling med BR, dels en längre behandling med KlbO i 12 cykler viss osäkerhet i bedömningen av storleken på den relativa effekten mellan behandling med VenO och KlbO.

CHMP anger att effekten kan extrapoleras till yngre och friskare patienter med KLL. Enligt vårdprogrammets behandlingsrekommendationer är dessa patienter aktuella för behandling med BR eller FCR, beroende på samsjuklighet och ålder. Den relativa effekten mellan behandling med VenO och BR eller FCR för de aktuella patientgrupperna (1 och 2) har inte utvärderats i en klinisk studie. Vidare stödjer resultaten avseende PFS och MRD-negativitet VenO:s effekt hos patienter med 17p-deletion/TP53-mutation. Den relativa effekten mellan behandling med VenO och jämförelsealternativet ibrutinib för denna patientgrupp har emellertid inte utvärderats i en klinisk studie.

I studien CLL14 sågs signifikanta skillnader avseende MRD-negativitet i både blod och benmärg, till fördel för behandling med VenO. Vidare var MRD-negativitet i perifert blod associerat med längre PFS-duration. MRD-negativitet i benmärg har visats innebära längre responsduration och överlevnad [2, 22]. Dimier et al. [23] redovisar en modell som påvisar ett statistiskt signifikant samband mellan behandlingseffekt på MRD-negativitet i perifert blod och behandlingseffekt på PFS [23]. Modellen är baserad på resultat av MRD-negativitet hos tidigare obehandlade KLL-patienter i tre randomiserade kliniska fas III-studier: CLL8, CLL10, och CLL11. TLV:s kliniska expert uppger att fler studier med längre uppföljningstid krävs för att kartlägga det långsiktiga kliniska värdet av komplett remission med MRD-negativitet och om detta mål är lika viktigt hos yngre jämfört med äldre respektive IGHV-muterad jämfört med IGHV-omuterad KLL.

TLV:s bedömning: Enligt resultaten i studien CLL14 visar VenO tydligt en bättre effekt än KlbO avseende PFS hos tidigare obehandlade patienter med KLL som är äldre än 65 år eller med samsjuklighet. TLV bedömer att studiens patientpopulation till övervägande del motsvarade patientgrupp 3. TLV bedömer även att den effekt av VenO som observerades i studien CLL14 kan antas vara gällande för patientgrupp 1 och 2. Motivet till detta är att majoriteten av patienterna i studien var äldre och hade en högre grad av samsjuklighet jämfört med patientgrupp 1 och 2. TLV bedömer också att VenO har effekt vid 17p-deletion /TP53-mutation, motsvarande patientgrupp 4. Den relativa effektskillnaden mellan VenO och jämförelsealternativen FCR, BR, KlbR och ibrutinib för patientgrupp 1, 2, 3 och 4 kan dock inte bedömas utifrån den kliniska studien CLL14.

TLV bedömer att mycket omogna data för totalöverlevnad innebär osäkerhet. Uppföljande data behövs för att klargöra om fördelen i PFS för VenO kan översättas i långsiktiga överlevnadseffekter.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Den pivotala studien CLL14 utvärderar effekt och säkerhet för VenO jämfört med KlbO för patienter med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet. Direkt jämförande studier saknas mellan VenO och de övriga relevanta jämförelsealternativen. Företaget har därför genomfört olika typer av indirekta jämförelser för att uppskatta den relativa effektskillnaden mellan VenO och dessa behandlingar. Samtliga indirekta jämförelser utvärderade effektmåten PFS och OS. Data för VenO baseras på den kliniska studien CLL14, brytdatum i augusti 2019.

För att visa på den relativa effektskillnaden mellan VenO och BR för patientgrupp 1, VenO och FCR för patientgrupp 2, samt VenO och KlbR för patientgrupp 3, har företaget genomfört ojusterade nätverksmetaanalyser. Bayesiansk modell har tillämpats, vilken bevarar studiernas randomisering.

För patientgrupp 4, där ibrutinib utgör relevant jämförelsealternativ, redovisar företaget en naiv indirekt jämförelse. Behandling med ibrutinib förekommer i några av nätverksmetaanalysens inkluderade studier. Dessa studier kunde dock inte användas för jämförelse då studiepopulationen av patienter med 17p-deletion och/eller TP53-mutation var för liten samt att baslinjedata för denna subgrupp var bristfälliga.

Nätverksmetaanalys: behandling av patienter äldre än 65 år med samsjuklighet (patientgrupp 2)

Nätverksmetaanalysen avseende patientgrupp 2 inkluderade patienter med obehandlad KLL över 65 år och klinisk signifikant samsjuklighet, definierat som CIRS-poäng ≥ 6 . Patienter där behandling med fludarabinfosfat inte bedömts vara möjligt inkluderades också. I nätverksmetaanalysen jämfördes behandling med VenO med bland annat behandling med KlbO, ibrutinib, BR, KlbR och klorambucil i monoterapi. Sju av 36 randomiserade studier som identifierats i företagets systematiska litteratursökning kunde inkluderas i nätverket, som omfattade [-----] patienter [20].

Nätverksmetaanalysen är ojusterad. Heterogenitet förekommer i nätverket avseende följande baslinjekarakteristika: CIRS-poäng, 17p-deletion, TP53-mutation och IGHV-mutationsstatus samt dosering av klorambucil. Resultaten i nätverksmetaanalysen var vid företagets jämförelse överensstämmande med hasardkvoterna för respektive studie, varför företaget bedömer dem som konsistenta.

Nätverksmetaanalysens resultat avseende PFS och OS redovisas i tabell 5. HR över 1 enligt tabellen innebär att VenO har bättre effekt än jämförande behandling. HR mindre än 1 innebär att jämförande behandling har bättre effekt. Nätverksmetaanalysen visade bättre PFS för VenO jämfört med övriga behandlingar. Kredibilitetsintervallen är skilda från ett för samtliga jämförelser.

förande behandlingar, således signifikanta resultat. Nätverksmetaanalysen visade ingen signifikant skillnad för OS mellan VenO och jämförelsealternativen, med undantag för klorambucil i monoterapi. Kredibilitetsintervallen är inte skilda från ett och en hasardkvot nära ett.

Tabell 5. Nätverksmetaanalysens resultat för PFS och OS [20]. Patienter över 65 år med samsjuklighet.

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

[-----]
[-----]

Nätverksmetaanalys: behandling av patienter yngre än 65 år utan betydande samsjuklighet (patientgrupp 1)

I en scenarioanalys för patientgrupp 1 adderades ytterligare två randomiserade studier med behandling med FCR till det nätverk som beskrivits för patientgrupp 2 i föregående avsnitt. De adderade studierna avsåg patienter med obehandlad KLL yngre än 65 år utan betydande samsjuklighet (CIRS-poäng <6). Övriga patienter som bedömdes kunna genomgå behandling med fludarabinfosfat inkluderades också. Nätverket inkluderade totalt [----] patienter [20].

Nätverksmetaanalysen är ojusterad. Heterogenitet förekommer i nätverket avseende följande baslinjekarakteristika: medianålder, CIRS-poäng, ECOG funktionsstatus, CrCl, 17p-deletion, TP53-mutation och IGHV-mutationsstatus samt dosering av klorambucil. De adderade studierna för FCR inkluderade patienter som var yngre och hade mindre samsjuklighet jämfört med patienter i nätverkets övriga studier.

Nätverksmetaanalysens resultat avseende PFS och OS redovisas i tabell 6 (tolkas enligt beskrivning för tabell 5). Nätverksmetaanalysen visade signifikant bättre PFS för VenO jämfört med övriga behandlingar. Kredibilitetsintervallen är skilda från ett för samtliga jämförande behandlingar. Nätverksmetaanalysen visade ingen signifikant skillnad för OS mellan VenO och jämförelsealternativen, med undantag för klorambucil i monoterapi. Kredibilitetsintervallen är inte skilda från ett och en hasardkvot nära ett.

Tabell 6. Nätverksmetaanalysens resultat för PFS och OS [20]. Patienter över 65 år med samsjuklighet och patienter yngre än 65 år utan betydande samsjuklighet.

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

[-----]
[-----]

Nätverksmetaanalys och direkt jämförande studie: behandling av äldre och yngre patienter med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation (patientgrupp 3)

Företaget redovisar en indirekt jämförelse mellan VenO och KlbR i nätverksmetaanalyser enligt tabell 5 och 6. Denna visade signifikant bättre PFS för VenO jämfört med KlbR. Ingen signifikant skillnad för OS finns mellan VenO jämfört med KlbR.

Därutöver har jämförelse mellan behandling med KlbR och KlbO för denna patientgrupp utvärderats i studien CLL11 [21]. Slutlig analys presenterades efter fem års uppföljningstid. Behandling med KlbO visade på förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med behandling med KlbR (median PFS 28,9 respektive 15,7 månader, HR = 0,49; 95% KI: 0,41-0,58; p-värde < 0,0001) [21]. För OS kunde inga signifikanta skillnader ses, median OS i KlbO-armen var inte uppnådd (HR = 0,76; 95% KI: 0,60-0,97; p-värde < 0,0245) [21].

Indirekt ojusterad naiv jämförelse: behandling av patienter med 17p-deletion och/eller TP53-mutation (patientgrupp 4)

Företagets systematiska litteratursökning identifierade tre studier avseende behandling med ibrutinib där tidigare obehandlade KLL patienter med 17p-deletion/TP53-mutation utgjorde en subgrupp; Ahn *et. al.* (2018) [24], Mato *et. al.* (2018) [25] och opublicerad CORE-data.

På grund av avsaknaden av en gemensam komparator mellan VenO och ibrutinibs behandlingsarmar i dessa studier, var det inte möjligt att inkludera denna jämförelse i nätverksmetaanalysen. Av samma skäl var det inte heller möjligt att genomföra en korrekt matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) för att uppskatta den relativa effektskillnaden mellan ibrutinib och VenO. Företaget valde därför att göra en ojusterad naiv indirekt jämförelse med de tre studier som identifierats i den systematiska litteratursökningen, se figur 4.

Figur 4. Studiepopulationer i den ojusterade naiva indirekta jämförelsen [20].

Naïve comparison	Inclusion	CLL14 sample size	Ibrutinib source sample size
Ahn	TP53	25	35
Mato	del17p	25	OS: 103 PFS: 108

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

Effekten på PFS och OS vid behandling av patienter med 17p-deletion och/eller TP53-mutation med VenO i studien CLL14 jämfördes med effekten vid behandling med ibrutinib i de andra studierna. Resultat i form av ojusterade hasardkvoter för PFS och OS enligt ojusterade naiva jämförelser mellan VenO och ibrutinib redovisas i tabell 7.

Tabell 7. Ojusterad naiv indirekt jämförelse, ibrutinib jämfört med VenO enligt data från CLL14 [20].

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

[-----

-----]

I de naiva jämförelserna av behandlingsresultaten jämfördes resultat från enskilda armar från CLL14 och CORE, och CLL14 och Mato-studien som om de var från samma randomiserade kontrollerade studie. Eftersom randomiseringen bryts i jämförelsen är resultatet förenat med ökad bias.

TLV:s diskussion

Enligt företagets nätverksmetaanalyser har VenO jämförbar effekt med FCR, BR och KlbR för OS. För PFS visar nätverksmetaanalyserna att VenO har en bättre effekt jämfört med behandling med FCR, BR och KlbR.

En nätverksmetaanalys är en indirekt jämförelse som i sig innebär ett visst mått av osäkerhet, då den inte har samma bevisgrad som en direkt jämförande studie. TLV bedömer att relevanta randomiserade studier har inkluderats i nätverket. Inklusion av fler relevanta studier hade i mån av förekomst kunnat resultera i mer robusta resultat. Nätverket inkluderar olika patientgrupper. Dessa populationer är olika och baslinjekarakteristika skiljer sig, framförallt då studier avseende FCR inkluderas i nätverket. Nätverksmetaanalysen justerar inte för denna heterogenitet. Sammantaget innebär detta att graden av osäkerhet ökar i nätverksmetaanalysen.

Kommande resultat från den kliniska studien CLL13 (se tabell 2), kan tillföra ny information om den relativa effektskillnaden mellan VenO och FCR respektive BR. Studien har fyra behandlingsarmar som utvärderar behandling med FCR eller BR, venetoklax+rituximab, VenO samt venetoklax+ibrutinib+obinutuzumab. I jämförelse med patientpopulationen i CLL14 inkluderar CLL13 en yngre och friskare patientpopulation med tidigare obehandlad KLL. De första resultaten förväntas under fjärde kvartalet år 2021.

FCR kan ge långa remissioner och god långtidseffekt avseende överlevnad hos yngre och friskare patienter med IGHV-muterad KLL [26, 27]. I studien CLL8 var mer än 83 procent av de patienter med IGHV-muterad KLL som behandlats med FCR vid liv efter nästan sex års uppföljningstid [26]. Mot bakgrund av dessa resultat och befintliga studier ställer sig TLV:s kliniska expert i nuläget frågande till storleken på den relativa effekt som har visats för VenO jämfört med FCR för de patienter som har IGHV-muterad KLL. Motsvarande långtidsdata för VenO finns ännu inte tillgängliga. Nätverksmetaanalysen visar signifikant skillnad i PFS, till fördel för VenO i jämförelse med FCR. Ingen signifikant skillnad kan ses för OS vid jämförelse mellan VenO och FCR. Nätverket inkluderar två studier avseende FCR: ECOG och CLL10, där 38 respektive 45 procent av patienterna i FCR-armen hade IGHV-muterad KLL [28, 29]. Den aktuella nätverksmetaanalysen utvärderade inte IGHV-muterade patienter specifikt, varför eventuella effektskillnader mellan behandling med FCR och VenO bedöms vara osäkra för denna subgrupp av patienter inom patientgrupp 1.

I dialog kring effekten av VenO jämfört med FCR har företaget bland annat visat en naiv jämförelse av PFS för VenO jämfört med FCR från studierna CLL14, CLL8 och CLL10. Enligt denna jämförelse var en högre andel patienter som behandlats med VenO i CLL14 progressionsfria efter 36 månader jämfört med de patienter som behandlats med FCR i CLL8 och CLL10 vid motsvarande tidpunkt. Vidare var patienterna som behandlades med FCR yngre och friskare än patienterna som behandlades med VenO i CLL14. Företaget påtalar att detta innebär att effekten av VenO jämfört med FCR sannolikt underskattas.

TLV bedömer att resultatet av den naiva indirekta jämförelsen mellan VenO och ibrutinib för patienter med 17p-deletion/TP53-mutation är förenat med stora osäkerheter. Metoden i sig medför att fördelarna med randomisering går förlorade och det har inte justerats för skillnader mellan studierna. Effekten av en behandling kan vara över- eller underskattad på grund av skillnader mellan olika studier i patienternas baslinjekarakteristika eller skillnader i resultatdefinitioner. Dessutom var patientpopulationerna mycket små vilket medförde breda konfidensintervall, från vilka inga fasta slutsatser om jämförande effekt kan dras. Därtill kan ett antagande om proportionella hasarder inte göras utifrån Kaplan-Meier-kurvorna eftersom alla kurvor korsar. Detta minskar resultatens tillförlitlighet ytterligare, eftersom den fördel som kan ses, utöver att den inte är robust, inte kan anses vara bestående på lång sikt (vilket också betecknas med breda konfidensintervall).

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför i sig ett visst mått av osäkerhet jämfört med direkt jämförande studier. Nätverksmetaanalyserna för VenO är ojusterade och heterogenitet förekommer, vilket ökar graden av osäkerhet. Baserat på företagets nätverksmetaanalyser och ojusterade indirekta naiva jämförelse bedömer TLV följande:

Patientgrupp 1: VenO har jämförbar effekt med FCR avseende OS och bättre effekt än FCR avseende PFS vid behandling av för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation med tidigare obehandlad KLL. För patienter som kan väntas få god effekt av behandling med FCR bedömer TLV att det finns ytterligare osäkerhet gällande skillnaden i effekt mellan VenO och FCR.

Patientgrupp 2: VenO har jämförbar effekt med BR avseende OS och bättre effekt än BR avseende PFS vid behandling av patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation med tidigare obehandlad KLL.

Patientgrupp 3: VenO har jämförbar effekt med KlbR avseende OS och bättre effekt än KlbR avseende PFS vid behandling av äldre och yngre patienter med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation med tidigare obehandlad KLL. Baserat på den kliniska studien CLL11 bedömer TLV att KlbR har en sämre effekt än KlbO avseende PFS, men jämförbar effekt för OS.

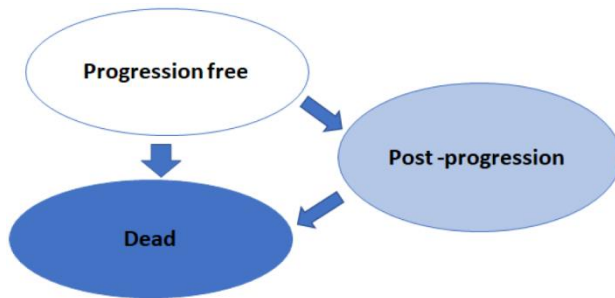
Patientgrupp 4: TLV bedömer att osäkerheterna i företagets naiva indirekta jämförelse mellan VenO och ibrutinib är så omfattande att det i dagsläget inte går att dra några slutsatser avseende den relativa effektskillnaden mellan dessa behandlingar för patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och tidigare obehandlad KLL. I avsaknad av säkrare data bedömer TLV att effekten av dessa behandlingar därmed kan antas vara jämförbar. Framtida data kan komma att påverka denna bedömning.

3 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Venclxyto+Gazyvaro (VenO) har företaget inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival-modell. Företaget har identifierat fyra olika subgrupper (se avsnitt 2.3.2 för mer information), och tillämpar olika jämförelsealternativ för respektive subgrupp:

- Patientgrupp 1 – Fludara+Sendoxan+rituximab (FCR)
- Patientgrupp 2 – bendamustin+rituximab (BR)
- Patientgrupp 3 – Leukeran+rituximab (KlBR)¹⁰
- Patientgrupp 4 – Imbruvica

Andel patienter i respektive tillstånd under respektive modellcykel, fyra veckor, beror på modellerad progressionsfri överlevnad (PFS) och modellerad total överlevnad (OS). Överlevnad har modellerats med hjälp av Kaplan-Meier(KM)-estimat från den pivotala kliniska studien CLL14. Modellen är indelad i tre sjukdomstillstånd; progressionsfri sjukdom (PFS), progredierad sjukdom (PD), och död. I den inledande modellcykeln befinner sig samtliga patienter i det progressionsfria sjukdomstillståndet.



Data och patientkaraktäristika i modellen är främst baserad på den kliniska fas III-studien CLL14. Patienters ålder vid behandlingsstart skiljer sig åt mellan patientgrupperna. I patientgrupp 2 och 4 är åldern 71 år vilket var medelåldern i CLL14 vid behandlingsstart. Det är även medelåldern i Sverige vid start av behandling med BR i första linjen. För patientgrupp 1 respektive 3 har företaget antagit att medelåldern uppgår till 63 respektive 79 år. Dessa två antaganden är baserade på medelåldern i Sverige hos patienter med KLL som behandlas med FCR respektive klorambucil i monoterapi. Enligt företaget saknas uppgifter om ålder vid behandlingsstart hos de patienter som behandlas med klorambucil i kombination med rituximab (KlBR) i första linjen.

Företaget tillämpar halvcykelkorrigering samt diskonterar kostnader och hälsoeffekter med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

3.1 Effektmått

Kaplan-Meier-estimaterna från CLL14 som tillämpas i företagets modell är baserade på datauttag med brytdatum 23 augusti 2019.

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är OS och PFS. Eftersom uppföljningsperioden i CLL14 är kortare än modellerad tidshorisont har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data. Inom ramen för CLL14 studeras Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VenO) och Leukeran i kombination med Gazyvaro (KlBO). Trots att företaget inte har

¹⁰ Som tidigare nämnt delar TLV företagets bedömningar kring relevanta jämförelsealternativ. Enligt TLV är emellertid också Leukeran i kombination med Gazyvaro (KlBO) ett relevant jämförelsealternativ för patientgrupp 3 Eftersom rituximab är mer vanligt förekommande presenteras resultat med KlBO som jämförelsealternativ endast i en känslighetsanalys.

identifierat KlbO som ett relevant jämförelsealternativ i någon av patientgrupperna används extrapolerat PFS och OS för denna behandlingsregim för att validera valda extrapoleringsfördelningar.

Företaget tillämpar samma extrapoleringsfördelningar för samtliga patientgrupper. För tre av fyra patientgrupper (1, 2 och 3) är extrapoleringarna baserade på samma bakomliggande KM-estimat, hämtade från CLL14. Det betyder dock inte att samma OS och PFS tillämpas för dessa tre patientgrupper eftersom åldern skiljer sig åt mellan patientgrupperna; modellen är uppbyggd på sådant vis att mortalitetsrisken inte kan understiga mortalitetsrisken i normalpopulationen vilken stiger med åldern.

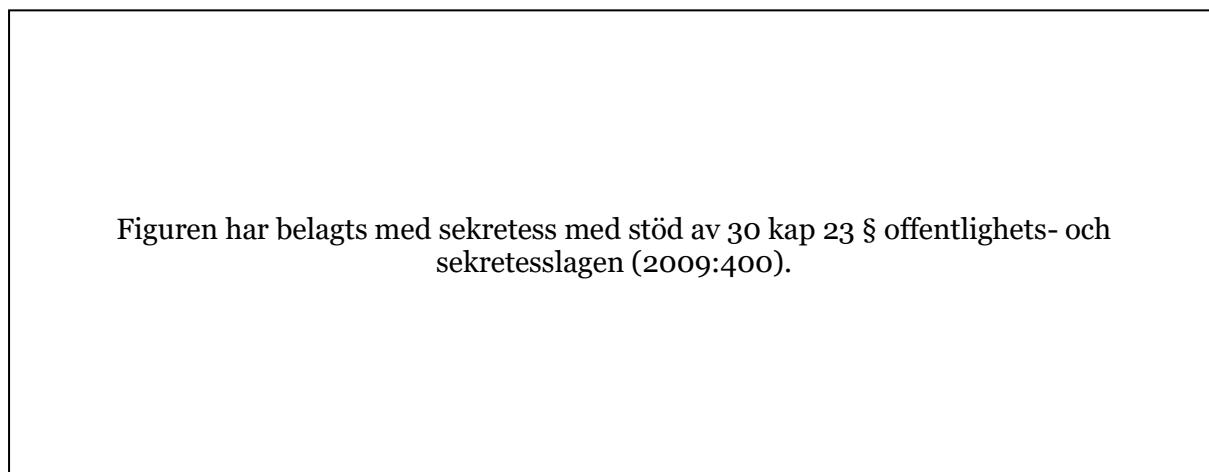
Överlevnadskurvorna för patientgrupp 4 är även dessa baserade på KM-estimat från CLL14. Dessa har även korrigerats för att reflektera att patienter med 17p-deletion/TP53-mutation har sämre prognos än övriga patientgrupper.

Progressionsfri överlevnad

PFS-kurvan för VenO-armen extrapoleras med hjälp av en log-logistisk-fördelning. Företaget antar således på lång sikt att risken för progression minskar med tiden. Valet att extrapolera PFS med hjälp av en log-logistisk-fördelning har av företaget motiverats med hjälp av testen AIC och BIC i kombination med att en log-logistisk-extrapolering i KlbO-armen bedöms, av företaget, som klinisk rimlig utifrån resultaten i CLL11¹¹ [21]. En figur över överlevnaden i KlbO-armen återfinns i bilaga 2.

PFS för övriga behandlingsarmar har skattats i relation till PFS i VenO-armen med hjälp av de hasardkvoter som är resultatet av företagets indirekta jämförelser; således antar företaget proportionella hasarder vilket betyder att förhållandet mellan dessa jämförelsearmar och VenO-armen inte förändras över tid. I figur 5 till 8 nedan återfinns företagets tillämpade PFS kurvor för respektive patientgrupp.

Figur 5. Modellerad PFS av företaget (patientgrupp 1) – [-----]



¹¹ Företaget driver tesen att samma extrapoleringsfördelning bör användas för VenO och KlbO och utifrån den premissen bör PFS i VenO-armen extrapoleras med hjälp av en log-logistiskfördelning eftersom en log-logistiskfördelning, enligt företaget, genererar klinisk rimlig PFS i KlbO-armen.

Figur 6. Modellerad PFS av företaget (patientgrupp 2) – [-----]

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

Figur 7. Modellerad PFS av företaget (patientgrupp 3) – [-----]

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

Figur 8. Modellerad PFS av företaget (patientgrupp 4) – [-----]

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

TLV:s diskussion

Patientgrupp 1:

TLV bedömer att det finns risk att företaget har överskattat PFS i VenO-armen, och således även i FCR-armen. Med anledning av detta tillämpar TLV istället en Gammafördelning för extrapolering av PFS. Det är inte rimligt att behandling med VenO genererar minskad risk, i relation till behandling med FCR, för progression under hela den modellerade tidsperioden. Med anledning av detta antar TLV att effektfördelen till slut upphör. Avseende PFS-HR bedömer TLV dessutom att det finns risk att den är överskattad eftersom FCR har visat goda resultat på patienter med IGHV-mutation [26], vilka utgör en relevant andel av patienterna i patientgrupp 1. Utifrån denna bedömning anser TLV att det är rimligt att för denna patientgrupp uppskatta två scenarion, där det som skiljer dem åt är [-----]¹².

Patientgrupp 2:

TLV bedömer att det finns risk att företaget har överskattat PFS i VenO-armen, och således även i BR-armen, och med anledning av detta tillämpar TLV istället en Weibullfördelning för extrapolering av PFS. Det är inte rimligt att den effektfördel som initialt uppstår vid behandling med VenO, med vilket avses minskad risk för progression, kvarstår under hela den modellerade tidsperioden. Med anledning av detta antar TLV att effektfördelen till slut upphör.

Patientgrupp 3:

TLV bedömer att det finns risk att företaget har överskattat PFS i VenO-armen, och således även i KlbR-armen, och med anledning av detta tillämpar TLV istället en Weibullfördelning för extrapolering av PFS. Det är inte rimligt att den effektfördel som initialt uppstår vid behandling med VenO, med vilket avses minskad risk för progression, kvarstår under hela den modellerade tidsperioden. Med anledning av detta antar TLV att effektfördelen till slut upphör.

Patientgrupp 4:

TLV bedömer att det finns risk att företaget har överskattat PFS i VenO-armen, och således även i Imbruvica-armen. Med anledning av detta tillämpar TLV istället en Weibullfördelning för extrapolering av PFS; val av extrapoleringsfördelning har emellertid inte relevant inverkan på slutresultatet¹³.

TLV:s bedömning: TLV har för patientgrupperna 1, 2, och 3 gjort bedömningen att det inte är rimligt att anta att behandling med VenO genererar minskad risk för progression jämfört med behandling med jämförelsealternativen, FCR, BR, och KlbR, under hela den modellerade tidsperioden; en liknande bedömning görs inte i patientgrupp 4 eftersom företaget inte antagit att behandling med VenO ger en effektfördel gentemot Imbruvica. TLV antar att effektfördelen upphör sex år från behandlingsstart. Huruvida TLV:s antagande korrekt återspeglar hur länge effekten i realiteten är ihållande är ej möjligt att utröna utifrån tillgängliga data, då KM-estimatet från CLL14 sträcker sig cirka tre år och fyra månader från behandlingsstart. Att anta att effektfördelen upphör skulle kunna betraktas som ett konservativt antagande utifrån vad som har visats i tillgängliga data men TLV finner detta antagande nödvändigt då det inte är visat att den initiala behandlingseffekt som uppstår vid behandling med VenO aldrig upphör.

Total överlevnad

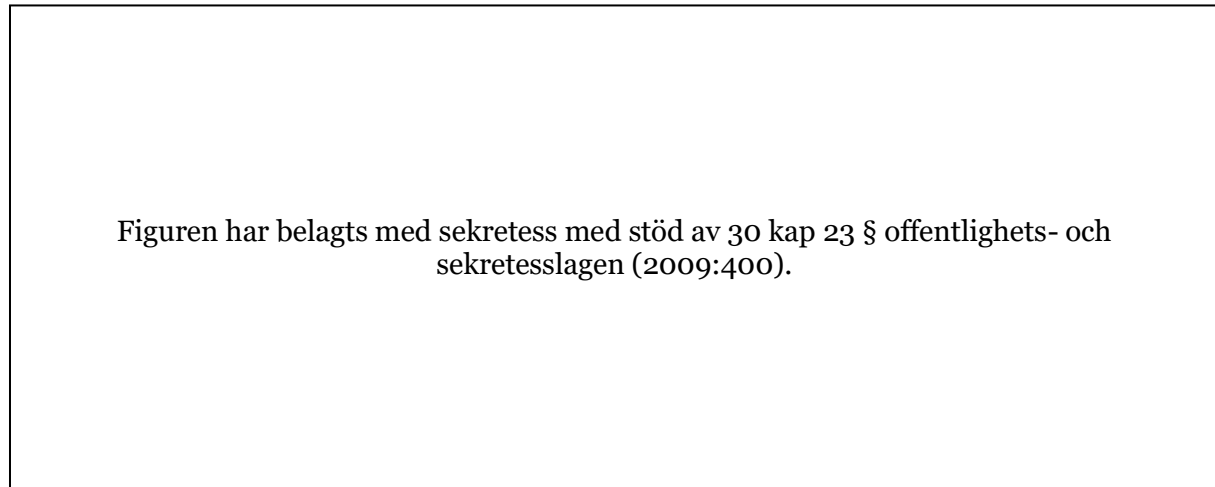
OS-kurvan för VenO-armen extrapoleras, av företaget, med hjälp av en exponentialfördelning vilket betyder att risken för mortalitet är densamma i samtliga cykler. Valet att extrapolera OS med hjälp av en exponentialfördelning har motiveras genom testen AIC och BIC samt validering med externa data [30, 31]. För samtliga jämförelsealternativ antas hasardkvoten för OS (OS-HR) uppgå till 1 vilket betyder att företaget inte antar att behandling med VenO genererar en överlevnadsvinst jämfört med något av jämförelsealternativen. Anledningen till

¹² [-----]

¹³ Oavsett vilken extrapoleringsfördelning TLV väljer är behandling med VenO inom denna patientgrupp att betrakta som kostnadsbesparande jämfört med behandling med Imbruvica; givet TLV:s andra antaganden. För definition av kostnadsbesparande se sida 33.

att företaget tillämpar OS-HR=1 är att företaget inte har kunnat visa att behandling med VenO genererar statistiskt säkerställd längre överlevnad än behandling med de olika jämförelsealternativen.

Figur 9. Modellerad OS av företaget (patientgrupp 1 till 4).



TLV:s diskussion

TLV bedömer att mortalitetsrisken bör vara lägre i den första behandlingslinjen jämfört med efterföljande behandlingslinjer. Det finns i huvudsak två skäl till denna bedömning:

- 1) Med tiden ökar risken för utveckling av nya genetiska avvikelser, som är associerade till ökad sjukdomsaktivitet, liksom för ökad samsjuklighet. Båda dessa faktorer kan påverka sannolikheten för överlevnad negativt.
- 2) I senare linjer återfinns patienter som inte har svarat på alternativt inte tål första linjens behandling och således är behandlingsmöjligheterna sämre.

I enlighet med denna bedömning finner TLV det inte rimligt att extrapolera OS med hjälp av en exponentialfördelning. TLV extrapolerar istället OS med hjälp av en Weibullfördelning för patientgrupp 1 respektive en Gompertzfördelning för patientgrupp 2, 3 och 4. Båda dessa fördelningar renderar i att den momentana risken för mortalitet ökar med tiden. TLV:s val att extrapolera OS i patientgrupp 2 och 4 med hjälp av en Gompertzfördelning resulterar i att den modellerade mortalitetsrisken för dessa två grupper konsekvent överstiger mortalitetsrisken i normalpopulationen, vilket TLV finner rimligt.

För patientgrupp 3 påverkar inte val av extrapoleringsfördelning resultatet om inte bakomliggande KM-estimat korrigeras. Anledningen till detta är att mortalitetsrisken i modellen inte kan understiga mortalitetsrisken i normalbefolkningen och samtliga fördelningar genererar kurvor vars mortalitetsrisk konsekvent understiger mortalitetsrisken i normalbefolkningen¹⁴. Att risken för mortalitet bland dessa patienter skulle korrespondera med mortalitetsrisken hos normalbefolkningen bedöms av TLV som orimligt.

Enligt historiska data från svenska KLL-registret är den relativa femårsöverlevnaden för patienter som har behandlats med Leukeran som monoterapi cirka 40 procent [1]. Såväl VenO som KlbR är att betrakta som mer effektiva behandlingsalternativ än Leukeran i monoterapi. Således bör den relativa femårsöverlevnaden bland patienter som behandlas med antingen VenO eller KlbR vara högre än cirka 40 procent. Hur mycket är dock svårt att utvärdera; TLV finner sig dock övertygade om att även hos patienter som erhåller behandling med antingen

¹⁴ Anledningen till att samtliga parametriska fördelningar genererar kurvor vars mortalitetsrisk konsekvent underskrider mortalitetsrisken i normalbefolkningen är att de parametriska fördelningarna är baserade på KM-estimat från CLL14 och patienterna i CLL14 hade vid behandlingsstart en medelålder om cirka 71 år medan patienterna i patientgrupp 3 i modellen har en medelålder om 79 år vid behandlingsstart.

VenO eller KlbR är överlevnaden lägre än för normalpopulationen. Utifrån dessa bedömningar korrigerar TLV bakomliggande KM-estimat fram till dess att den relativa femårsöverlevnaden uppgår till cirka 80 procent¹⁵. För motivering till varför TLV korrigerar KM-estimaten i den omfattning att den relativa femårsöverlevnaden uppgår till cirka 80 procent, se bilaga 3. I bilaga 3 förklaras dessutom hur TLV korrigerar bakomliggande KM-estimat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att extrapolering med hjälp av en exponentialfördelning sannolikt leder till en överskattning av total överlevnad i samtliga patientgrupper. TLV extrapolerar OS i patientgrupp 1 med en Weibullfördelning medan en Gompertzfördelning tillämpas för patientgrupp 2, 3 och 4. För patientgrupp 3 korrigerar TLV bakomliggande KM-estimat i den utsträckning att modellerad överlevnad konsekvent understiger överlevnaden i normalpopulationen.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för CLL14 har patienters livskvalitet studerats med hjälp av frågeformuläret EQ-5D-3L. Baserat på svaren har företaget med hjälp av den brittiska tariffen [32] uppskattat en nytto-vikt för det progressionsfria hälsotillståndet (0,82). Ingen nytto-vikt har varit möjlig att uppskatta för det progredierade sjukdomstillståndet på grund av att endast ett fåtal respondenter besvarade formuläret under detta hälsotillstånd. Den nytto-vikt företaget har uppskattat utifrån insamlat data tillämpas emellertid ej i företagets analyser då den av företaget bedöms som för hög.

Patientgrupp 1

Nyttovikten företaget tillämpar i det progressionsfria sjukdomstillståndet är baserad på en hälsoekonomisk rapport vars författare har undersökt fludarabinfosfat som behandlingsmetod för första linjens KLL. I det progredierade sjukdomstillståndet tillämpar företaget en nytto-vikt baserad på en vetenskaplig artikel vars författare har undersökt livskvaliteten hos patienter med KLL. Se tabell 8 för tillämpade nytto-vikter i analysen av patientgrupp 1.

Tabell 8. Nyttovikter (patientgrupp 1)

Hälsotillstånd	Nyttovikt	Källa
Progressionsfritt (PFS)	0,80	[33, 34]
Progredierat (PDS)	0,68	[35]

Patientgrupp 2, 3, och 4

I både det progressionsfria och det progredierade hälsotillståndet tillämpar företaget nytto-vikter som har hämtats från NICE utvärdering av Gazyvaro i kombination med Leukeran för första linjens behandling av KLL (TA343). Se tabell 9 för tillämpade nytto-vikter i analyserna av patientgrupp 2, 3, och 4.

Tabell 9. Nyttovikter (patientgrupp 2-4)

Hälsotillstånd	Nyttovikt	Källa
Progressionsfritt (PFS)	0,67	[34]
Progredierat (PDS)	0,6	[34]

Förekomsten av biverkningar beaktas i företagets modell. Dock inte samtliga biverkningar då företaget ej haft möjlighet att kvantifiera i vilken utsträckning vissa biverkningar påverkar patienters livskvalitet.

¹⁵ TLV:s korrigering av bakomliggande KM-estimat påverkar inte endast OS-KM-estimaten utan även KM-estimaten för PFS, TOT, och TTNT.

TLV:s bedömning: Vanligtvis bedömer TLV att det bidrar till osäkerhet i analysen om tillämpade nyttovikter inte är baserade på data från den kliniska studien. I detta fall bedömer dock TLV att det kan betraktas som konservativt att företaget har tillämpat externa nyttovikter i det progressionsfria hälsotillståndet (PFS). Detta då patienter i VenO-armen i genomsnitt spenderar längre tid i PFS än patienter i jämförelsearmarna och nyttovikten som företaget uppskattat utifrån data från CLL14 överskrider tillämpade nyttovikter.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 10 återfinns samtliga läkemedel, och förpackningar, som beaktas i företagets analyser. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs listat pris av fastställt AUP. Venclxyto omfattas av en sidoöverenskommelse som innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Venclxyto till regionerna. Företaget har valt att inte inkludera sidoöverenskommelsen vid beräkning av läkemedelskostnader för Venclxyto i den första behandlingslinjen.

Tabell 10. Samtliga läkemedel som ingår i företagets analyser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris	Kommentar
Venclyxto	Tabletter	10 mg	14 tabletter	669 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Venclyxto	Tabletter	50 mg	7 tabletter	1 671 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Venclyxto	Tabletter	100 mg	7 tabletter	3 343 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Venclyxto	Tabletter	100 mg	14 tabletter	6 685 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Venclyxto	Tabletter	100 mg	112 tabletter	53 482 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Gazyvaro	Koncentrat till infusionsvätska	1000 mg	1 injektionsflaska	30 957 kr	Tillämpat pris är ett medelvärde baserat på avtalade priser
Imbruvica	Tabletter	140 mg	90 tabletter	52 864 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Leukeran	Tabletter	2 mg	50 tabletter	973 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Fludara	Tabletter	10 mg	20 tabletter	4 669 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
Sendoxan	Tabletter	50 mg	100 tabletter	330 kr	Tillämpat pris är ett medelvärde baserat på avtalade priser
Zydelig	Tabletter	150 mg	60 tabletter	35 573 kr	Ingår i läkemedelsförmånerna
bendamustin	Koncentrat till infusionsvätska	100 mg	5 injektionsflaskor	988 kr	Tillämpat pris är ett medelvärde baserat på avtalade priser
rituximab ¹⁶	Koncentrat till infusionsvätska	500 mg	1 injektionsflaska	4 948 kr	Tillämpat pris är ett medelvärde baserat på avtalade priser

¹⁶ Priset på rituximab är baserat på prisuppgifter för ritemvia och rixathon vilka är generika. Prisuppgifter för Mabthera vilket är originalprodukten har ej beaktats av vare sig företaget eller TLV. Vid beaktande av Mabthera hade priset för rituximab varit högre än 4948 kronor.

3.2.2 Dosering och behandlingsduration

Företagets kostnadsberäkningar utgår från rekommenderad dos. Dosjustering till följd av till exempel toxicitet beaktas således ej. För läkemedel där rekommenderad dos beror av patienters storlek, kroppsvikt och kroppsyta, har företaget utgått från måtten på medelpatienten i CLL14. Vikten hos medelpatienten uppgår till 75,75 kg medan kroppsytan uppgår till 1,86 m².

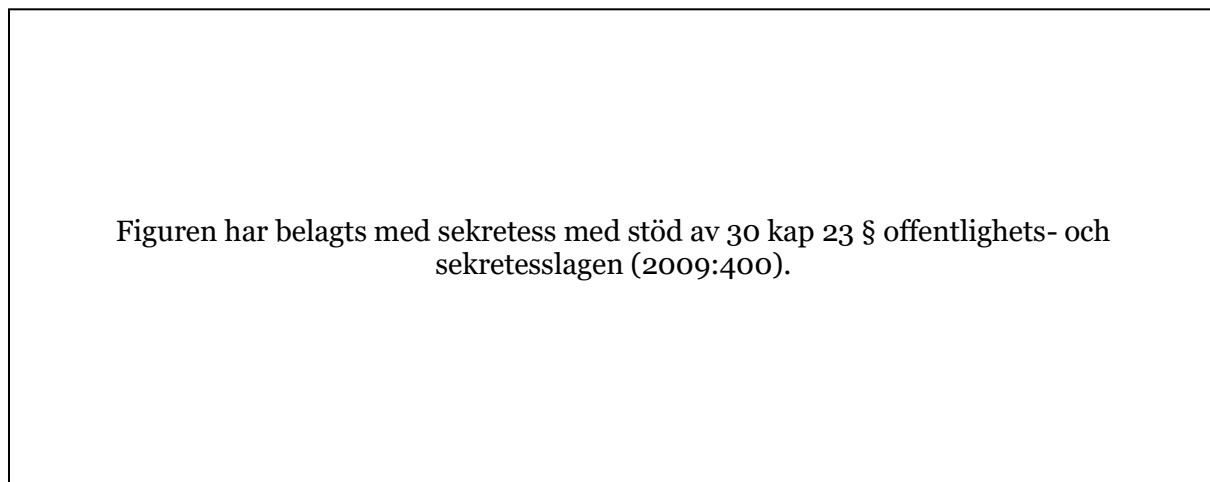
VenO

Behandling med Venclyxto fortlöper, i enlighet med såväl produktresumén som CLL14, som längst under tolv fyraveckorscykler. Under den första behandlingscykeln erhåller patienter totalt 140 mg Venclyxto, uppdelat på sju tillfällen, det vill säga 20 mg per tillfälle. Under den andra fyraveckorscykeln erhåller patienter 50 mg per dag under den första veckan, 100 mg per dag under den andra veckan, 200 mg per dag under den tredje veckan, och 400 mg per dag under den fjärde veckan. Under resterande 10 cykler erhåller patienter 400 mg per dag. Under de 10 cykler där patienter erhåller 400 mg Venclyxto per dag tillämpas i modellen den förpackning som innehåller 112 stycken 100 mg tabletter. Innehållet i denna förpackning korresponderar med den månatliga (28-dagar) förbrukningen, enligt rekommenderad dos, och således uppgår den månatliga kostnaden under dessa 10 cykler till cirka 53 000 kronor.

Behandling med Gazyvaro fortlöper, som längst, under sex fyraveckorscykler, med såväl produktresumén som CLL14. Under första fyraveckorscykeln administreras patienter totalt 3000 mg uppdelat på tre olika administreringstillfällen. Under resterande fem cykler administreras patienter 1000 mg Gazyvaro under den första dagen i respektive cykel. 1000 mg motsvarar innehållet i en förpackning och kostar således 30 957 kronor.

Hur många patienter som behandlas med VenO under respektive cykel är baserat på uppskattad ToT-kurva från CLL14, se figur 10; ToT-kurvor beskriver hur stor andel som står på behandling under respektive tidsperiod. Eftersom samtliga patienter avslutade sin behandling med VenO under studietiden har ToT-kurvan inte parametriserats.

Figur 10. Modellerad ToT av företaget



FCR

Såväl Fludara som Sendoxan intas tre gånger per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Vid samtliga tillfällen intar patienter 25 mg Fludara per m² kroppsyta respektive 250 mg Sendoxan per m² kroppsyta. Rituximab administreras en gång per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Under den första cykeln ska patienter administreras 375 mg per m² kroppsyta. Under övriga fem cykler ska patienter administreras 500 mg per m² kroppsyta.

Kostnaden för Fludara uppgår till cirka 3 500 kronor per patient per cykel medan kostnaden för Sendoxan respektive rituximab uppgår till cirka 100 respektive 10 000 kronor per patient per cykel. Hur många patienter som behandlas med FCR under respektive cykel är baserat på PFS-kurvan för FCR-armen.

BR

Bendamustin administreras två gånger per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Vid varje behandlingstillfälle administreras patienter 90 milligram. Rituximab administreras en gång per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Under den första cykeln ska patienter administreras 375 mg per m² kroppsyta. Under övriga fem cykler ska patienter administreras 500 mg per m² kroppsyta.

Kostnaden för bendamustin uppgår till cirka 13 000 kronor per patient per cykel medan kostnaden för rituximab uppgår till cirka 10 000 kronor per patient per cykel. Hur många patienter som behandlas med BR i respektive cykel är baserat på PFS-kurvan för BR-armen.

KlbR

Leukeran intas två gånger per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Vid samtliga tillfällen intar patienter 0,5 milligram per kilo. Rituximab administreras en gång per fyraveckorscykel i upp till sex cykler. Under den första cykeln ska patienter administreras 375 mg per m² kroppsyta. Under övriga fem cykler ska patienter administreras 500 mg per m² kroppsyta.

Kostnaden för Leukeran uppgår till cirka 850 kronor per patient per cykel medan kostnaden för Rituximab uppgår till cirka 10 000 kronor per patient per cykel. Hur många patienter som behandlas som behandlas med KlbR i respektive cykel är baserat på PFS-kurvan för KlbR-armen.

Imbruvica

Imbruvica intas en gång om dagen i dosen 420 mg fram till sjukdomsprogression. Kostnaden per patient per cykel uppgår till 49 341 kronor. Hur många patienter som behandlas med Imbruvica i respektive cykel är baserat på PFS-kurvan för Imbruvica-armen och fortlöper, som längst, fram till progression.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det bidrar till osäkerhet i analysen att företagets kostnadsberäkningar ej beaktar dosjustering, framförallt eftersom TLV finner det mer sannolikt med dosjustering för behandlingsregimerna FCR, BR, och KlbR jämfört med VenO. I vilken utsträckning resultaten påverkas av minskad dosering av FCR, BR och KlbR presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

Analysen omfattas av ytterligare osäkerhet eftersom ett flertal av de läkemedel som beaktas i den hälsoekonomiska analysen doseras efter patienters vikt/kroppsmassa, vilket varierar mellan patienter. Den metod företaget valt att tillämpa för att beräkna dosering av dessa läkemedel bedöms dessutom omgärdas av osäkerhet. I vilken utsträckning justering av patienters vikt/kroppsmassa, och således dosering, påverkar resultatet presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

Vidare bedömer TLV att det bidrar till osäkerhet i analysen att antal patienter som behandlas med VenO i respektive cykel har modellerats efter ToT medan motsvarande händelseförlopp i jämförelsearmarna har modellerats efter PFS. TLV korrigerar för denna osäkerhet genom att minska läkemedelskostnaderna i FCR-, BR, respektive KlbR-armen med 2,9, 2,8 respektive 2,8 procent. TLV korrigerar inte läkemedelskostnaderna i Imbruvica-armen då tillämpad metod inte är lämpad för detta ändamål. I stället för att korrigera kostnaderna i Imbruvica-armen modellerar TLV antal patienter som erhåller VenO under respektive cykel i patientgrupp 4 efter PFS. För information kring hur TLV beräknat respektive procentsats samt varför läkemedelskostnaderna i Imbruvica-armen ej korrigeras, se bilaga 4.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Efterföljande behandling

Behandlingsstart av andra behandlingslinjen

Inom ramen för CLL14 uppmättes TTNT, tid till nästa behandling, för patienterna i de två behandlingsregimerna VenO och KlbO. Företaget har extrapolerat dessa kurvor parametriskt med hjälp av varsin log-logistiskfördelning. För VenO-armen har företaget tillämpat tillhörande TTNT-kurva för att modellera behandlingsstart av andra behandlingslinjen. För samtliga jämförelsearmar förutom Imbruvica-armen har motsvarande händelseförlopp, behandlingsstart av andra behandlingslinjen, modellerats efter TTNT-kurvan för KlbO-armen. För patienter i Imbruvica-armen påbörjas den andra behandlingslinjen i samband med progression.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det bidrar till osäkerhet i analysen av patientgrupp 4 att företaget modellerar behandlingsstart av andra behandlingslinjen i VenO-armen efter TTNT medan motsvarande händelseförlopp i Imbruvica-armen är modellerat efter PFS. Med anledning av denna bedömning modellerar TLV behandlingsstart av andra behandlingslinjen i Imbruvica-armen efter TTNT-kurvan för VenO.

TLV bedömer att PFS och TTNT bör utveckla sig på liknande vis. Denna bedömning utgår från att det finns ett positivt samband mellan behandlingsstart av andra behandlingslinjen och progression. Därför är det inte rimligt att extrapolera TTNT med hjälp av en log-logistiskfördelning utan TLV extrapolerar i stället TTNT med hjälp av en Gompertzfördelning i samtliga patientgrupper. Detta leder till att den momentana sannolikheten att påbörja efterföljande behandling ökar med tiden vilket är i enlighet med hur den momentana risken för progression utvecklar sig i de PFS-kurvor TLV tillämpar.

Likväl som för PFS tillämpar TLV för patientgrupp 1, 2, och 3 TTNT HR=1 från en viss tidpunkt. TLV antar att TTNT-HR antar värdet 1 vid den tidpunkt då TTNT-kurvan antar samma värde som PFS gjorde sex år från behandlingsstart: i patientgrupp 1 från och med cykel 147, i patientgrupp 2 från och med cykel 115, och i patientgrupp 3 från och med cykel 101.

Läkemedel i efterföljande behandlingslinjer

Företaget har valt läkemedel enligt gällande svenska behandlingsriktlinjer samt utlåtanden från kliniska experter. Hur länge patienter behandlas med respektive läkemedel är baserat på tidigare forskning alternativt läkemedlets produktresumé och rådande behandlingsriktlinjer¹⁷. Läkemedelskostnader i efterföljande behandlingslinjer påverkas av tillämpade extrapoleringsfördelningar: tabellerna som återfinns nedan är baserade på företagets analyser. Vid tillämpning av TLV:s antaganden hade kostnaderna i tabellerna nedan antagit andra värden.

¹⁷ Behandlingstiden för Imbruvica är baserad på [36] S. O'Brien, R. R. Furman, S. Coutre, I. W. Flinn, J. A. Burger, K. Blum, *et al.*, "Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience," *Blood*, vol. 131, pp. 1910-1919, 2018., behandlingstiden för BR är baserad på produktresumén och rådande behandlingsriktlinjer, och behandlingstiden för Venclyxto är baserad på <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.6840>. [37] S. Stilgenbauer, B. Eichhorst, J. Schetelig, P. Hillmen, J. F. Seymour, S. Coutre, *et al.*, "Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, pp. 1973-1980, 2018.

- Patientgrupp 1:
 - För patienter i VenO-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av 50 procent Imbruvica och 50 procent BR. Behandlingslinjerna därefter antas bestå av lika delar Zydelig i kombination med rituximab och Imbruvica.
 - För patienter i FCR-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av 70 procent Imbruvica och 30 procent BR. Behandlingslinjerna därefter antas bestå av 70 procent Venclyxto och 30 procent BR.

Tabell 11. Läkemedelskostnader andra behandlingslinjen - patientgrupp 1

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

- Patientgrupp 2:
 - För patienter i VenO-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av 50 procent Imbruvica och 50 procent BR. Behandlingslinjerna därefter antas bestå av lika delar Zydelig i kombination med rituximab och Imbruvica.
 - För patienter i BR-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av 80 procent Imbruvica och 20 procent BR. Behandlingslinjerna därefter antas vara 80 procent Venclyxto och 20 procent BR.

Tabell 12. Läkemedelskostnader andra behandlingslinjen - patientgrupp 2

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

- Patientgrupp 3:
 - För patienter i VenO-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av Imbruvica. Behandlingslinjerna därefter antas bestå av lika delar Imbruvica och Zydelig i kombination med rituximab.
 - För patienter i KlbR-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av Imbruvica. Behandlingslinjerna därefter antas bestå av Venclyxto som monoterapi.

Tabell 13. Läkemedelskostnader andra behandlingslinjen - patientgrupp 3

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

- Patientgrupp 4:
 - För patienter i VenO-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av Imbruvica.
 - För patienter i Imbruvica-armen har företaget antagit att den andra behandlingslinjen består av Venclyxto som monoterapi.
 - I båda behandlingsarmarna antas den andra behandlingslinjen vara den sista behandlingslinjen

Tabell 14. Läkemedelskostnader andra behandlingslinjen - patientgrupp 4

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att företaget i analyserna av patientgrupp 1 och 2 har antagit att det är en större andel av patienterna i VenO-armen som erhåller BR i den andra behandlingslinjen eftersom patienter i jämförelsearmarna erhöll kemoterapi i den första behandlingslinjen. Även om detta ter sig rimligt råder det osäkerhet om exakt hur stor andel patienter som erhåller respektive behandling i svensk klinisk praxis. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken omfattning resultaten påverkas om dessa andelar korrigeras.

Vidare bedömer TLV att utifrån hur modellen är uppbyggd omgärdas kostnaderna för den tredje behandlingslinjen och senare behandlingslinjer av mycket hög osäkerhet då det av modelltekniska skäl inte går validera om tillämpade kostnader är rimliga. Detta gäller patientgrupp 1, 2, och 3 och i TLV:s analyser av dessa tre patientgrupper exkluderas dessa kostnader. Vid inkludering hade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varit lägre för dessa patientgrupper jämfört med vad som presenteras i TLV:s grundscenarion. För patientgrupp 4 följer ingen ytterligare behandlingslinje efter den andra behandlingslinjen vilket betyder att det inte finns några kostnader att exkludera.

Administreringskostnader

Venclyxto, Imbruvica, Leukeran, Fludara, Sendoxan och Zydelig administreras som peroral tablett och antas inte generera några administreringskostnader. Administrering av Gazyvaro, bendamustin, och rituximab antas dock generera administreringskostnader då dessa läkemedel administreras via intravenös infusion. Kostnaden per administreringstillfälle är baserad på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2019 och uppgår till cirka 5000 kronor.

TLS – förebyggande behandling

Enligt företaget är förebyggande behandling i syfte att motverka uppkomst av TLS (TLS profylax) aktuellt vid behandling med VenO, FCR, och BR. Företaget har emellertid valt att bortse från dessa kostnader i FCR- och BR-armen. I VenO-armen uppgår kostnader för TLS profylax till cirka 26 000 kronor och har modellerats som ett engångsbelopp i den inledande modellcykeln.

Kostnader behandling av biverkningar

Företagets modell beaktar kostnader för behandling av biverkningar och dessa är modellerade som ett engångsbelopp i den inledande modellcykeln. Företaget uppger emellertid att data saknas för att uppskatta fullständiga kostnader för behandling av biverkningar för jämförelsealternativen. I tabell 15 beskrivs tillämpade kostnader för behandling av biverkningar.

Tabell 15. Kostnader för behandling av biverkningar

	Behandlingsregim				
	VenO	BR	Imbruvica	KlbR	FCR
Kostnader för behandling av biverkningar	9 483 kr	5 947 kr	10 401 kr	3 936 kr	8 316 kr

Kostnaderna för de vårdåtgärder som krävs för att behandla förekomna biverkningar är antingen baserade på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2019 eller Region Skånes prislista för klinisk kemi för 2019.

Rutinvård

Utöver kostnader för läkemedelstillförsel, administrering, TLS profylax, och behandling av biverkningar har företaget också inkluderat kostnader för rutinvård. Utifrån företagets antaganden påverkas inte behovet av rutinvård av vilken patientgrupp patienter tillhör eller vilken behandling patienter erhöi i den inledande behandlingslinjen. Behovet av rutinvård antas dock vara högre bland progredierade patienter jämfört med progressionsfria patienter.

Vilken rutinvård patienter erhåller och i vilken utsträckning är baserat på expertutlåtanden. Hur mycket respektive åtgärd kostar är antingen baserat på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2019 eller fastställt AUP.

3.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader så som produktivitetstförluster beaktas inte i företagets grundscenario.

4 Resultat

Läkemedelskostnaderna för Venclyxto i den första behandlingslinjen är såväl i företagets som TLV:s analyser baserade på fastställt AUP. Återbäring till följd av sidoöverenskommelse beaktas således ej.

Enligt företagets analyser är behandling med VenO kostnadsbesparande för samtliga patientgrupper. TLV:s analyser visar att för patientgrupp 1 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 406 000 – 846 000 kronor. För patientgrupp 2, 3, och 4 är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande. Med kostnadsbesparande åsyftar TLV att VenO genererar åtminstone samma mängd kvalitetsjusterade levnadsår som tillämpat jämförelsealternativ samtidigt som kostnaderna är lägre.

Företagets grundscenarion, ett för varje patientgrupp, återfinns i avsnitt 4.1 medan TLV:s grundscenarion presenteras i avsnitt 4.2. Företagets känslighetsanalyser återfinns i bilaga 5. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.3. För patientgrupp 4 presenterar TLV endast några få känslighetsanalyser eftersom inga andra faktorer förutom pris och behandlingstid för Venclyxto, Gazyvaro, och Imbruvica har relevant inverkan på slutresultatet. Anledningen till detta är att samma OS-, PFS-, och TTNT-kurva tillämpas i båda behandlingsarmarna.

4.1 Företagets analyser

Antaganden i företagets samtliga grundscenarion

- Trettioårig tidshorisont
- Behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro fortlöper under sex cykler därefter följer sex cykler med Venclyxto som monoterapi
- PFS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en log-logistiskfördelning
- OS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en exponentialfördelning
- TTNT-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en log-logistiskfördelning
- ToT-KM-estimatet i VenO-armen har inte extrapolerats då de är fullständiga
- Pris på Venclyxto i första behandlingslinjen enligt fastställda AUP

4.1.1 Patientgrupp 1

Specifika antaganden – patientgrupp 1

- Tillämpat jämförelsealternativ: FCR
- Relativ effekt har uppskattats utifrån en indirekt jämförelse
- PFS för FCR-armen har skattats i relation till PFS i VenO-armen
- OS för FCR-armen har antagits korrespondera med OS i VenO-armen
- Behandling med Fludara, Sendoxan, och rituximab fortlöper som längst i sex cykler
- TTNT i FCR-armen har antagits korrespondera med TTNT i KlbO-armen
 - TTNT i KlbO-armen har extrapolerats med hjälp av en log-logistiskfördelning

Resultat i företagets grundscenario – patientgrupp 1

I företagets grundscenario är behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro kostnadsbesparande jämfört med behandling med FCR, se tabell 16 för mer information.

Tabell 16. Företagets grundscenario – patientgrupp 1

	VenO	FCR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	666 451 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto (AUP)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Fludara	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Sendoxan	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	9 375 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-1 526 723 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-850 896 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	8,91
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,76
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.1.2 Patientgrupp 2

Specifika antaganden – patientgrupp 2

- Tillämpat jämförelsealternativ: BR
- Relativ effekt har uppskattats utifrån en indirekt jämförelse
- PFS för BR-armen har skattats i relation till PFS i VenO-armen
- OS för BR-armen har antagits korrespondera med OS i VenO-armen
- Behandling med bendamustin och rituximab fortlöper som längst under sex cykler
- TTNT i BR-armen har antagits korrespondera med TTNT i KlbO-armen
 - TTNT i KlbO-armen har extrapolerats med hjälp av en log-logistiskfördelning

Resultat i företagens grundscenario – patientgrupp 2

I företagens grundscenario är behandling med VenO kostnadsbesparande jämfört med behandling med BR, se tabell 17 för mer information.

Tabell 17. Företagens grundscenario - patientgrupp 2

	VenO	BR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	721 738 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto (AUP)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader bendamustin	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	-43 659 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-1 252 182 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-574 103 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	8,92
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,48
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.1.3 Patientgrupp 3

Specifika antaganden – patientgrupp 3

- Tillämpat jämförelsealternativ: KlbR
- Relativ effekt har uppskattats utifrån en indirekt jämförelse
- PFS för KlbR-armen har skattats i relation till PFS i VenO-armen
- OS för KlbR-armen har antagits korrespondera med OS i VenO-armen
- Behandling med Leukeran och rituximab fortlöper som längst under sex cykler
- TTNT i KlbR-armen har antagits korrespondera med TTNT i KlbO-armen
 - TTNT i KlbO-armen har extrapolerats med hjälp av en log-logistiskfördelning

Resultat i företagets grundscenario – patientgrupp 3

I företagets grundscenario är behandling med VenO kostnadsbesparande jämfört med behandling med KlbR, se tabell 18 för mer information.

Tabell 18. Företagets grundscenario patientgrupp 3

	VenO	KlbR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	686 589 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto (AUP)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Leukeran	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	10 953 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-710 415 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-12 874 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	6,87
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,40
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.1.4 Patientgrupp 4

Specifika antaganden – patientgrupp 4

- Tillämpat jämförelsealternativ: Imbruvica
- Relativ effekt har uppskattats utifrån en naiv indirekt jämförelse
- PFS i Imbruvica-armen har antagits korrespondera med PFS i VenO-armen
- OS för Imbruvica-armen har antagits korrespondera med OS i VenO-armen
- Behandling med Imbruvica fortlöper fram till progression
- TTNT i Imbruvica-armen har antagits korrespondera med PFS i samma arm

Resultat i företagets grundscenari – patientgrupp 4

I företagets grundscenari är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande jämfört med behandling med Imbruvica då antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår korresponderar samtidigt som behandling med VenO kostar mindre, se tabell 19 för mer information.

Tabell 89. Företagets grundscenari patientgrupp 4

	VenO	Imbruvica	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	-2 459 110 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto (AUP)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Imbruvica	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	36 060 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-202 381 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-2 625 431 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.2 TLV:s analyser

4.2.1 Patientgrupp 1

Viktiga antaganden i TLV:s scenarion – patientgrupp 1

- PFS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Gammafördelning
- OS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Weibullfördelning
- TTNT-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- Två olika PFS-HR tillämpas, i varsin analys; [--] respektive [--]
- PFS-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 79
- TTNT-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 147
- Inga kostnader från den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer beaktas

TLV:s resultat – patientgrupp 1

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med VenO varierar mellan cirka 406 000 och 846 000 kronor. Se tabell 20 och 21 för mer information. Om TLV beaktar innehållet av sidoöverenskommelsen för Venclyxto varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår istället mellan cirka [-----] kronor. Antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår varierar mellan 0,20 och 0,33 vilket betyder att resultaten är känsliga för relativt små kostnadsförändringar.

Tabell 20. TLV:s scenarion - patientgrupp 1 [-----]

	VenO	FCR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	668 874 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Fludara	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Sendoxan	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	9 427 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-544 998 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	133 303 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	3,29
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,33
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	406 442 kr		

Tabell 21. TLV:s scenario - patientgrupp 1 [-----]

	VenO	FCR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	667 546 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Fludara	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Sendoxan	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	8 933 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-504 085 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	172 394 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	2,18
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,20
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	846 000 kr		

4.2.2 Patientgrupp 2

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Weibullfördelning
- OS-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- TTNT-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- PFS-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 79
- TTNT-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 115
- Inga kostnader från den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer beaktas

TLV:s resultat – patientgrupp 2

Kostnaden för behandling med VenO understiger kostnaden för behandling med BR. Vidare genererar behandling med VenO fler kvalitetsjusterade levnadsår än behandling med BR; således är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande, se tabell 22 för mer information. Eftersom behandling med VenO är att betrakta som kostnadsbesparande vid tillämpning av fastställt AUP är behandling med VenO också att betrakta som kostnadsbesparande vid beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto. Antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,23 vilket betyder att resultatet är relativt känsligt för smärre kostnadsjusteringar.

Tabell 22. TLV:s grundscenario - patientgrupp 2

	VenO	BR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	686 593 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader bendamustin	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	-43 407 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-690 766 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-47 580 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	3,79
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,23
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.2.3 Patientgrupp 3

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario – patientgrupp 3

- PFS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Weibullfördelning
- OS-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- TTNT-KM-estimatet i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- PFS-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 79
- TTNT-HR antas anta värdet 1 från och med cykel 101
- Inga kostnader från den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer beaktas

TLV:s resultat – patientgrupp 3

Kostnaden för behandling med VenO understiger kostnaden för behandling med KlbR. Vidare genererar behandling med VenO fler kvalitetsjusterade levnadsår än behandling med KlbR; således är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande, se tabell 23 för mer information. Eftersom behandling med VenO är att betrakta som kostnadsbesparande vid tillämpning av fastställt AUP är behandling med VenO också att betrakta som kostnadsbesparande vid beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto. Antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,21 vilket betyder att resultatet är relativt känsligt för mindre kostnadsjusteringar.

Tabell 23. TLV:s grundscenario - patientgrupp 3

	VenO	KlbR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Venclyxto	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Leukeran	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader rituximab	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första linjens behandling	[-----] kr	[-----] kr	13 155 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-305 820 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-292 664 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	3,36
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,21
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.2.4 Patientgrupp 4

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario – patientgrupp 4

- PFS-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Weibullfördelning
- OS-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- TTNT-KM-estimatens i VenO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning
- TTNT i Imbruvica-armen har antagits korrespondera med TTNT i KlbO-armen
 - TTNT i KlbO-armen har extrapolerats med en Gompertzfördelning

TLV:s resultat – patientgrupp 4

Behandling med VenO leder till cirka 1,6 miljoner kronor lägre behandlingkostnader jämfört med behandling med Imbruvica. Antal kvalitetsjusterade levnadsår är desamma i båda behandlingsarmarna vilket är ett resultat av att TLV inte har justerat företagets antagande att behandling med VenO och Imbruvica genererar samma PFS och OS; således är behandling med VenO att betrakta som kostnadsbesparande jämfört med behandling med Imbruvica, se tabell 24 för mer information. Vid beaktande av den återbäring som tillkommer till följd sidöverenskommelsen för Venclyxto kostar behandling med VenO cirka [-----] behandling med Imbruvica.

Tabell 24. TLV:s grundscenario – patientgrupp 4

	VenO	KlbR	Δ
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[-----] kr	[-----] kr	-1 657 014 kr
Läkemedelskostnader Venclyxto	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Gazyvaro	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Läkemedelskostnader Imbruvica	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader, första linjens behandling	[-----] kr	[-----] kr	37 373 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	44 232 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	-1 575 408 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Levnadsår, total (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[-----]	[-----]	0,00
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadsbesparande		

4.3 TLV:s känslighetsanalyser

4.3.1 TLV:s känslighetsanalyser - patientgrupp 1

Känslighetsanalyserna visar att resultaten är känsliga för justeringar, för mer information se tabell 25. Tre faktorer som har stor inverkan på resultatet är:

- vid vilken tidpunkt TLV antar PFS-HR=1
- Hur stor andel av patienterna i VenO-armen som erhåller Imbruvica i den andra behandlingslinjen
- Kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer

Avseende kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer är TLV:s bedömning att dessa kostnader är mycket osäkra, framförallt då det utifrån hur modellen är uppbyggd inte går att validera om tillämpade kostnader är rimliga.

Tabell 25. TLV:s känslighetsanalyser - patientgrupp 1

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Kroppsvikt och kroppsmassa	75,7 kilogram; 1,9 kvadratmeter	113,6 kg; 2,2 m ²	327 282 – 717 107 kr
		37,9 kg; 1,4 m ²	412 649 – 856 730 kr
Extrapolering	PFS - Weibull; OS - Gompertz; TTNT - Gompertz	PFS - Lognormal; OS - Weibull; TTNT - Lognormal	236 004 - 591 894 kr
		PFS - Loglogistisk; OS - Exponential; TTNT - Loglogistisk	196 406 - 489 124 kr
PFS-HR=1	sex år (79 cykler)	fem år (66 cykler)	650 766 - 1 239 651 kr
		sju år (92 cykler)	175 317 - 474 186 kr
		Aldrig	Kostnadsbesparande
Behandlingsstart 2L	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	431 827 - 1 279 931 kr
Behandlingsduration	VenO: Modellerat efter TOT; FCR: Modellerat efter PFS	VenO: Modellerat efter PFS; FCR: Modellerat efter PFS	545 856 - 1 070 194 kr
Efterföljande behandling VenO	50% Imbruvica; 50% BR	60% Imbruvica; 40% BR	794 534 - 1 470 633 kr
		70% Imbruvica; 30% BR	1 182 627 - 2 095 266 kr
Relativ dosintensitet FCR	100%	90%	431 925 - 887 736 kr
		80%	457 408 - 929 472 kr
		70%	482 891 - 971 208 kr
		60%	508 375 - 1 012 945 kr
		50%	533 858 - 1 054 681 kr
Kostnader för tredje behandlingslinjen och senare behandlingslinjer	Beaktas ej	Beaktas	Kostnadsbesparande

Vid justering av extrapoleringsfördelning och PFS-HR=1 justerar TLV också vid vilken tidpunkt TTNT-HR antar värdet 1. Förklaring anges i TLV:s bedömningsruta sidan 29.

4.3.2 TLV:s känslighetsanalyser - patientgrupp 2

En majoritet av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nytta, för mer information se tabell 26. Tre faktorer som har stor inverkan på resultatet är:

- Vid vilken tidpunkt TLV antar PFS-HR=1
- Hur stor andel av patienterna i VenO-armen som erhåller Imbruvica i den andra behandlingslinjen
- Kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer

Avseende kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer är TLV:s bedömning att dessa kostnader är mycket osäkra, framförallt då det utifrån hur modellen är uppbyggd inte går att validera om tillämpade kostnader är rimliga.

Tabell 26. TLV:s Känslighetsanalyser - patientgrupp 2

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Kroppsvikt och kroppsmassa	75,7 kilogram; 1,9 kvadratmeter	113,6 kg; 2,2 m ²	Kostnadsbesparande
		37,9 kg; 1,4 m ²	Kostnadsbesparande
Extrapolering	PFS - Weibull; OS - Gompertz; TTNT - Gompertz	PFS - Lognormal; OS - Gompertz; TTNT - Lognormal	Kostnadsbesparande
		PFS - Loglogistisk; OS - Exponential; TTNT - Loglogistisk	Kostnadsbesparande
PFS-HR=1	sex år 79 cykler	fem år (66 cykler)	Kostnadsbesparande
		sju år (92 cykler)	Kostnadsbesparande
		Aldrig	Kostnadsbesparande
Behandlingsstart 2L	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Behandlingsduration	VenO: Modellerat efter TOT; BR: Modellerat efter PFS	VenO: Modellerat efter PFS; BR: Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Efterföljande behandling VenO	50% Imbruvica; 50% BR	60% Imbruvica; 40% BR	294 931 kr
		70% Imbruvica; 30% BR	798 189 kr
		80% Imbruvica; 20% BR	1 301 447 kr
Relativ dosintensitet BR	100%	90%	Kostnadsbesparande
		80%	Kostnadsbesparande
		70%	Kostnadsbesparande
		60%	19 873 kr
		50%	76 922 kr
Kostnader för tredje behandlingslinjen och senare behandlingslinjer	Beaktas ej	Beaktas	Kostnadsbesparande

Vid justering av extrapoleringsfördelning och PFS-HR=1 justerar TLV också vid vilken tidpunkt TTNT-HR antar värdet 1. Förklaring anges i TLV:s bedömningsruta sidan 29.

4.3.3 TLV:s känslighetsanalyser - patientgrupp 3

Samtliga känslighetsanalyser visar att kostnaderna för behandling med VenO är att betrakta som rimliga i förhållande till nyttan, för mer information se tabell 27. Två faktorer som har stor inverkan på resultatet är:

- Vid vilken tidpunkt TLV antar PFS-HR=1
- Kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer

Avseende kostnader för den tredje behandlingslinjen och än senare behandlingslinjer är TLV:s bedömning att dessa kostnader är mycket osäkra, framförallt då det utifrån hur modellen är uppbyggd inte går att validera om tillämpade kostnader är rimliga.

Tabell 27. TLV:s känslighetsanalyser – patientgrupp 3

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Kroppsvikt och kroppsmassa	75,7 kg; 1,9 m ²	113,6 kg; 2,2 m ²	Kostnadsbesparande
		37,9 kg; 1,4 m ²	Kostnadsbesparande
Extrapolering	PFS - Weibull; OS - Gompertz; TTNT - Gompertz	PFS - Lognormal; OS - Gompertz; TTNT - Lognormal	Kostnadsbesparande
		PFS - Loglogistisk; OS - Exponential; TTNT - Loglogistisk	Kostnadsbesparande
PFS-HR=1	sex år 79 cykler	fem år (66 cykler)	Kostnadsbesparande
		sju år (92 cykler)	Kostnadsbesparande
		Aldrig	Kostnadsbesparande
Behandlingsstart 2L	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	157 668 kr
Behandlingsduration	VenO: Modellerat efter TOT; KlbR: Modellerat efter PFS	VenO: Modellerat efter PFS; KlbR: Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Relativ dosintensitet BR	100%	90%	Kostnadsbesparande
		80%	Kostnadsbesparande
		70%	Kostnadsbesparande
		60%	Kostnadsbesparande
		50%	Kostnadsbesparande
Jämförelsealternativ	KlbR	KlbO	Kostnadsbesparande
Kostnader för tredje behandlingslinjen och senare behandlingslinjer	Beaktas ej	Beaktas	Kostnadsbesparande

Vid justering av extrapoleringsfördelning och PFS-HR=1 justerar TLV också vid vilken tidpunkt TTNT-HR antar värdet 1. Förklaring anges i TLV:s bedömningsruta sidan 29.

4.3.4 TLV:s känslighetsanalyser - patientgrupp 4

Samtliga tre känslighetsanalyser visar att behandling med VenO är kostnadsbesparande, för mer information se tabell 28.

Tabell 28. TLV:s känslighetsanalyser patientgrupp 4

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Extrapolering	PFS - Weibull; OS - Gompertz; TTNT - Gompertz	PFS - Lognormal; OS - Weibull; TTNT - Lognormal	Kostnadsbesparande
		PFS - Log-logistisk; OS - Exponential; TTNT - Log-logistisk	Kostnadsbesparande
Pris på en förpackning Imbruvica	52 866 kr	26 433 kr	Kostnadsbesparande

4.3.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i analysen av samtliga patientgrupper, 1–4, är att betrakta som mycket hög. Denna bedömning är för samtliga patientgrupper i huvudsak baserad på att tillämpade KM-estimat är omogna och att den relativa effekten mellan VenO och jämförelsealternativen är baserade på indirekta jämförelser. För patientgrupp 1, 2, och 3 råder dessutom osäkerhet kring hur länge behandling med VenO med avseende på PFS genererar en effekt fördel gentemot FCR, BR och KlbR. Samtliga tre ovanstående skäl till osäkerhet diskuteras ingående nedan:

- 1) Omogna PFS-, OS-, och TTNT-KM-estimat. Eftersom KM-estimaten är omogna är analysen i hög grad baserad på extrapolerade data vilket betyder att val av extrapoleringsfördelning har stor inverkan på resultatet. Huruvida TLV:s valda extrapoleringsfördelningar på lång sikt korrekt återspeglar verkligheten går ej att utröna då det saknas studiedata med uppföljningstid på över tio år där patienter har behandlats med behandlingar som är aktuella i dagsläget.
- 2) Relativ effekt har baserats på indirekta jämförelser. Både TLV och företaget bedömer att FCR, BR, KlbR¹⁸, och Imbruvica utgör relevanta jämförelsealternativ. Eftersom ingen av dessa behandlingar studeras inom ramen för CLL14 har företaget uppskattat den relativa effekten mellan VenO och FCR, BR, respektive KlbR med hjälp av en nätverksmetaanalys och mellan VenO och Imbruvica med hjälp av en naiv ojusterad indirekt jämförelse; såväl nätverksmetaanalysen som den naiva ojusterade analysen omfattas av osäkerhet. För patientgrupp 1 menar TLV att det finns risk att den relativa effekten är överskattad och med anledning av det presenterar TLV två scenarion där det som skiljer dem åt är storleken på den relativa effekten.
- 3) Ihållande relativ effekt. Behandling med VenO har i CLL14 och i företagets indirekta jämförelser med avseende på PFS visat goda resultat. Med anledning av detta anser TLV att det är rimligt att behandling med VenO initialt leder till minskad risk för progression jämfört med behandling med antingen FCR, BR eller KlbR. I företagets analys fortlöper emellertid effektfördelen, minskad risk för progression, under hela den modellerade tidsperioden. Detta ter sig enligt TLV:s bedömning inte rimligt. I TLV:s grundscenariopphör effektfördelen efter sex år från behandlingsstart. Vare sig företagets eller TLV:s antagande kring ihållande effekt går att validera utifrån tillgängliga data.

TLV har beaktat osäkerheterna som nämns ovan och andra osäkerheter genom att tillämpa antaganden som ter sig konservativa. Huruvida tillämpade antaganden faktiskt är konservativa är emellertid svårt att utröna utan direkt jämförande studier och långtidsdata. Det är således möjligt att TLV:s tillämpade antaganden i realiteten inte är konservativa. Avseende patientgrupp 3 och 4 är det värt att notera att även om det råder osäkerhet kring vad kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till visar samtliga känslighetsanalyser TLV genomfört att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan. För patientgrupp 2 indikerar samtliga känslighetsanalyser förutom en att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att vid fullskalig försäljning i första behandlingslinjen kommer Venclyxto sälja för ungefär [-----]. Företaget har inte inkluderat sidoöverenskommelsen i sina beräkningar.

¹⁸ För patientgrupp 3 utgör även KlbO ett relevant jämförelsealternativ enligt TLV:s bedömning.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utvärderat Venclxyto i kombination med Gazyvaro för första linjens behandling av KLL. Utvärderingen är indelad i fyra olika subgruppsanalyser, en analys per patientgrupp. TLV:s analyser visar att kostnaderna för behandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro är rimlig i förhållande till nyttan för samtliga patientgrupper. TLV:s analyser är baserade på fastställt AUP för Venclxyto, trots att Venclxyto omfattas av en sidoöverenskommelse.

TLV bedömer att osäkerheten i analyserna omgärdas av mycket hög osäkerhet för samtliga patientgrupper. Värt att notera är dock att de flesta känslighetsanalyser TLV genomfört för patientgrupp 1 och 2¹⁹ samt samtliga känslighetsanalyser TLV utfört för patientgrupp 3 och 4 visar att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan. Vid beaktande av sidoöverenskommelsen som Venclxyto omfattas av är resultaten än mer betryggande.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VenO) för behandling av första linjens KLL har inte utvärderats av vare sig NICE, CADTH, NPCE eller SMC.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

¹⁹ För patientgrupp 1 indikerar 16 respektive 10 av 17 känslighetsanalyser att kostnaden för VenO är rimlig i förhållande till nyttan. För patientgrupp 2 indikerar samtliga känslighetsanalyser förutom en att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan.

I nedanstående tabell följer de uppgifter som företaget har lämnat in.

Tabell 99. Prisuppgifter i andra länder

Land	Valuta	Typ av pris	Pris	Styrka	Förpackningsstorlek	Subventionsstatus första behandlingslinjen
Österrike	Euro	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Österrike	Euro	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Österrike	Euro	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Österrike	Euro	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]
Belgien	Euro	MNF	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Belgien	Euro	MNF	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Belgien	Euro	MNF	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Danmark	DKK	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Danmark	DKK	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Danmark	DKK	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Danmark	DKK	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]
Finland	Euro	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Finland	Euro	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Finland	Euro	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Finland	Euro	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]
Tyskland	Euro	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Tyskland	Euro	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Tyskland	Euro	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Tyskland	Euro	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]
Norge	NOK	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Norge	NOK	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Norge	NOK	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Norge	NOK	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]
Storbritannien	GBP	AIP	[-----]	10 mg	14 tabletter	[-----]
Storbritannien	GBP	AIP	[-----]	50 mg	7 tabletter	[-----]
Storbritannien	GBP	AIP	[-----]	100 mg	7 tabletter	[-----]
Storbritannien	GBP	AIP	[-----]	100 mg	112 tabletter	[-----]

MNF: Manufacture price

Regler och praxis

5.3 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.

5.4 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.

5.5 Praxis

5.5.1 Venclyxto i monoterapi (dnr 2750/2017)

TLV beslutade i april 2018 att Venclyxto, filmdragerad tablett, skulle ingå i förmånerna med begränsning till godkänd indikation. Venclyxto var vid tidpunkten för ansökan godkänt för behandling av vuxna patienter **med** 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg samt vuxna patienter **utan** 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Enligt TLV:s bedömning gick det inte att på gruppnivå urskilja någon enskild behandling som kunde utgöra ett mer relevant jämförelsealternativ än Zydelig i kombination med Mabthera (rituximab). Andra jämförelsealternativ bestod av olika (mer eller mindre experimentella) behandlingar, vars effekt inte utvärderats i någon relevant klinisk studie. För en subgrupp patienter bedömdes det relevanta jämförelsealternativet istället vara kemoimmunterapi i form av Leukeran (klorambucil) i kombination med Mabthera eller Ribovact (bendamustin) i kombination med Mabthera.

Godkännandet av Venclyxto baserades främst på två enarmade fas II-studier (M13-982 och M14-032), samt på en fas I-studie (M12-175) där effekt och säkerhet studerats hos patienter med relapserad eller behandlingsrefraktär (R/R) KLL. Endast i studie M14-032 hade samtliga patienter erhållit tidigare behandling med en BCR-hämmare, ibrutinib (A-armen i studien) eller idelalisib (B-armen i studien).

Det saknades enligt TLV tillräckligt stark klinisk evidens för att kunna dra slutsatsen att Venclyxto var en mer effektiv behandling än jämförelsealternativet. TLV gjorde därför bedömningen att effekten var jämförbar mellan Venclyxto och Zydelig i kombination med Mabthera.

Utifrån en kostnadsjämförelse var läkemedelskostnaden för Venclyxto högre än läkemedelskostnaden för Zydelig och Mabthera samt administreringskostnaden för Mabthera om den genomsnittliga behandlingens längden översteg tio månader. För subgruppen av patienter saknades hälsoekonomisk utvärdering. TLV ansåg dock att Venclyxto sannolikt var en mer effektiv behandling med bättre chans till respons för denna grupp jämfört med jämförelsealternativen. Osäkerheten i beräkningarna av kostnadseffektiviteten bedömdes emellertid som mycket hög. Företaget och landstingen tecknade en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behand-

lingslängd och storleken på effekten av Venclyxto, vilket medförde att kostnaden för användning av Venclyxto bedömdes vara lägre än kostnaden för Zydelig i kombination med Mabthera vid den av TLV uppskattade genomsnittliga behandlingens längden.

5.5.2 Venclyxto i kombination med rituximab (dnr 2649/2018)

Under april 2019 beslutade TLV om utökad subvention för Venclyxto till att även omfatta behandling i kombination med rituximab (VenR) av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling.

Godkännandet av den nya indikationen för Venclyxto baserades främst på data med tre års uppföljning från fas-III studien MURANO, där VenR jämfördes mot bendamustin i kombination med rituximab (BR) i andra linjen hos patienter som inte svarat på tidigare behandling eller återfallit i sjukdom.

TLV identifierade tre huvudsakliga patientgrupper, för vilka jämförelsealternativen skiljde sig åt. För behandling i andra linjen, före behandling med Imbruvica, bedömde TLV att jämförelsealternativet var bendamustin i kombination med rituximab (BR) för de patienter vars sjukdom kunde definieras som lågrisk (patientgrupp 1), respektive Imbruvica för de patienter vars sjukdom kunde definieras som högrisk (patientgrupp 2). Vid behandling i senare linjer, efter behandling med Imbruvica (patientgrupp 3) bedömde TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet var Zydelig i kombination med rituximab.

För patientgrupp 1 bedömde TLV att VenR var en mer effektiv behandling än BR i andra linjen. Enligt TLV:s beräkningar med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto, låg kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för VenR jämfört med BR inom intervallet 40 000–550 000 kronor. I beräkningen som baserades på TLV:s antaganden vann patienten i genomsnitt 1 kvalitetsjusterat levnadsår. Även om osäkerheten i resultatet bedömdes vara hög bland annat på grund av svårigheten att uppskatta i vilken utsträckning efterföljande läkemedelsbehandling skulle ges i de båda studiearmarna bedömdes den högre kostnaden i förhållande till BR stå i rimlig proportion till den ökade hälsovinsten.

För jämförelsen mellan VenR och Imbruvica i andra linjen (patientgrupp 2) hade företaget inkommit med indirekta analyser. Baserat på det underlaget samt expertutlåtanden, bedömde TLV att effekten av de två läkemedelsbehandlingarna var jämförbar. TLV tillämpade därför en kostnadsminimeringsanalys som visade att behandling med VenR var dyrare än behandling med Imbruvica så länge behandlingens längd för Imbruvica understeg 30 månader. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Venclyxto var TLV:s bedömning att kostnaden för användning av VenR var lägre än kostnaden för användning av Imbruvica.

Beträffande jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab (patientgrupp 3) bedömde TLV i enlighet med tidigare beslut att effekten mellan de båda behandlingarna var jämförbar vid behandling i senare linjer (efter Imbruvica) varvid den kostnadsminimeringsanalys som tillämpades då fortfarande bedömdes vara aktuell. TLV bedömde dock att antagandet om jämförbar effekt mellan de båda behandlingarna möjligen kunde betraktas som en underskattning av effekten av Venclyxto.

6 Sammanvägning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiske systemet, vilket är en del av kroppens immunförsvar.

Venclyxto ingår idag i förmånerna med begränsad subvention. Subventionsbegränsningen motsvarar de två godkända indikationer som Venclyxto hade vid tidpunkten för företagets föregående ansökningar om subvention hos TLV (dnr 2750/2017, dnr 2649/2018). Venclyxto har nu fått utökad indikation, och är i kombination med obinutuzumab även avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Företaget har därför ansökt om utökad subvention för läkemedlet.

Inom ramen för tidigare ansökan om subvention för Venclyxto i monoterapi tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse, vilken förlängdes i samband med företagets ansökan för indikationen Venclyxto i kombination med rituximab. Sidoöverenskommelsen är gällande fram till och med den 30 april 2021. Den omfattar all försäljning av Venclyxto inom läkemedelsförmånerna och medför att kostnaderna för användning av Venclyxto minskar.

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax, en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). När proteinet BCL-2 hämmas induceras celledöd i tumörceller. Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi.

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

Behandlingsriktlinjerna för den utvärderade indikationen tidigare obehandlad KLL skiljer sig åt mellan fyra olika patientgrupper, enligt följande:

- för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder utan 17p-deletion/TP53-mutation rekommenderas behandling med Fludara (fludarabinfosfat)+Sendoxan (cyklofosfamid)+rituximab (FCR). I detta underlag benämnt som patientgrupp 1.
- patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år utan 17p-deletion/TP53-mutation rekommenderas behandling med bendamustin+rituximab (BR). I detta underlag benämnt som patientgrupp 2.
- patienter som är äldre och yngre med betydande samsjuklighet utan 17p-deletion/TP53-mutation rekommenderas behandling med Leukeran (klorambucil) i kombination med CD20-antikropp, såsom rituximab eller Gazyvaro (obinutuzumab). I detta underlag benämnt som patientgrupp 3.
- patienter med 17p-deletion/TP53-mutation rekommenderas behandling med Imbruvica (ibrutinib). I detta underlag benämnt som patientgrupp 4.

TLV gör i princip samma bedömning av relevant jämförelsealternativ som företaget. För patientgrupp 3 bedömer dock TLV, utifrån befintliga behandlingsriktlinjer, att även Leukeran (klorambucil)+Gazyvaro (obinutuzumab) (KlbO) är ett relevant jämförelsealternativ, utöver Leukeran (klorambucil)+rituximab (KlbR). Då KlbR är mer vanligt förekommande i svensk klinisk praxis inkluderar TLV detta jämförelsealternativ i sitt grundscenari för patientgrupp 3, medan KlbO inkluderas i en känslighetsanalys.

Effekt och säkerhet vid behandling med VenO har utvärderats i en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III, CLL14. I studien jämfördes behandling med VenO med behandling med KlbO hos patienter med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet, en patientpopulation som enligt TLV:s bedömning till övervägande del motsvarade patientgrupp 3. Efter 40 månaders mediantid för uppföljning observerades en tydligt förlängd prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) för VenO jämfört med KlbO. Uppföljning pågår inom ramen för studien, men samtliga patienter har avslutat behandling med VenO respektive KlbO.

TLV bedömer att den effekt av VenO som observerades i studien CLL14 kan antas vara gällande även för patientgrupp 1 och 2. Motivet till detta är att majoriteten av patienterna i studien var äldre och hade en högre grad av samsjuklighet jämfört med patientgrupp 1 och 2. Baserat på studieresultaten bedömer TLV också att VenO har effekt vid 17p-deletion/TP53-mutation, motsvarande patientgrupp 4. Data för totalöverlevnad är mycket omogna.

Den relativa effekten mellan VenO och jämförelsealternativen FCR, BR, KlbR och Imbruvica har utvärderats genom företagets indirekta jämförelser, enligt TLV:s bedömning förknippade med osäkerhet. Effektdata för VenO i dessa jämförelser har hämtats från den kliniska studien CLL14. TLV:s bedömning baserat på de indirekta jämförelserna är att VenO har jämförbar effekt med FCR, BR och KlbR avseende OS och bättre effekt än FCR, BR, KlbR avseende PFS för patientgrupp 1, 2 respektive 3. För patienter som kan väntas få god effekt av behandling med FCR bedömer TLV att det finns ytterligare osäkerhet gällande skillnaden i effekt mellan VenO och FCR. Vidare bedöms osäkerheterna i företagets naiva indirekta jämförelse mellan VenO och Imbruvica vara omfattande. I avsaknad av säkrare data bedömer TLV att VenO och Imbruvica kan antas ha jämförbar effekt för patientgrupp 4.

Till fastställt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Venclyxto under en behandlingskur (12 cykler) till cirka 560 000 kronor.

Företaget har inkommit med fyra hälsoekonomiska analyser, en för varje patientgrupp. Samtliga analyser är baserade på en partitioned survival-modell. Priset för Venclyxto är i TLV:s analyser baserat på fastställt AUP, sidoöverenskommelsen för Venclyxto beaktas ej då resultaten är övertygande även utan denna.

I TLV:s analys av patientgrupp 1 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 406 000 till 846 000 kronor, TLV tillämpar ett spann då det råder viss osäkerhet kring den relativa effekten mellan VenO och FCR. För patientgrupp 2, 3 och 4 är behandling med VenO kostnadsbesparande.

TLV har utfört känslighetsanalyser för samtliga patientgrupper. För patientgrupp 1 och 2 visar en majoritet av känslighetsanalyserna att behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan. För patientgrupp 3 och 4 visar samtliga analyser att kostnaden för behandling med VenO är rimlig i förhållande till nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Venclyxto ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med nuvarande godkända indikationer, eftersom studier av användning för andra indikationer pågår. För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis föreslås företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

7 Referenser

- [1] Nationella kvalitetsregistret för Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL), "Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL). Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår: 2007–2016," 2019-01-11 2019.
- [2] Regionala Cancer Centrum i samverkan, "Nationellt vårdprogram Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)," 2019-08-26 2019.
- [3] FASS.se. (2020, 2020-05-18). *Venclxyto - Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20151017000041&userType=0&docType=6&scrollPosition=410#dose>
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20151017000041&userType=0&docType=6&scrollPosition=410#pharmacodynamic>
- [4] M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Döhner, *et al.*, "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines," *Blood*, vol. 111, pp. 5446-5456, 2008.
- [5] FASS.se. (2020, 2020-05-19). *Imbruvica - Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131109000036&userType=0&docType=6&scrollPosition=527#pharmacodynamic>
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131109000036&userType=0&docType=6&scrollPosition=527#tradename>
- [6] FASS.se. (2020, 2020-05-19). *Zydelig - Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131102000200&userType=0&docType=6&scrollPosition=685#pharmacodynamic>
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131102000200&userType=0&docType=6&scrollPosition=685#dose>
- [7] SKL, "NT-rådets rekommendation: Gazyvaro (obinutuzumab) vid follikulärt lymfom," 2018.
- [8] J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre, J. A. Burger, K. A. Blum, M. Coleman, *et al.*, "Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib," *Blood*, vol. 125, pp. 2497-2506, 2015.
- [9] R. R. Furman, J. P. Sharman, S. E. Coutre, B. D. Cheson, J. M. Pagel, P. Hillmen, *et al.*, "Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine*, vol. 370, pp. 997-1007, 2014.
- [10] T. Zenz, B. Eichhorst, R. Busch, T. Denzel, S. Häbe, D. Winkler, *et al.*, "TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia," *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 4473-9, Oct 10 2010.
- [11] C. g. U.S. National Library of Medicine. (2020, 2020-06-02). *A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia*. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685892>
- [12] I. W. Flinn, J. G. Gribben, M. J. S. Dyer, W. Wierda, M. B. Maris, R. R. Furman, *et al.*, "Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia," *Blood*, vol. 133, pp. 2765-2775, 2019.
- [13] EMA, "Venclxyto - H-C-4106-II-0023-G: EPAR - Assessment report - Variation," 2020-01-30 2020.
- [14] C. g. U.S. National Library of Medicine. (2019, 2020-06-02). *A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia*. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942>
- [15] K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon, M. Dixon, *et al.*, "Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions," *New England Journal of Medicine*, vol. 380, pp. 2225-2236, 2019.
- [16] O. Al-Sawaf, C. Zhang, M. Tandon, A. Sinha, A. M. Fink, S. Robrecht, *et al.*, "Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated patients with chronic

- lymphocytic leukemia: Follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized, phase III CLL14 trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, pp. 8027-8027, 2020.
- [17] C. g. U.S. National Library of Medicine. (2020, 2020-06-02). *Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVE) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVE) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation (GAIA)*. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051>
- [18] J. V. Tresckow, C. Niemann, A. P. Kater, J. Bahlo, M. F. Årstenau, A.-M. Fink, *et al.*, "The GAIA (CLL13) trial: An international intergroup phase III study for frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, pp. TPS7582-TPS7582, 2018.
- [19] K. Institutet. (2020-06-02). *Svensk MeSH: Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived*. Available: <https://mesh.kib.ki.se/term/DO58846/antibodies-monoclonal-murine-derived>
- [20] A. B. AbbVie, "Venclxyto - Data on file," ed, 2020.
- [21] V. Goede, K. Fischer, M. J. S. Dyer, L. Müller, L. Smolej, M. C. Di Bernardo, *et al.*, "OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY," ed. Presidential Symposium at the 23rd Annual Congress of the European Hematology Association (EHA) EHA Library, 2018.
- [22] B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, P. Hillmen, M. Hallek, *et al.*, "Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 26, pp. v78-v84, 2015.
- [23] N. Dimier, P. Delmar, C. Ward, R. Morariu-Zamfir, G. Fingerle-Rowson, J. Bahlo, *et al.*, "A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL," *Blood*, vol. 131, pp. 955-962, 2018.
- [24] I. E. Ahn, M. Z. H. Farooqui, X. Tian, J. Valdez, C. Sun, S. Soto, *et al.*, "Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study," *Blood*, vol. 131, pp. 2357-2366, May 24 2018.
- [25] A. R. Mato, L. E. Roeker, J. N. Allan, J. M. Pagel, D. M. Brander, B. T. Hill, *et al.*, "Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial," *Am J Hematol*, vol. 93, pp. 1394-1401, Nov 2018.
- [26] K. Fischer, J. Bahlo, A. M. Fink, V. Goede, C. D. Herling, P. Cramer, *et al.*, "Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial," *Blood*, vol. 127, pp. 208-215, 2016.
- [27] P. A. Thompson, C. S. Tam, S. M. O'Brien, W. G. Wierda, F. Stingo, W. Plunkett, *et al.*, "Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia," *Blood*, vol. 127, pp. 303-309, 2016.
- [28] T. D. Shanafelt, X. V. Wang, N. E. Kay, C. A. Hanson, S. O'Brien, J. Barrientos, *et al.*, "Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, pp. 432-443, 2019.
- [29] B. Eichhorst, A.-M. Fink, J. Bahlo, R. Busch, G. Kovacs, C. Maurer, *et al.*, "First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial," *The Lancet Oncology*, vol. 17, pp. 928-942, 2016.
- [30] H. Brenner, A. Gondos, and D. Pulte, "Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century," *Blood*, vol. 111, pp. 4916-4921, 2008.
- [31] D. Pulte, F. A. Castro, L. Jansen, S. Luttmann, B. Holleczeck, A. Nennecke, *et al.*, "Trends in survival of chronic lymphocytic leukemia patients in Germany and the USA in the

- first decade of the twenty-first century," *Journal of hematology & oncology*, vol. 9, pp. 28-28, 2016.
- [32] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [33] S. Hancock, B. Wake, and C. Hyde, "Fludarabine as first line therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia," 42, 2003.
- [34] NICE, "Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia [TA343]." 2015.
- [35] K. M. Beusterien, J. Davies, M. Leach, D. Meiklejohn, J. L. Grinspan, A. O'Toole, *et al.*, "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study," *Health and quality of life outcomes*, vol. 8, pp. 50-50, 2010.
- [36] S. O'Brien, R. R. Furman, S. Coutre, I. W. Flinn, J. A. Burger, K. Blum, *et al.*, "Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience," *Blood*, vol. 131, pp. 1910-1919, 2018.
- [37] S. Stilgenbauer, B. Eichhorst, J. Schetelig, P. Hillmen, J. F. Seymour, S. Coutre, *et al.*, "Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, pp. 1973-1980, 2018.
- [38] S. E. Sylvan, A. Asklid, H. Johansson, J. Klintman, J. Bjellvi, S. Tolvgård, *et al.*, "First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013," *Haematologica*, vol. 104, pp. 797-804, 2019.

Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

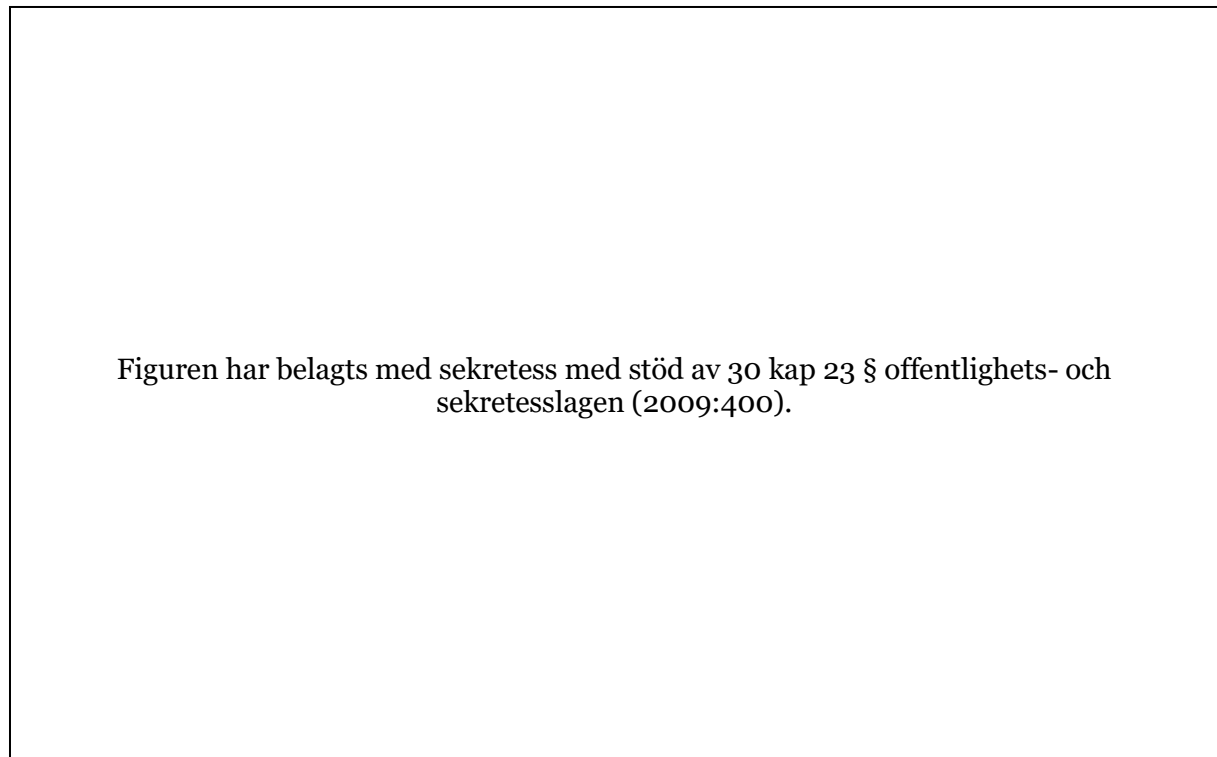
11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

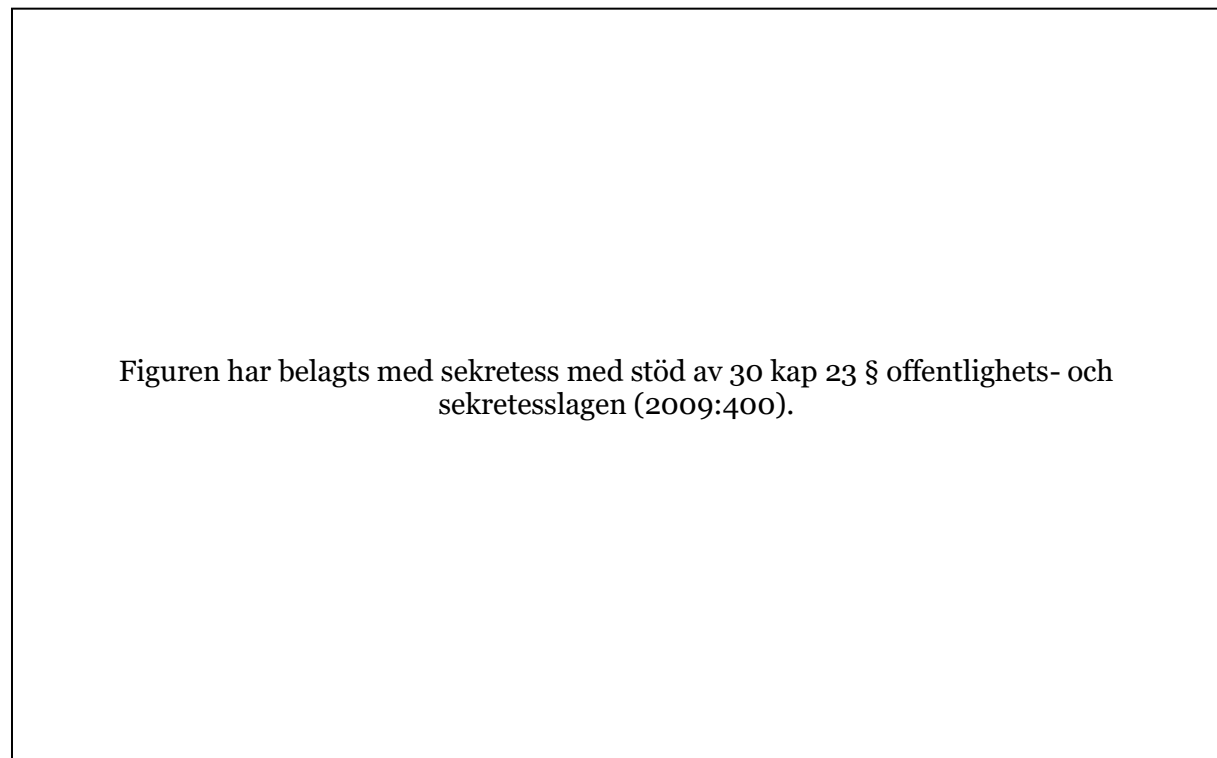
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Överlevnadskurvor KlbO – patientgrupp 2

Figur 11. PFS KlbO – patientgrupp 2



Figur 12. OS KlbO – patientgrupp 2



Bilaga 3 – Korrigering av KM-estimat för patientgrupp 3

Som tidigare nämnt visar resultat från en svensk studie att den relativa femårsöverlevnaden för patienter i patientgrupp 3 uppgår till cirka 40 procent. Eftersom patienter i den studien erhöll Leukeran som monoterapi, vilket TLV bedömer som en mindre effektiv behandling än KlbR och VenO, betraktar TLV en relativ femårsöverlevnad om cirka 40 procent som en nedre gräns av vad som ter sig rimligt. Den övre gränsen uppgår å andra sidan enligt TLV:s bedömning till cirka 80 procent. Anledningen till att detta utgör den övre gränsen är att TLV finner det rimligt att mortalitetsrisken i denna patientgrupp konsekvent överstiger mortalitetsrisken i normalbefolkningen och vid extrapolering av OS med hjälp av en Gompertzfördelning är detta sant först när den relativa femårsöverlevnaden uppgår till cirka 80 procent.

Inom detta intervall av relativ femårsöverlevnad som enligt TLV:s bedömning ter sig rimlig genererar en relativ femårsöverlevnad om cirka 80 procent ett av de mer konservativa resultaten vilket är varför TLV tillämpar en relativ femårsöverlevnad om cirka 80 procent.

I modellen är det möjligt att justera andel patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och när detta justeras korrigeras KM-estimatet. För att uppnå en relativ femårsöverlevnad om cirka 80 procent har TLV justerat andel patienter med 17p-deletion/TP53-mutation från 7,14 procent, vilket var andel patienter i CLL14 med en sådan mutation, till 67 procent.

Bilaga 4 – Korrigering av läkemedelskostnader i jämförelsearmarna

TLV:s korrigering av läkemedelskostnaderna i kontrollarmarna är baserade på den relativa skillnaden mellan PFS och TOT i VenO-armen. TLV antar således att den relativa skillnaden mellan PFS och TOT i kontrollarmarna korresponderar med den relativa skillnaden mellan PFS och TOT i VenO-armen. Eftersom som behandling med FCR, BR, och KlbR fortlöper under sex behandlingscykler har TLV beräknat den genomsnittliga relativa skillnaden mellan PFS och TOT i VenO-armen under de sex inledande behandlingscyklerna. TLV har inte kunnat tillämpa denna metod för att korrigera behandlingskostnaderna i Imbruvica-armen eftersom behandling med Imbruvica fortlöper fram till progression medan behandling med VenO fortlöper under tolv behandlingscykler; Venclyxto i kombination med Gazyvaro under sex behandlingscykler och därefter Venclyxto som monoterapi sex behandlingscykler.

Bilaga 5 – Företagets känslighetsanalys

Tabell 30. Företagets känslighetsanalys - patientgrupp 1

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Behandlingsstart efterföljande behandling: FCR	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Efterföljande behandling VenO	2L: 50% Imbruvica 50% BR; 3L+: 50% Imbruvica 50% Zydelig+ritux- imab	2L: 100% Imbruvica; 3L+: 100% Zydelig+ritux- imab	Kostnadsbesparande
Nyttovikt PFS	Källa: Hancock et al.(2003) [33]	CLL14	Kostnadsbesparande
PFS	Baserad på KM-estimat från CLL14	Matchad med data från Sylvan et al. (2019) [38]	Kostnadsbesparande

Tabell 31. Företagets känslighetsanalys - patientgrupp 2

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Behandlingsstart efterföljande behandling: BR	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Efterföljande behandling: VenO	2L: 50% Imbruvica 50% BR; 3L+: 50% Imbruvica 50% Zydelig+ritux- imab	2L: 100% Imbruvica; 3L+: 100% Zydelig+ritux- imab	Kostnadsbesparande
Efterföljande behandling: BR	2L: 80% Imbruvica 20% BR; 3L+: 20% Imbruvica 80% Venclyxto mono	2L: 100% Imbruvica; 3L+: 100% Venclyxto mono	Kostnadsbesparande
Nyttovikt PFS	Källa: NICE, TA343 (2015) [34]	CLL14	Kostnadsbesparande
PFS	Baserad på KM-estimat från CLL14	Matchad med data från Sylvan et al. (2019) [38]	Kostnadsbesparande

Tabell 32. Företagets känslighetsanalys - patientgrupp 3

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Behandlingsstart efterföljande behandling: KibR	Modellerat efter TTNT	Modellerat efter PFS	Kostnadsbesparande
Nyttovikt PFS	Källa: NICE, TA343 (2015) [34]	CLL14	Kostnadsbesparande

Tabell 33. Företagets känslighetsanalys - patientgrupp 4

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Behandlingsstart efterföljande behandling: Imbruvica	Modellerat efter PFS	Modellerat efter TTNT	Kostnadsbesparande