

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Calquence (acalabrutinib)

Indikation

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Utvärderad del av indikation

Calquence i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Calquence
Aktiv substans	akalabrutinib
ATC-kod	L01EL02
Beredningsform	Hård kapsel och tablett
Företag	Astra Zeneca AB
Typ av ansökningar	Nyansökan respektive ansökan om ny beredningsform
Sista beslutsdag	2023-08-07
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Imbruvica (ibrutinib)
Antal patienter i Sverige	Cirka 550–600 personer insjuknar årligen i KLL. Andel patienter med en omuterad <i>IGHV</i> -gen ligger mellan 40 och 50 procent. Kromosomal avvikelse del(11q) observeras hos strax under 20 procent av patienterna. Överlapp av genetiska avvikelser förekommer.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP) år 2026

Ansökta förpackningar

Produkt	Beredningsform	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Calquence	Hård kapsel	100 mg	60 st	51 557,85	52 604,10
Calquence	Tablett	100 mg	60 st	51 557,85	52 604,10

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist).

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

Diarienummer: 4132/2022 och 4100/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP¹ eller AUP²	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.

¹ AIP = apotekens inköpspris

² AUP = apotekens utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

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

- som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation
- som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion
- som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling

Villkorstext

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

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancer som har sitt ursprung i mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlas och ackumuleras i benmärg och blod.
- Aktuell utvärdering avseer en del av indikationen för Calquence, Calquence i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.
- Aktiv substans i Calquence är akalabrutinib, en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Behandling med akalabrutinib orsakar blockering av BTK och nedströms cellsignaleringsvägar vilket påverkar tumörcellernas proliferation och leder till att antalet cancerceller minskar, vilket i sin tur kan bromsa upp försämringen av sjukdomen.
- Svårighetsgraden för KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller kromosomal avvikelse 11q-deletion bedöms på gruppnivå som mycket hög.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Calquence utgörs av Imbruvica (ibrutinib).
- Effekt och säkerhet av akalabrutinib har utvärderats i studierna ELEVATE-TN och ELEVATE-RR. Båda studierna är öppna, multicenter, randomiserade fas III-studier och inkluderade KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion. I ELEVATE-TN jämfördes akalabrutinib som monoterapi samt i kombination med obinutuzumab med klorambucil plus obinutuzumab hos tidigare obehandlade KLL-patienter. I non-inferiority studien, ELEVATE-RR, jämfördes akalabrutinib med ibrutinib hos tidigare behandlade KLL-patienter.
- Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Calquence och Imbruvica avseende behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV* har företaget kommit in med en matchad justerad indirekt jämförelse, MAIC. Företaget hävdar att akalabrutinib har jämförbar effekt med ibrutinib och bättre säkerhetsprofil avseende bland annat hjärtflimmer och högt blodtryck jämfört med ibrutinib. Företaget styrker resultaten från MAIC-analysen med resultaten från ELEVATE-RR.
- Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att akalabrutinib har en jämförbar effekt med ibrutinib vid behandling av behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan akalabrutinib och ibrutinib hos en äldre och skörare patientpopulation även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.
- Vid ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Calquence till cirka 49 000 kronor per patient per 28 dagar.

- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Calquence minskar.
- Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Baserat på TLV:s analyser och resultat bedömer TLV att kostnaden för Calquence med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Imbruvica.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med tillägg av följande begränsning och villkor till den befintliga subventionsbegränsningen. Subventioneras i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk lymfatisk leukemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	22
3.1	Hälsoekonomisk analys	22
4	Resultat	25
4.1	TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Calquence och Imbruvica	25
4.2	Budgetpåverkan.....	26
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	27
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	27
6	Regler och praxis.....	28
6.1	Den etiska plattformen	28
6.2	Författningstext m.m.	28
7	Sammanvägning.....	29
8	Referenser.....	31
	Bilagor	33
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	33
	Bilaga 2 – Subgruppsanalyser av PFS i ELEVATE-RR	34

1 Bakgrund

Företaget har i en tidigare subventionsansökan (dnr 2984/2020) ansökt om att Calquence ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). TLV beslutade i mars 2021 att Calquence ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och till patienter som fått minst en tidigare behandling.

Företaget ansöker nu (dnr 4132/2023) om en utökad subvention för en begränsad patientgrupp. Ansökan avser Calquence i monoterapi vid behandling av KLL med omuterad *IGHV*³ eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion⁴.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en blodcancersjukdom som utgår ifrån mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats och ackumulerats i benmärg och blod [1, 2]. Orsaken till KLL är okänd, men genetisk benägenhet spelar in och familjär anhopning ses i vissa fall. KLL uppdagas ofta i samband med insjuknande i, eller kontroll av, annan sjukdom. I Sverige rapporteras cirka 550–600 nya fall av KLL per år. Behandlingen av KLL har utvecklats de senaste 20 åren och lett till en successivt förbättrad överlevnad. Idag lever cirka 6 000 personer med sjukdomen i Sverige [1, 2]. En fortsatt ökning i prevalens (förekomst) förväntas vilket innebär ett ökat antal patienter som lever med sjukdomen i Sverige [3, 4].

Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor [2, 5]. Medianålder vid diagnos för patienter rapporterade till nationellt kvalitetsregister för KLL är 72 år. Sjukdomen finns inte beskriven hos barn. Andel rapporterade patienter <65 år vid diagnostillfället ligger runt 29 procent [5].

Sjukdomsförloppet för KLL varierar från stillsamt och symptomlöst till mer aggressivt med snabb progress. KLL behandlas endast när sjukdomen ger symtom eller besvär för patienten. Symtom och fynd kan innefatta lymfocytos, anemi, förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever, feber, viktnedgång och infektionskänslighet. Ungefär 60 procent av patienterna utvecklar ett behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. Cirka 15 procent av patienterna är i behov av behandling vid diagnostillfället [1, 2, 5]. Prognos och överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön, samsjuklighet och behandlingsbehov. Kvinnor har en bättre prognos än män [1]. Observerad relativ⁶ femårsöverlevnad vid start av behandling ligger på 83 procent för patienter yngre än 65 år. För de äldre patienterna (≥ 65 år) är observerad relativ femårsöverlevnad 59 procent [3]. Femårsöverlevnaden för patienter med omuterad *IGHV* är nästan 65 procent och är 60 procent för patienter med 11q-deletion [6]. KLL karakteriseras av relativt lång medianöverlevnad och där uppföljning måste göras över långa tidsperioder för att kunna följa eventuella förändringar i till exempel överlevnad.

Vid behov av behandling rekommenderas analys av prognostiska och behandlingsprediktiva markörer [1]. *TP53*⁷-mutation och omuterad *IGHV* samt kromosomala avvikelser i form av 17p-deletion (del(17p))⁸ och 11q-deletion (del(11q))⁸, är förenat med en sämre prognos. Flera avvikelser kan påvisas samtidigt hos samma patient. Analys av *IGHV*-genmutationsstatus rekommenderas i svenska behandlingsriktlinjer sedan 2019 och används som vägledning inför

³ Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene). Dess mutationsstatus förblir stabilt under sjukdomsförloppet.

⁴ 11q-deletion innebär att en del av kromosom 11 saknas.

⁵ Prevalensen (förekomsten) av KLL i Sverige ökade från 33 till 52 per 100 000 invånare mellan åren 2000–2015.

⁶ Med relativ överlevnad är överlevnad ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori.

⁷ Gen som kodar för tumörsuppressorprotein 53 (TP53)

⁸ Del(17p) och del(11q) innebär att en del av kromosom 17 respektive 11 saknas.

val av behandling [1, 5]. 40 till 50 procent av patienter med KLL förväntas ha omuterad *IGHV*. Även kromosomavvikelse del(11q) har rapporterats vara förenat med kortare remissioner vid behandling med kemoimmunoterapi [1]. Avvikelse i form av del(11q) förekommer hos strax under 20 procent av patienterna [5]. Analys för kromosomavvikelse del(11q) rekommenderas också i svenska behandlingsriktlinjer [1], men i klinisk praxis har dess förekomst en underordnad betydelse vid val av primärterapi (dnr 520/2022).

2.2 Läkemedlet

Calquence innehåller den aktiva substansen akalabrutinib. Calquence i form av hårda kapslar erhöll centralt godkännande från den europeiska kommissionen 5 november 2020.

I februari 2023 godkändes även formuleringen Calquence tabletter i styrkan 100 mg.

2.2.1 Indikation

Calquence är indicerat som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

Aktuell utvärdering avseer en del av indikationen för Calquence, Calquence i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

2.2.2 Verkningsmekanism

Akalabrutinib är en selektiv hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor (BCR) och cytokinreceptorers signalvägar. Hos B-celler resulterar BTK-signalering i överlevnad och proliferation av B-cellerna, och krävs för celladhesion, transport och kemotaxis. Behandling med akalabrutinib orsakar blockering av BTK och nedströms cellsignaleringsvägar vilket påverkar tumörcellernas proliferation och leder till att antalet cancerceller minskar, vilket i sin tur kan bromsa upp försämringen av sjukdomen [7].

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 100 mg akalabrutinib två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg). Dosintervallet är cirka 12 timmar. Behandling med Calquence ska fortsätta till progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet [7].

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) version 6.0 från 2022-01-25 [7].

Behandling ges vid aktiv sjukdom definierat enligt riktlinjer från International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL⁹) [8]. Studier har inte kunnat påvisa någon vinst med tidigt insättande av behandling hos patienter som är asymtomatiska. Inför behandlingsval tas hänsyn till avvikelser i form av 17p-deletion, *TP53*-mutation, *IGHV*-genmutationsstatus, samsjuklighet och ålder.

Eventuell möjlighet för patienten att behandlas inom kliniska studier ska alltid övervägas.

⁹ Behandlingsindikation definieras i enlighet med riktlinjer publicerade av the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008

För behandling av KLL rekommenderas idag kemoimmunoterapi¹⁰ eller så kallade målriktade behandlingar med B-cellsreceptorhämmare och BCL2-hämmare¹¹, antingen som singelbehandling eller i kombination med CD20-antikroppar. Vid omuterad *IGHV* hos tidigare obehandlad patient görs individuell bedömning om behandling med kemoimmunoterapi eller venetoklax¹² + obinutuzumab¹³ (VO). Nationellt vårdprogram innehåller inga specifika behandlingsrekommendationer för patienter för vilket kromosomavvikelse del(11q) detekterats. Vid behandling av patienter utan kromosomal avvikelse del(17p)/*TP53*-mutation och med omuterad *IGHV* rekommenderas följande behandlingar enligt individuell bedömning:

- Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder rekommenderas behandling med Fludarabin (fludarabinfosfat) + sendoxan (cyclofosfamid) + rituximab (FCR) eller VO.
- Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas VO eller bendamustin + rituximab (BR).

Riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO), från oktober 2020, utfärdar inte någon tydlig rekommendation om användning av kombinationen VO till yngre och för övrigt friska KLL patienter eftersom det ännu inte finns några data från kliniska studier tillgängliga för den subgruppen. Samtidigt skriver man att kombinationen VO förväntas visa överlägsenhet i effekt även hos yngre och för övrigt friska patienter [9].

Behandlingsmål

Vid behandling med kemoimmunoterapi och BCL2-hämmare är målsättningen vanligen att uppnå god och långvarig remission (normalisering av blodvärden och förstörd lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom) medan vid behandling med B-cellsreceptorhämmare är målet i dagsläget oftast symtomfrihet och normaliserande av blodvärden men inte komplett remission [7].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger Imbruvica (ibrutinib) som relevant jämförelsealternativ till Calquence (akalabrutinib) för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ med att Calquence och Imbruvica har samma verkningsmekanism och är avsedda för samma patientpopulationer, då både Calquence och Imbruvica är godkända för samma indikation. Vidare motiverar företaget valet av relevant jämförelsealternativ med hänvisning till företagets kliniska experter som menar att Calquence och Imbruvica är relevanta alternativ för behandling av tidigare obehandlade KLL patienter med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion. Företaget hänvisar även till TLV:s tidigare beslut om att utöka Imbruvicas subvention till att även inkludera patienter med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion [10].

TLV:s diskussion

Vid beräkningen av kostnader och hälsoeffekter för användning av ett läkemedel bör TLV jämföra med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet¹⁴.

TLV har i tidigare subventionsbeslut (dnr 520/2022)[10] bedömt att kostnaden för behandling med Imbruvica är rimlig i förhållande till nyttan hos samtliga patienter (yngre och friska samt äldre/sköra med samsjuklighet) med tidigare obehandlade KLL patienter med omuterad *IGHV*

¹⁰ Kemoimmunoterapi: behandling av sjukdomstillstånd i kombination av kemoterapi och immunoterapi, samtidigt eller i följd

¹¹ BCL-2: en hämmare av proteinet B-cellslymfom 2 (BCL2)

¹² Venetoklax är en hämmare av proteinet B-cellslymfom 2 (BCL2).

¹³ Obinutuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp mot CD20.

¹⁴ Se TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2017:1).

eller kromosomal avvikelse del(11q). TLV är medvetna om brist på evidens, i form av kliniska studier, för behandling med Calquence hos yngre och för övrigt friska patienter, men samtidigt har Kommittén för humanläkemedel (CHMP) uttryckt i sin bedömningsrapport för Calquence (EMA¹⁵/458179/2020)[11] att effektresultaten av behandlingen kan extrapoleras till en yngre och friskare patientpopulation. Imbruvica bör således utgöra relevant jämförelsealternativ till Calquence för samtliga patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion.

TLV:s bedömning: I likhet med företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Calquence vid behandling av patienter med omuterad *IGHV* eller kromosomavvikelse del(11q) utgörs av Imbruvica.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

KLL är i regel en obotlig sjukdom och kan vara mycket varierande i sitt förlopp[1]. När sjukdomen blir behandlingskrävande är den aktiv och förknippad med symtom och större negativ inverkan. Hos patienter där behandlingsbehov föreligger rapporteras 40 procent vara i full daglig aktivitet. För patienter yngre än 65 år med behov av behandling är den relativa femårsöverlevnaden 80 procent (räknat från tidpunkt för behandlingsstart). För patienter 65 år och äldre är den relativa femårsöverlevnaden runt 50 procent. Vid sjukdom där *IGHV* är omuterad eller med kromosomavvikelse del(11q) uppstår behandlingsbehov ofta tidigare i sjukdomsförloppet och behandling i form av kemoimmunoterapi kan resultera i kortare remissionsduration.

TLV har i tidigare beslut (dnr 863/2020 och 520/2022) bedömt svårighetsgraden för patienter med tidigare obehandlad KLL som mycket hög. I aktuell utredning finner TLV ingen anledning att frånga tidigare bedömning.

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

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av akalabrutinib hos tidigare obehandlade KLL patienter har studerats i den pivotala, randomiserade, trearmade, multicenter, öppna fas III-studien, ELEVATE-TN (ACE-CL-007; NCT02475681) [12, 13]. Effekt och säkerhet av akalabrutinib hos patienter med relapsrande eller refraktär KLL har studerats i en randomiserad, multicenter, öppen fas III-studie, ASCEND (ACE-CL-309; NCT02970318) [14]. Det centrala marknadsgodkännandet baserades i huvudsak på dessa två kliniska studier.

Det kliniska underlaget i aktuell subventionsansökan består av ELEVATE-TN-studien och en randomiserad, multicenter, öppen fas-III, non-inferiority¹⁶ studie, ELEVATE-RR (ACE-CL-006) i vilken akalabrutinib jämförs med ibrutinib hos tidigare behandlade högrisk KLL-patienter (närvaro av 17p- och/eller 11q-deletion) [15]. Anledning till att denna studie redovisas i aktuell utredning är för att företaget använder data från studien för att styrka resultaten av den indirekta jämförelsen som redovisas i kapitel 2.4.2.

¹⁵ EMA = European Medicines Agency

¹⁶ Non-inferiority = "inte sämre än" eller kliniskt likvärdig

Tabell 1. Sammanfattning av kliniska studier som inkluderats i underlaget.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ELEVATE-TN T (ACE-CL-007; NCT02475681)	Randomise- rad, multicen- ter, öppen, treamad, fas- III studie	Följande behand- lingar jämförs: <ul style="list-style-type: none"> • Akalabrutinib mono-terapi (A) • Akalabrutinib + Obinutuzumab (A+O) • Klorambucil+ Obinutuzumab (O+Clb) 	Behandlingsnaiva KLL-patienter ≥ 65 år och < 65 år med sam- sjuklighet ^a . n=535	<p>PFS_{prövarbedömd} (4 år) A+O: 87% A: 77,9% O+Clb: 25,1%</p> <p>A+O_{17p-del/TP53-mut}: 74,8% A_{17p-del/TP53-mut}: 76,2%</p> <p>A+O_{omut/IGHV}: 85,7% A_{omut/IGHV}: 77,1%</p> <p>Median PFS_{prövarbedömd} (4 år) A+O: NR A: NR O+Clb: 27,8 månader A+O vs O+Clb</p> <p>HR_{A+O vs O+Clb}: 0,10 ($p < 0,0001$) HR_{A vs O+Clb}: 0,19 ($p < 0,0001$)</p> <p><u>17p-del/TP53-mut</u> A+O: NR A: NR O+Clb: 17,5 månader</p> <p>HR_{A+O vs O+Clb}: 0,17 ($p < 0,0001$) HR_{A vs O+Clb}: 0,18 ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Omuterad IGHV</u> A+O: NR A: NR O+Clb: 22,2 månader</p> <p>HR_{A+O vs O+Clb}: 0,06 ($p < 0,0001$) HR_{A vs O+Clb}: 0,10 ($p < 0,0001$)</p> <p>OS (4 år) A+O: 92,9% A: 87,6% O+Clb: 88%</p> <p>Median OS (4 år) A+O: NR A: NR O+Clb: NR</p> <p>ORR (4 år) A+O: 96,1% A: 89,9% O+Clb: 82,5%</p>
ELEVATE-RR (ACE-CL-006; NCT02477696)	Randomise- rad, multicen- ter, öppen, tvåarmad, fas- III, non-inferi- ority studie	Akalabrutinib jämförs mot ibrutinib	Tidigare behandlade KLL-patienter med 17p- och/eller 11q-de- letion ≥ 65 år	<p>PFS HR_{PFS}: 1.00 (95% KI 0,79-1,27) HR_{17p-del}: 1.00 (95% KI 0,73-1,38)</p>

				<p>HR_{11q-del}: 1,08 (95% KI 0,80-1,47) HR_{omuterad IGHV}: 1,09 (95% KI 0,85-1,40) HR_{prövarbedömd PFS}: 0,90 (95% KI 0,69-1,16)</p> <p>OS (36 månader) akalabrutinib: 80,7% ibrutinib: 75,8% HR: 0,82 (95% KI 0,59-1,15)</p> <p>OS OS_{11q-del}: 0,73 (95% KI 0,46-1,15) OS_{omuterad IGHV}: 0,81 (95% KI 0,56-1,16)</p> <p>ORR akalabrutinib: 81,0% ibrutinib: 77,0%</p>
--	--	--	--	--

^a Inkluderande patienter med en CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) poäng på över 6 eller kreatininclearance på 30-69 ml/min).

Förkortningar: PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; HR: hasardkvot; del: deletion; *IGHV*: Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene); *TP53*: gen som kodar för tumörsuppressorprotein 53; A: akalabrutinib; A+O: akalabrutinib+ obinutuzumab; O+C1b: obinutuzumab+Klorambucil; del: deletion; mut: mutation; omut: omuterad; NR: not reached=ej uppnådd. Källa [13, 15].

ELEVATE-TN-studien på patienter med tidigare obehandlad KLL

Metod

Säkerhet och effekt av akalabrutinib på tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ELEVATE-TN) på 535 patienter [12, 13]. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att få akalabrutinib plus obinutuzumab (n=179), akalabrutinib som monoterapi (n=177) eller obinutuzumab plus klorambucil (n=179):

- Akalabrutinib plus obinutuzumab: Akalabrutinib 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Obinutuzumab administrerades med start i cykel 2 dag 1 i maximalt 6 behandlingssyklar. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades på dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 och 15 i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 upp till 7. Varje cykel var 28 dagar.
- Akalabrutinib monoterapi: Akalabrutinib 100 mg administrerades två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
- Obinutuzumab plus klorambucil: Obinutuzumab och klorambucil administrerades i maximalt 6 behandlingssyklar. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 och 15 i cykel 1 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 2 upp till 6. Klorambucil 0,5 mg/kg administrerades dag 1 och 15 i cykel 1 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.

Patienter som inkluderades var 65 år eller äldre, eller mellan 18 och 65 år med samsjuklighet. Samsjuklighet definierades som mer än sex poäng på CIRS-G¹⁷ alternativt, ett kreatininclearance på 30-69 ml/min. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som krävde behandling med antikoagulantia med warfarin eller ekvivalenta vitamin K-antagonister exkluderades.

¹⁷ CIRS-G¹⁷: Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt skalan från Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁸ (0 eller 1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Vid bekräftad sjukdomsprogression tilläts överkorsning (cross-over) från behandling med obinutuzumab plus klorambucil till behandling med akalabrutinib, 100 mg två gånger dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

Studiens effektmått

Den primära frågeställningen i ELEVATE-TN-studien var att demonstrera bättre effekt av akalabrutinib som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab jämfört med klorambucil plus obinutuzumab med avseende på progressionsfri överlevnad (PFS).

Primärt effektmått var PFS för akalabrutinib plus obinutuzumab jämfört med klorambucil plus obinutuzumab utvärderat av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) enligt kriterier från iwCLL [8] med förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos¹⁹ inkorporerat²⁰. Det viktigaste sekundära effektmåttet var IRC-bedömd PFS med akalabrutinib i monoterapi jämfört med klorambucil plus obinutuzumab. Övriga sekundära effektmått var bland annat prövarbedömd PFS, IRC- och prövarbedömd objektiv responsfrekvens (ORR), total överlevnad (OS) och tid till nästa behandling (TTNT). Säkerhetsresultat inkluderade frekvens och grad av biverkningar. Övriga utfallsmått var patientrapporterade utfall (FACIT²¹-fatigue, EORTC QLQ-C30²² och EQ-5D²³). Effektanalyser genomfördes på intention-to-treat (ITT) populationen. Säkerhetsanalyser genomfördes på "säkerhetspopulationen" vilken inkluderade alla patienter som hade fått någon dos av behandling.

Resultat

Patienter inkluderades i studien från september 2015 till februari 2017. Studien genomförs i 18 länder på 142 kliniker. Interimanalys med databrytpunkten 8 februari 2019, med en median uppföljningstid på 28,3 månader, redovisades i Sharman *et. al* 2020 [12]. Aktuell subventionsansökan baseras på data med en median uppföljningstid på nästan fyra år. Median behandlingstid var 46,6 månader för akalabrutinib+obinutuzumab och 45,7 procent för akalabrutinib i monoterapi. Vid en median uppföljningstid på 46,9 månader (spann 0,0-59,4) stod 74,9 procent (n=134) och 69,3 procent (n=124) av patienterna på behandling med akalabrutinib+obinutuzumab respektive akalabrutinib i monoterapi. Efter bekräftad sjukdomsprogression hade 69 patienter (39 %) som randomiserats till behandling med obinutuzumab+klorambucil korsat över till behandling med akalabrutinib i monoterapi. 25,1 procent av patienterna avbröt behandling med akalabrutinib+obinutuzumab och 30,7 procent av patienterna avbröt behandling med akalabrutinib i monoterapi. 22,6 procent av patienterna med obinutuzumab+klorambucil fullföljde inte behandling. I alla grupperna var biverkningar den vanligaste anledningen till att patienterna avslutade behandling.

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika i ELEVATE-TN var väl balanserad mellan de tre behandlingsgrupperna (tabell 2). Vid baslinjen var majoriteten (84%) av patienterna 65 år eller äldre, 94 procent av patienterna hade en ECOG status på 0 eller 1, 32 procent hade lymfnoder som var 5 cm eller

¹⁸ ECOG The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

¹⁹ Lymfocytos: antalet lymfocyter (vita blodceller) är högre än normalt

²⁰ "Förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos inkorporerat" = vissa kinashämmare kan i sig leda till lymfocytos och är däremot inte ett tecken på mislyckad behandling eller sjukdomsprogression, detta behöver fördefinieras i protokoll för kliniska studier.

²¹ FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; enkät som bedömer trötthet

²² EORTCQLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire. Frågeformulär som bland annat mäter patienternas fysiska, sociala, emotionella och kognitiva funktion, smärta, sömnstörningar och livskvalitet.

²³ EQ-5D: 5-dimension EuroQol frågeformulär. Ett validerat generellt preferensbaserat mätinstrument för att utvärdera livskvalitet i fem dimensioner

större, 9 procent hade 17p-deletion, 11 procent hade TP53-mutation, 63 procent hade omute-rad *IGHV* och 18 procent hade 11q-deletion. 27,9 procent av patienterna hade kreatininclearance (CrCl) på <60 ml/min. Av de patienter som var <65 år hade 16,1 procent en median CIRS-G poäng på 8.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen i ELEVATE-TN.

Number (%) of patients	Arm B: acalabrutinib + obinutuzumab (n = 179)	Arm C: acalabrutinib (n = 179)	Arm A: chlorambucil + obinutuzumab (n = 177)	Total (N = 535)
Age, years				
Mean (SD)	70.2 (8.02)	69.8 (7.57)	70.8 (7.56)	70.3 (7.72)
Median (range)	70 (41.0–88.0)	70 (44.0–87.0)	71 (46.0–91.0)	70 (41.0–91.0)
Sex (male)	111 (62.0)	111 (62.0)	106 (59.9)	328 (61.3)
Disease characteristics				
ECOG Performance Status				
0–1	169 (94.4)	165 (92.2)	167 (94.4)	501 (93.6)
2	10 (5.6)	14 (7.8)	10 (5.6)	34 (6.4)
Mean time from diagnosis (SD)	47.5 (51.9)	42.1 (45.1)	46.3 (48.7)	45.3 (48.6)
Bulky disease (≥ 5 cm)	46 (25.7)	68 (38.0)	55 (31.1)	169 (31.6)
Rai stage				
0	3 (1.7)	0	1 (0.6)	4 (0.7)
I	54 (30.2)	48 (26.8)	50 (28.2)	152 (28.4)
II	36 (20.1)	44 (24.6)	48 (27.1)	128 (23.9)
III	48 (26.8)	50 (27.9)	40 (22.6)	138 (25.8)
IV	38 (21.2)	37 (20.7)	38 (21.5)	113 (21.1)
Genetic markers				
Del(17p)	17 (9.5)	16 (8.9)	16 (9.0)	49 (9.2)
11q-deletion	31 (17.3)	31 (17.3)	33 (18.6)	95 (17.8)
TP53 mutation	21 (11.7)	19 (10.6)	21 (11.9)	61 (11.4)
IGHV				
Mutated	74 (41.3)	58 (32.4)	59 (33.3)	191 (35.7)
Unmutated	103 (57.5)	119 (66.5)	116 (65.5)	338 (63.2)
Undetermined	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (1.1)
Del(17p), TP53 mutation, 11q-deletion or unmutated IGHV	117 (65.4)	129 (72.1)	129 (72.9)	375 (70.1)

Data anger antal (%) om inget annat anges. Förkortningar: 11q-deletion. Deletion av kromosom 11q del(17p): deletion av kromosom 17p delen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; *IGHV*: Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene); SD: standard deviation; *TP53*: gen som kodar för tumörsuppressörprotein 53, Rai: graderingssystem för att klassificera patienterna i olika riskgrupper. Källa [12].

Progressionsfri överlevnad (PFS)

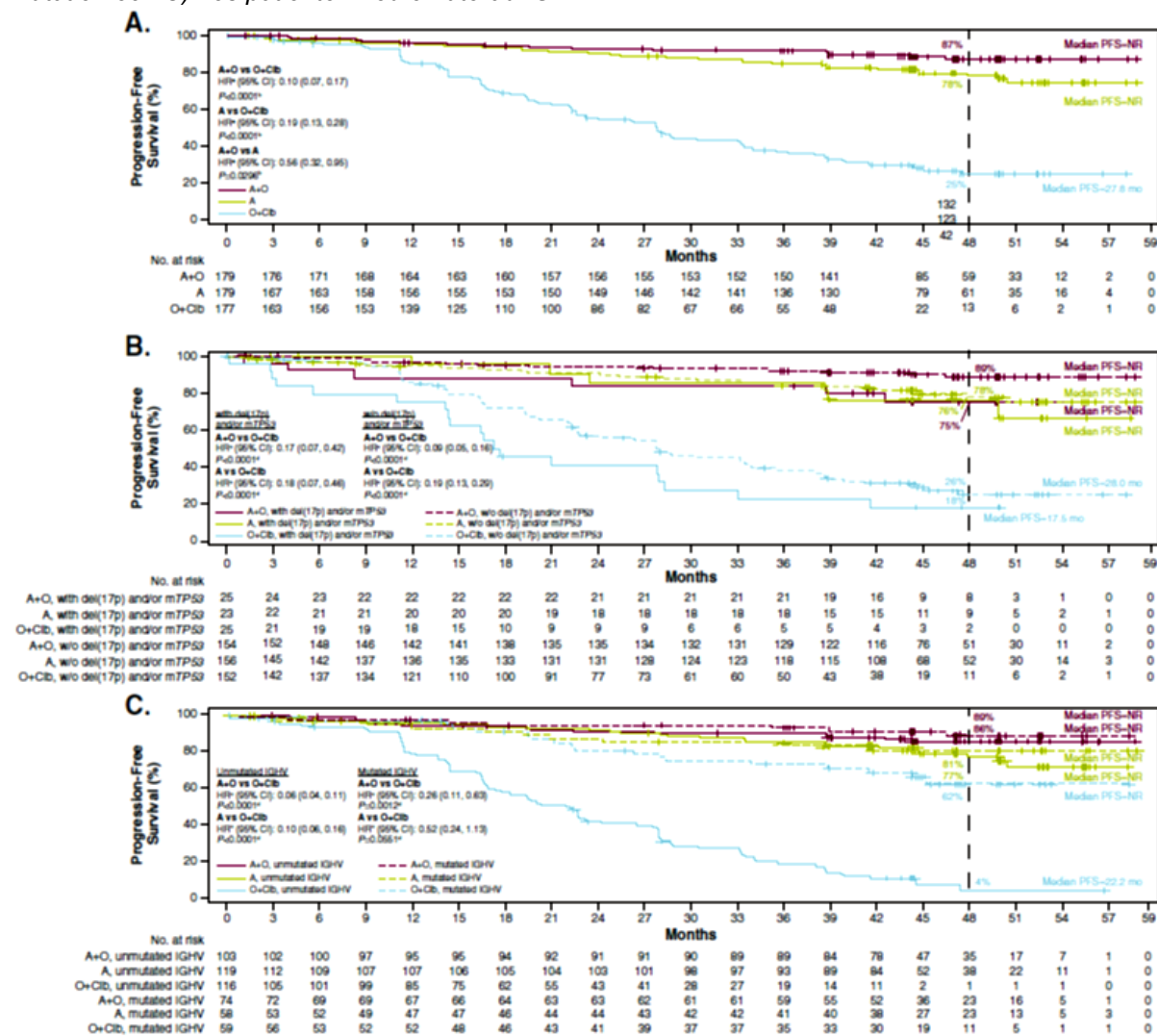
Prövarbedömd PFS var ett sekundärt effektmått i studien och är det PFS-resultat som finns tillgängligt och som redovisas för den längre uppföljningstid samt är de resultat som den hälsoekonomiska utvärderingen baseras på. Vid en median uppföljningstid på 46,9 månader var median prövarbedömd PFS för akalabrutinib-grupperna inte uppnådda jämfört med 27,8 månader för klorambucil+obinutuzumab ($p < 0,0001$ för båda; figur 1A). Estimerad andel progressionsfria patienter vid 48 månader var 87,0 procent med akalabrutinib+obinutuzumab, 77,9 procent med akalabrutinib i monoterapi och 25,1 procent med obinutuzumab+klorambucil (figur 1A) [13].

PFS-resultaten för högriskpatienter var konsekventa med resultaten för PFS för hela patientpopulationen. Median PFS hos patienter med 17p-deletion/*TP53*-mutation var inte uppnådda för akalabrutinib-grupperna men var 17,5 månader för klorambucil+obinutuzumab ($p < 0,0001$ för båda; figur 1B). Estimerad andel progressionsfria patienter med 17p-deletion/*TP53*-mutation vid 48 månader var 74,8 procent med akalabrutinib+obinutuzumab, 76,2

procent med akalabrutinib i monoterapi och 17,5 procent med obinutuzumab+klorambucil. Snarlika resultat sågs hos patienter med bara 17p-deletion (figur 1B) [13].

Median PFS hos patienter med omuterad *IGHV* var inte uppnådda men var 22,2 månader för klorambucil+obinutuzumab ($p < 0,0001$ för båda; figur 1C). Estimerad andel progressionsfria patienter med omuterad *IGHV* vid 48 månader var 85,7 procent med akalabrutinib+obinutuzumab, 77,1 procent med akalabrutinib i monoterapi och 4 procent med obinutuzumab+klorambucil (figur 1C) [13].

Figur 1. Prövarbedömd PFS i A) totala patientpopulationen B) hos patienter med 17p-deletion/*TP53* mutation och C) hos patienter med omuterad *IGHV*.



Förkortningar; HR: hasardkvot, sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt; A: akalabrutinib; CI: konfidensintervall; Cb: klorambucil; IGHV: Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene); mTP53: muterad *TP53*; NR: ej uppnådd; O: obinutuzumab; PFS: progressionsfri överlevnad; w/o: with or without (med eller utan). Källa: [13].

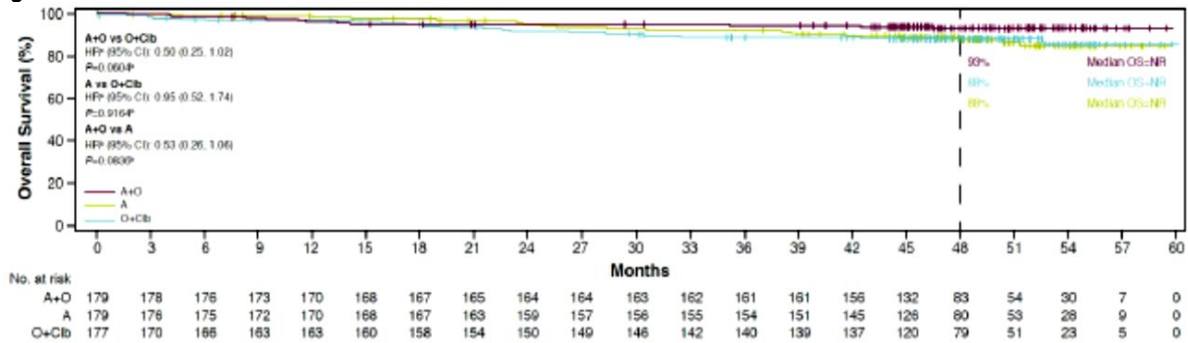
PFS subgruppsanalys för patienter med 11q-deletion genomfördes inte efter uppföljningstiden på 46,9 månader. Enligt företaget var hasardkvoten²⁴ (HR), för akalabrutinib jämfört med klorambucil+obinutuzumab 0,07 (95% KI 0,02-0,22) vid en uppföljningstid på 58,2 månader [16].

²⁴ Hasardkvoten: sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt

Total överlevnad (OS)

Total överlevnad var ett sekundärt effektmått i studien. Median OS uppnåddes inte i någon av behandlingsarmarna. Estimerad OS vid 48 månader var 92,9 procent för akalabrutinib+obinutuzumab, 87,6 procent för akalabrutinib i monoterapi och 88,9 procent för obinutuzumab+klorambucil [13](figur 2).

Figur 2. Total överlevnad



Notera: I obinutuzumab+klorambucil-armen hade 103 patienter sjukdomsprogression. 69 patienter av de som hade sjukdomsprogression gick över till behandling med akalabrutinib. 34 patienter gjorde det inte.

Förkortningar; HR: hasardkvot, sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt; A: akalabrutinib; Cl: konfidensintervall; Clb: klorambucil; NR: ej uppnådd; O: obinutuzumab; OS: total överlevnad. Källa: [13].

Objektiv responsfrekvens (ORR)

ORR var statistiskt signifikant högre med akalabrutinib+obinutuzumab (96,1% [n=172/179]; 95% KI 92,1-98,1) jämfört med obinutuzumab+klorambucil (82,5% [n=146/177]; 95% KI 76,2-87,4; p<0,0001). ORR för akalabrutinib i monoterapi (89,9% [n=161/179]; 95% KI 84,7-93,5) var statistiskt signifikant högre än ORR för obinutuzumab+klorambucil (p=0,035). Frekvensen av komplett respons (CR), inklusive CR med inkomplett hematologisk återhämtning (CRi) var högre med akalabrutinib+obinutuzumab (30,7% [n=55/179] jämfört med obinutuzumab+klorambucil (13% [n=55/177]). CR inklusive CRi för patienter med akalabrutinib i monoterapi eller akalabrutinib+obinutuzumab var 32 procent respektive 13 procent för patienter med 17q-deletion/*TP53*-mutation samt 28,2 respektive 12,6 procent för patienter med omuterad *IGHV*.

Vid uppföljningstiden 58,2 månader var ORR för patienter med 11q-deletion [----] procent för akalabrutinib+obinutuzumab, [----] procent för akalabrutinib i monoterapi och [----] procent för obinutuzumab+klorambucil. ORR för patienter med omuterad *IGHV* var [----] procent för akalabrutinib+obinutuzumab, [----] procent för akalabrutinib och [----] procent för obinutuzumab+klorambucil.

ELEVATE-RR-studien på patienter med tidigare behandlad KLL

Metod

Effekt och säkerhet av akalabrutinib i monoterapi jämfört med ibrutinib i monoterapi har studerats i en randomiserad, multicenter, öppen, fas-III, non-inferiority studie²⁵, ELEVATE-RR (ACE-CL-006), på tidigare behandlade högriskpatienter (patienter med 17p- och/eller 11q-deletion samt omuterad *IGHV*) [15]. Enligt företaget är ELEVATE-RR studien den enda randomiserade non-inferioritystudie som direkt jämför effekt och säkerhet av akalabrutinib med ibrutinib. Företaget anser att ELEVATE-RR studien är relevant för aktuell subventionsansökan med motiveringen att EMA anser att effekten av ibrutinib hos högriskpatienter är samma oavsett tidigare behandlingserfarenheter [17].

Patienter som inkluderades i studien var 18 år eller äldre, hade tidigare behandlingskrävande KLL enligt iwCLL kriterierna från 2008, hade ECOG PS på 2 eller lägre, och hade bekräftad

²⁵ Non-inferiority studie: studie som testas att det nya läkemedlet inte är oacceptabelt mindre effektivt än det läkemedel som man jämför mot.

17p- och eller 11q-deletion. Patienter med signifikant kardiovaskulär sjukdom, samtidig warfarin eller ekvivalent vitamin K-antagonistbehandling, tidigare behandling med BTK eller BCL2 hämmare eller som krävde behandling med proton-pumphämmare exkluderades från studien.

Totalt inkluderades 533 patienter i studien. Patienterna randomiserades 1:1 till akalabrutinib (100 mg, oralt två gånger dagligen [n=268]) eller ibrutinib (420 mg, oralt en gång per dag [n=265]). Båda behandlingar gavs tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Randomiserade patienter stratifierades med avseende på 17p-deletion (ja/nej), ECOG PS (2, 1 eller lägre), och antal tidigare behandlingar (1-3, 4 eller flera). Överkorsning (cross-over) tilläts inte i studien.

Primärt effektmått var IRC bedömd PFS enligt iwCLL kriterierna från 2008 med förtydligande om behandlingsreleterad lymfocytos inkorporerat [8]. Sekundära effektmått var bland annat total överlevnad, definierad som tiden från randomisering till död oavsett anledning och säkerhet.

Resultat

Patienter inkluderades i studien från oktober 2015 till november 2017. Studien genomfördes i 15 länder på 124 kliniker. Databrytpunkten för den finala studieanalysen var 15 september 2020 och median uppföljningstid var 40,9 månader (spann 0,0-59,1).

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika i ELEVATE-RR var väl balanserad mellan de två behandlingsgrupperna (tabell 4). Vid baslinjen var ungefär hälften (54%) av patienterna 65 år eller äldre (16% ≥75 år), 92,2 procent och 91,7 procent hade ECOG på 0 eller 1 bland akalabrutinibpatienterna respektive ibrutinibpatienterna, 46 procent av patienterna hade 17p-deletion, 62 respektive 66 procent hade 11q-deletion och 82 respektive 89 procent hade omuterad *IGHV*.

Tabell 3. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen i ELEVATE-RR.

ITT population	Acalabrutinib (n=268)	Ibrutinib (n=265)
Median age, years (range)	66 (41-89)	65 (28-88)
≥75 years, n (%)	44 (16%)	43 (16%)
≥65 years, n (%)	144 (54%)	143 (54%)
Male sex, n (%)	185 (69%)	194 (73%)
ECOG PS score		
0-1	247 (92.2%)	243 (91.7%)
2	20 (7.5%)	22 (8.3%)
Median time from diagnosis to randomization, months (range)	84.8 (1.6-434)	73.0 (1.4-278)
Mean (SD)	95.43 (63.38)	83.36 (52.47)
Median time from last treatment to randomization, months (range)	19 (0-175)	19 (0-183)
Rai Stage, n (%)		
III	40 (15%)	46 (17%)
IV	91 (34%)	88 (33%)
Bulky Disease, (%)		
≥ 5 cm	128 (48%)	136 (51%)
≥10 cm	33 (12%)	34 (13%)
Presence of 17p deletion		
Yes	124 (46%)	121 (46%)
No	144 (54%)	144 (54%)
del(17p)	121 (45%)	120 (45%)
del(17p) + TP53 mutation	85 (32%)	97 (37%)
del(17p) + unmutated <i>IGHV</i>	92 (34%)	105 (40%)

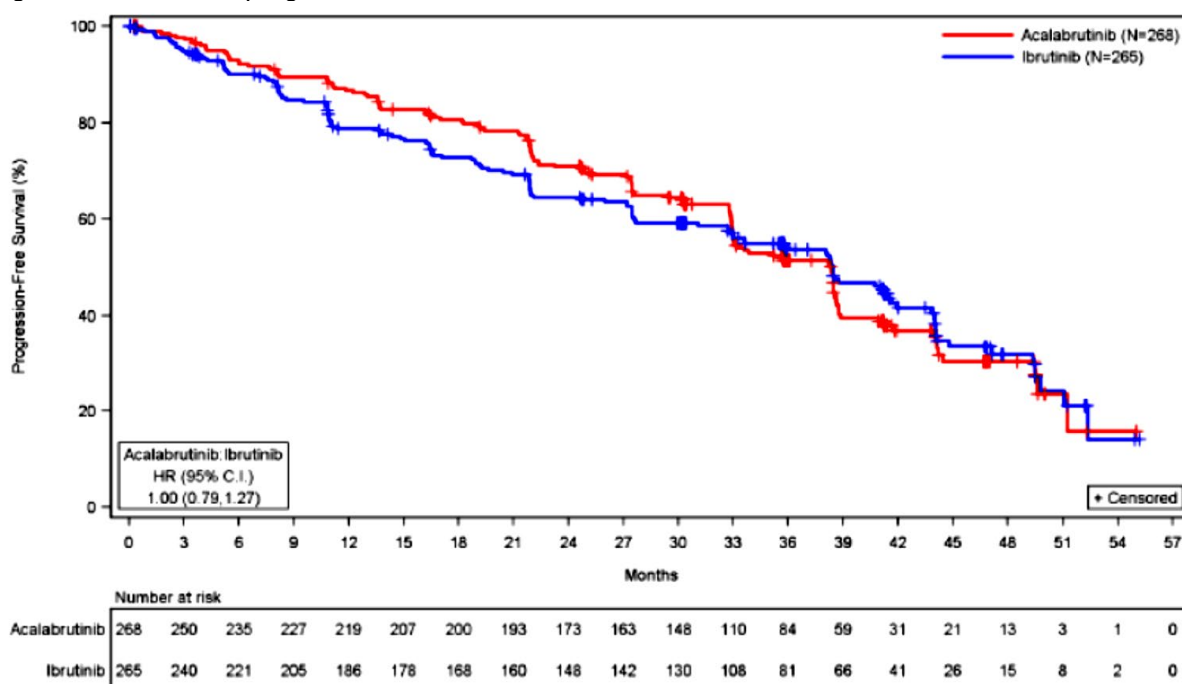
del(17p) + complex karyotype	67 (25%)	68 (26%)
11q-deletion	167 (62%)	175 (66%)
TP53 mutation	100 (37%)	112 (42%)
Unmutated IGHV status	220 (82%)	237 (89%)
Complex karotype	124 (46%)	125 (47%)

Förkortningar: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene); ITT: intention-to-treat; SD: standard deviation; Rai: graderingssystem för att klassificera patienterna i olika riskgrupper; TP53: gen som kodar för tumörsuppressorsprotein 53 (TP53).

Progressionsfri överlevnad

Vid en median uppföljningstid på 40,9 månader (spann 0,0-59,1) hade 143 (53,4%) händelser skett i akalabrutinibgruppen och 136 händelser (51,3%) i ibrutinibgruppen. IRC-bedömd PFS var 38,4 månader för båda behandlingsgrupperna (akalabrutinib: 95% KI 33,0-38,6; ibrutinib: 95% KI 33,0-41,6; HR 1,00 [95% KI 0,79-1,27]; figur 3).

Figur 3. IRC-bedömd progressionsfri överlevnad i ELEVATE-RR.



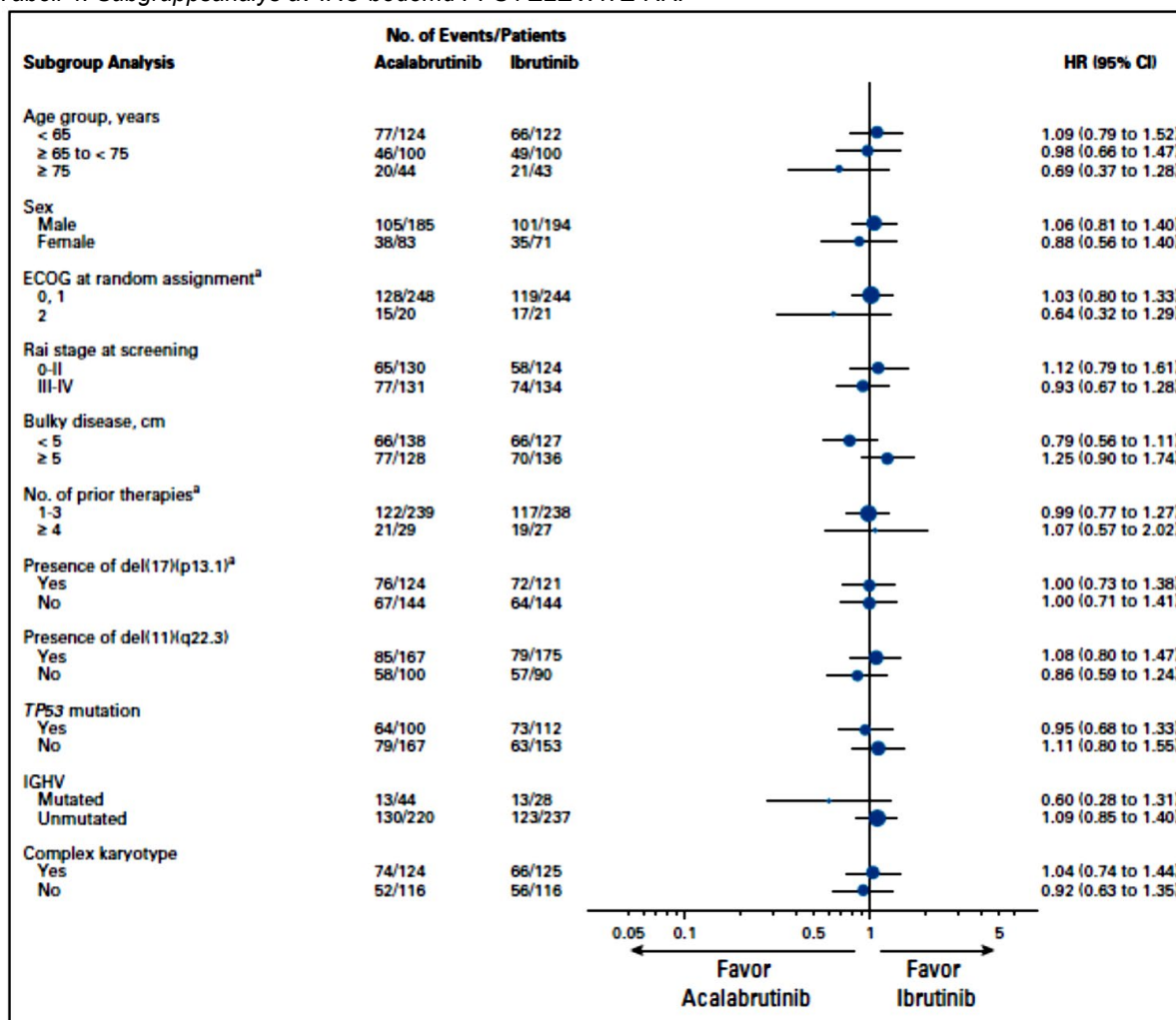
Notera: Om den övre gränsen av 2-sidigt 95% KI för HR är under 1,49 antas akalabrutinib vara non-inferiour mot ibrutinib.

Förkortningar: KI: konfidensintervall; HR: hasardkvit; IRC: oberoende granskningskommitté. Källa: [15].

Subgruppsanalyser av PFS (tabell 4, bilaga) visade snarlika resultat för ålder, ras, kön, ECOG status, närvaro av 17p-deletion (HR 1,0; 95% KI 0,73-1,38), närvaro av 11q-deletion (HR 1,08; 95% KI 0,80-1,47), omuterad IGHV (HR 1,09; 95% KI 0,85-1,40), antal tidigare behandlingar, tumörbörda, tumörstadium (Rai²⁶), samt prövarbedömd PFS (HR 0,9; 95% KI 0,69-1,16).

²⁶ Rai: graderingssystem för att klassificera patienterna i olika riskgrupper

Tabell 4. Subgruppsanalys av IRC-bedömd PFS i ELEVATE-RR.



Förkortningar: CI: konfidensintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; del: deletion; *IGHV*: Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene); IRC: oberoende granskningskommitté; PFS: progressionsfri överlevnad; HR: hasardkvot; *TP53*: gen som kodar för tumörsuppressörprotein 53.

Objektiv responsfrekvens (ORR)

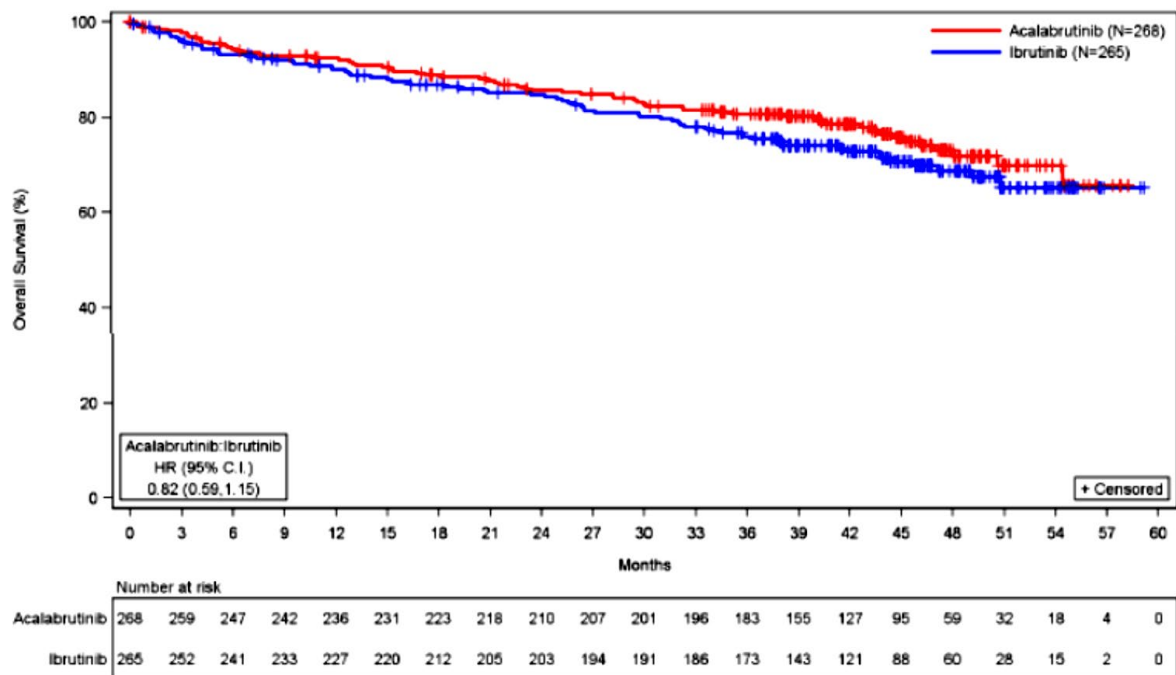
IRC-bedömd ORR var liknande för akalabrutinib (81%; 95% KI 75,8-85,2) och ibrutinib (77%; 95% KI 71,5-81,6). Patienter med en 11q-deletion hade IRC-bedömd ORR på [----] procent med akalabrutinib och [----] procent med ibrutinib. Patienter med omuterad *IGHV* hade IRC-bedömd ORR på 82,3 procent med akalabrutinib och [----] procent med ibrutinib.

Total överlevnad

Vid en median uppföljningstid på 41,1 månader för akalabrutinib och 40,7 månader för ibrutinib hade 63 (23,5%) patienter med akalabrutinib och 73 (27,5%) patienter med ibrutinib avlidit. Median OS var inte uppnådd i någon av behandlingsgrupperna. Estimerad OS vid 36 månader var 80,7 procent (95% KI 75,2-85,0) för akalabrutinib och 75,8 procent (95% KI 70,0-80,7) för ibrutinib (HR 0,82; 95% KI 0,59-1,15) (figur 4).

Kaplan-Meier analys av OS för akalabrutinib jämfört med ibrutinib visade HR på [-----] för patienter med 11q-deletion och HR på [-----] för patienter med omuterad *IGHV*.

Figur 4. Total överlevnad i ELEVATE-RR.



Förkortningar: CL: konfidensintervall; n: antal; HR: hasardkvot.

Biverkningar

Biverkningar i ELEVATE-TN

De vanligast förekommande biverkningarna (>30%) var diarré, huvudvärk och neutropeni för akalabrutinib+obinutuzumab; diarré och huvudvärk för akalabrutinib i monoterapi; och neutropeni, infusionsrelaterade reaktioner och illamående för obinutuzumab+klorambucil (tabell 4). Andelen kardiovaskulära händelser var snarlik mellan grupperna. Den kumulativa incidensen av atrial fibrillering och högt blodtryck var låg och snarlik mellan behandlingsgrupperna.

Tabell 4. Biverkningar i ELEVATE-TN.

	A + O (n = 178)		A (n = 179)		O + Cib (n = 169)	
Treatment exposure, median (range), months	46.6 (2.3–58.6)		45.7 (0.3–59.3)		5.6 (0.9–7.4)	
Common AEs (in ≥ 25% of patients [any grade] in any group), n (%)						
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Diarhea	73 (41.0)	9 (5.1)	72 (40.2)	1 (0.6)	36 (21.3)	3 (1.8)
Headache	71 (39.9)	2 (1.1)	68 (38.0)	2 (1.1)	20 (11.8)	0
Neutropenia	60 (33.7)	55 (30.9)	22 (12.3)	20 (11.2)	76 (45.0)	70 (41.4)
Fatigue	50 (28.1)	4 (2.2)	39 (21.8)	2 (1.1)	30 (17.8)	2 (1.2)
Arthralgia	47 (26.4)	2 (1.1)	35 (19.6)	2 (1.1)	8 (4.7)	2 (1.2)
Cough	46 (25.8)	1 (0.6)	40 (22.3)	1 (0.6)	15 (8.9)	0
URTI	44 (24.7)	4 (2.2)	46 (25.7)	0	16 (9.5)	1 (0.6)
Nausea	41 (23.0)	0	41 (22.9)	0	53 (31.4)	0
IRR	25 (14.0)	5 (2.8)	0	0	68 (40.2)	10 (5.9)
Selected events of clinical interest, n (%)						
Cardiac events ^a	37 (20.8)	14 (7.9) ^b	34 (19.0)	15 (8.4) ^c	13 (7.7)	3 (1.8)
Atrial fibrillation/flutter	7 (3.9)	1 (0.6)	11 (6.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0
Bleeding	84 (47.2)	5 (2.8)	75 (41.9)	5 (2.8)	20 (11.8)	0
Major bleeding ^d	7 (3.9)	5 (2.8)	7 (3.9)	5 (2.8)	2 (1.2)	0
Hypertension	14 (7.9)	6 (3.4)	13 (7.3)	5 (2.8)	7 (4.1)	6 (3.6)
Infections	134 (75.3)	42 (23.6)	132 (73.7)	29 (16.2)	75 (44.4)	14 (8.3)
SPMs	28 (15.7)	13 (7.3)	24 (13.4)	5 (2.8)	7 (4.1)	3 (1.8)
Excluding NMS	15 (8.4)	10 (5.6)	11 (6.1)	4 (2.2)	3 (1.8)	2 (1.2)

A: acalabrutinib, AE: adverse event, Cib: chlorambucil, IRR: infusion-related reaction, NMS: non-melanoma skin, O: obinutuzumab, SPMs: secondary primary malignancies, URTI: upper respiratory tract infection.

^aCardiac events that occurred in >1 patient (any grade, other than atrial fibrillation) in any group include angina pectoris, palpitations, atrioventricular block complete, myocardial ischemia, tachycardia, bradycardia, cardiac failure, left ventricular failure, myocardial infarction, pericardial effusion, acute myocardial infarction, and supraventricular tachycardia.

^bCardiac events (grade ≥3) that occurred in >1 patient (other than atrial fibrillation) include atrioventricular block complete (n = 3), angina pectoris (n = 2), myocardial ischemia (n = 2), and myocardial infarction (n = 2).

^cCardiac events (grade ≥3) that occurred in >1 patient (other than atrial fibrillation) include acute myocardial infarction (n = 3), cardiac failure (n = 2), and myocardial infarction (n = 2).

^dDefined as any serious or grade ≥3 hemorrhagic event, or any-grade hemorrhagic event in the central nervous system.

Biverkningar i ELEVATE-RR

En sammanfattning av säkerhetsresultaten från ELEVATE-RR redovisas i tabell 5 och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar visas i tabell 6.

Tabell 5. Sammanfattning av säkerhetsresultaten i ELEVATE-RR.

Event	Acalabrutinib (N=266)	Ibrutinib (N=263)
Duration of treatment exposure, median (range), months	38.3 (0.3–55.9)	35.5 (0.2–57.7)
Any grade TEAEs	260 (97.7)	256 (97.3)
Grade ≥ 3 TEAEs	183 (68.8)	197 (74.9)
TEAEs leading to treatment discontinuation	39 (14.7)	56 (21.3)
Serious TEAEs	143 (53.8)	154 (58.6)
Deaths due to Aesa	17 (6.4)	25 (9.5)

Värden redovisas som antal patienter (%) om inget annat anges.

^a Inkluderar dödsfall som skett inom 30 dagar från sista dosen.; dödsfall som skett efter påbörjad efterföljande behandling inkluderas inte i analysen, oavsett tiden efter sista dos.

Förkortningar: AE: biverkningar; TEAEs: behandlingsrelaterade biverkningar.

Tabell 6. Vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar i ELEVATE-RR.

Events, n (%)	Any grade		Grade ≥ 3	
	Acalabrutinib (n=266)	Ibrutinib (n=263)	Acalabrutinib (n=266)	Ibrutinib (n=263)
Diarrhea	92 (34.6%)	121 (46.0%)	3 (1.1%)	13 (4.9%)
Headache	92 (34.6%)	53 (20.2%)	4 (1.5%)	0
Cougha	77 (28.9%)	56 (21.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Upper respiratory tract infection	71 (26.7%)	65 (24.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
Neutropenia	56 (21.1%)	65 (24.7%)	52 (19.5%)	60 (22.8%)
Pyrexia	62 (23.3%)	50 (19.0%)	8 (3.0%)	2 (0.8%)
Arthralgiaa	42 (15.8%)	60 (22.8%)	0	2 (0.8%)
Hypertension	23 (8.6%)	60 (22.8%)	11 (4.1%)	23 (8.7%)
Anemia	58 (21.8%)	49 (18.6%)	31 (11.7%)	34 (12.9%)
Fatigueb	54 (20.3%)	44 (16.7%)	9 (3.4%)	0
Nausea	47 (17.7%)	49 (18.6%)	0	1 (0.4%)
Contusiona	31 (11.7%)	48 (18.3%)	0	1 (0.4%)
Pneumonia	47 (17.7%)	43 (16.3%)	28 (10.5%)	23 (8.7%)
Atrial fibrillationa	24 (9.0%)	41 (15.6%)	12 (4.5%)	9 (3.4%)
Thrombocytopenia	40 (15.0%)	35 (13.3%)	26 (9.8%)	18 (6.8%)

Fet text anger statistiskt högre incidens.

Bland de vanligaste biverkningarna ovan observerades biverkningar av grad 5 hos 5 (1,9%) patienter med akalabrutinib (pyrexia, n=1; lunginflammation, n=4) och 4 (1,5%) patienter med ibrutinib (övre luftvägsinfektion, n=1; lunginflammation, n=3).

Förkortningar: AE: biverkningar; URTI: övre luftvägsinfektion; n: antal.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén [7]

Övergripande säkerhetsprofil för akalabrutinib som redovisas i produktresumén baseras på data från 1040 patienter som behandlats med akalabrutinib som monoterapi. De vanligaste ($\geq 20\%$) rapporterade biverkningarna av alla grader var infektion (66,7%), huvudvärk (37,8%), diarré (36,7%), blåmärken (34,1%), muskuloskeletal smärta (33,1%), illamående (21,7%), trötthet (21,3%), hosta (21%) och utslag (20,3%). De vanligaste ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var infektion (17,6%), leukopeni (14,3%), neutropeni (14,2%) och anemi (7,8%).

Av de 223 patienter som fick kombinationsbehandling med akalabrutinib var de vanligaste ($\geq 20\%$) rapporterade biverkningarna av alla grader infektion (74%), muskuloskeletal smärta (44,8%), diarré (43,9%), huvudvärk (43%), leukopeni (31,8%), neutropeni (31,8%), hosta (30,5%), trötthet (30,5%), artralgi (26,9%), illamående (26,9%), yrsel (23,8%) och förstoppning (20,2%). De vanligaste ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var leukopeni (30%), neutropeni (30%), infektion (21,5%), trombocytopeni (9%) och anemi (5,8%).

2.4.2 Indirekt jämförelse

Enligt företaget saknas det idag studier i vilka effekten av akalabrutinib direkt jämförs med ibrutinib hos tidigare obehandlade KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Relativ effekt har därför utvärderats med en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Den indirekta jämförelsen baseras på resultat för akalabrutinib i monoterapi från ELEVATE-TN [12, 13] med databrytpunkt vid 47 månader och på resultat för ibrutinib från ALLIANCE med en uppföljningstid på 38 månader [18].

ELEVATE-TN studien beskrivs ovan (2.4.1).

ALLIANCE är en multicenter, öppen, randomiserad fas-III-studie som utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib i monoterapi (n=182), ibrutinib+rituximab (IR; n=182) och bendamus-

tin+rituximab (BR; n=183) hos tidigare behandlingsnaiva patienter, 65 år eller äldre (randomiserade 1:1:1). Till studien rekryterades 547 patienter (ITT) i behov av behandling. Bendamustin och rituximab gavs i upp till sex behandlingscykler. 19 och 62 procent av patienterna med ibrutinib hade 11q-deletion respektive omuterad *IGHV*, vilket är i proportion med andelen patienter med mostvarande genetiska förändring i ELEVATE-TN studien (18% med 11q-deletion och 63% med omuterad *IGHV*). Vid bekräftad sjukdomsprogression tilläts överkorsning från behandling med BR till behandling med ibrutinib i monoterapi. Primärt effektmått var prövarbedömd PFS enligt iwCLL-kriterierna. Sekundära effektmått inkluderar OS, ORR, CR, minimal residual sjukdom (MRD) efter 9 cykler och säkerhet. Vid brytpunkt för dattainsamling hade 30/183 (16%) patienter som erhållit BR som initialbehandling korsat över till behandling med ibrutinib. Patienter rekryterades till studien mellan december 2013 och maj 2016.

Resultaten från ALLIANCE visade en längre PFS för ibrutinib jämfört med BR. Dock syns ingen ytterligare tilläggseffekt av rituximab. Andel progressionsfria patienter efter 2 år för ibrutinib i monoterapi och ibrutinib+rituximab var 87 respektive 88 procent (HR=0,99; 95% KI 0,66, 1,48, p=0,96). För patienter som erhållit BR var 74 procent progressionsfria efter två år. Effekten av ibrutinib observeras även hos en subgrupp av patienter med omuterad *IGHV*. Ingen skillnad i OS observerades i studien. Estimerad OS efter 4 års uppföljning i studien varierade mellan 84 och 86 procent för de olika behandlingsalternativen [18].

I MAIC-analysen justeras individuella patientdata (IPD) från ELEVATE-TN studien för att matcha patientpopulationen i ALLIANCE. Efter matchning jämförs utfallen mellan de balanserade studiepopulationerna.

Följande baslinjekarakteristika matchades i MAIC-analysen:

- [-----]
- [-----]
- [-----]²⁷
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]

Baslinjekarakteristikan före och efter matchning för akalabrutinib i monoterapi jämfört med ibrutinib i monoterapi redovisas i tabell 7, nedan. Matchningen resulterade i en effektiv patientpopulation på [----] patienter (ESS²⁸=[----]) för akalabrutinib vilket utgör [----] procent av den totala patientpopulationen.

²⁷ [-----]
-----]

²⁸ ESS: effective sample size, effektiva patientstorleken

Tabell 7. Baslinjekarakteristika före och efter matchning.

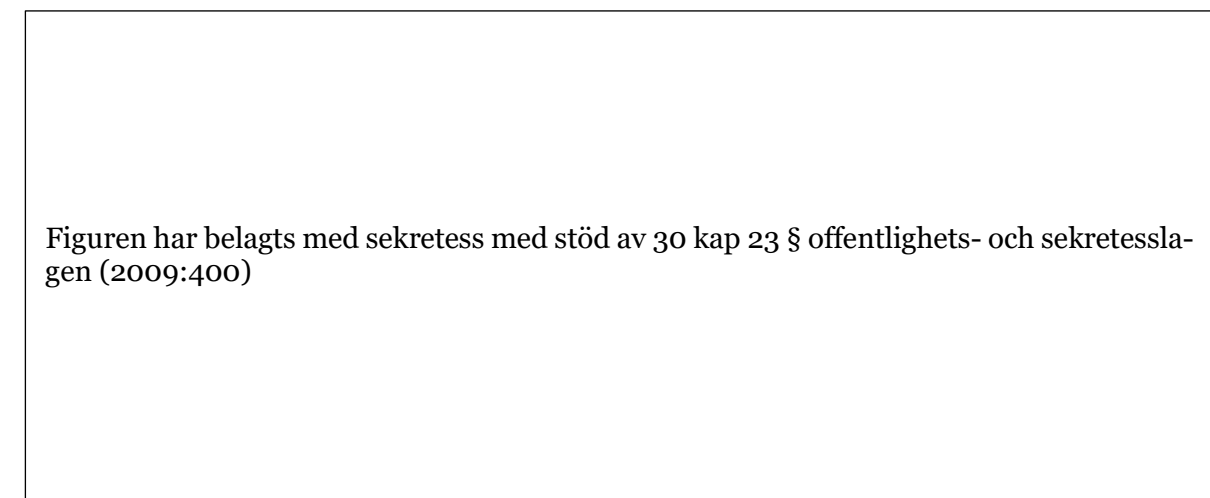
Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

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

Resultat -----

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----] (figur 5, tabell 8).

Figur 5. [-----]
[-----].



Resultat [-----]

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----] (figur 6, tabell 8).

Figur 6. [-----]
[-----].

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

Tabell 8. Sammanfattning av resultaten från MAIC-analysen.

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

[-----] resultaten från ELEVATE-RR studien vilka sammanfattas nedan i tabell 9.

Tabell 9. Sammanfattning av resultaten från ELEVATE-RR studien.

	HR_{PFS} (95% KI)	HR_{OS} (95% KI)
Totala patientpopulationen	1,00 (0,79-1,27)	0,82 (0,59-1,15)
11q-deletion	1,08 (0,80-1,47)	0,73 (0,46-1,15)
Omuterad <i>IGHV</i>	1,09 (0,85-1,40)	0,81 (0,56-1,16)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; HR_{PFS}: hasardkvot för progressionsfri överlevnad; HR_{OS}: hasardkvor för total överlevnad.

Enligt företaget visade varken MAIC-analysen eller resultaten från ELEVATE-RR studien någon statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan akalabrutinib och imbruvica. Baserat på detta hävdar företaget att akalabrutinib och ibrutinib har jämförbar effekt hos behandlingsnaiva KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion.

Resultat [-----]
[-----]

[-----] sammanfattas i tabell 10, nedan. [-----]
[-----]
[-----] (se tabell [-] och [-]).

Tabell 10. [-----]
[-----]

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

TLV:s diskussion

Företaget har analyserat effekten och säkerheten av akalabrutinib jämfört med ibrutinib med en indirekt jämförelse. Företaget uppger att akalabrutinib i monoterapi har minst jämförbar effekt med ibrutinib i monoterapi samt att akalabrutinib har bättre och mer tolererbar säkerhetsprofil än ibrutinib för obehandlade KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Företaget baserar sin argumentation på resultaten från MAIC-analysen med stöd av resultat från ELEVATE-RR-studien. Enligt företaget visar MAIC-analysen att det inte finns någon statistiskt signifikant skillnad avseende PFS och OS mellan akalabrutinib och ibrutinib hos tidigare obehandlade KLL-patienter, inklusive patienter med omuterad *IGHV* och 11q-deletion. Vidare menar företaget att MAIC-analysen visar att patienter med akalabrutinib har statistiskt signifikant lägre risk att drabbas av biverkningar av grad 3 eller högre avseende minskat neutrofilantal, minskad antal blodkroppar, förmaksflimmer och högt blodtryck jämfört med patienter med ibrutinib.

Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande studier. Företaget har till sin ansökan bifogat resultat från ELEVATE-RR för att styrka resultaten från MAIC-analysen, då ELEVATE-RR är en studie som direkt jämför akalabrutinib med ibrutinib. Enligt företaget visar ELEVATE-RR studien en "non-inferior" IRC-bedömd PFS för akalabrutinib i monoterapi jämfört med ibrutinib i monoterapi för högriskpatienter med relapsrande eller refraktär KLL, inklusive patienter med 11q-deletion och patienter med omuterad *IGHV*. Patientpopulationer som ingick i MAIC-analysen och ELEVATE-RR-studien skiljer sig åt. MAIC-analysen baseras på behandlingsnaiva KLL-patienter medan ELEVATE-RR studien baseras på tidigare behandlade högriskpatienter. Företaget menar dock att ELEVATE-RR-studien är relevant för aktuell subventionsansökan med motiveringen att den relativa effekten inte antas förändras med behandlingslinje. Då både MAIC-analysen och

ELEVATE-RR studien visar att ingen statistiskt signifikant skillnad finns mellan akalabrutinib och ibrutinib antar TLV att dessa två läkemedel har jämförbar effekt.

I MAIC-analysen matchades patienterna [-----] I ELEVATE-RR utfördes analyser, utöver på den totala patientpopulationen, även på subgrupperna omuterad *IGHV* och 11q-deletion. Resultaten i ELEVATE-RR för dessa två subgrupper, liksom för den totala patientpopulationen, visade ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan akalabrutinib och ibrutinib. Företaget menar att dessa resultat styrker antagandet av jämförbar effekt mellan akalabrutinib och ibrutinib hos behandlingsnaiva KLL-patienter av vilka många hade omuterad *IGHV* eller 11q-deletion.

I TLV:s utredning av Imbruvica (dnr 520/2022) redovisades hälsoekonomiskt resultat separat för två olika subgrupper av patienter; äldre och sköra patienter respektive yngre och friska patienter [10]. I aktuell ansökan baseras företags MAIC-analys på en jämförelse mellan behandlingsarmen akalabrutinib i monoterapi från ELEVATE-TN [12, 13] och behandlingsarmen ibrutinib i monoterapi från ALLIANCE [18]. I båda dessa studier inkluderades behandlingsnaiva patienter som är 65 år eller äldre vilket resulterade i att ungefär hälften av patienterna var 71 år eller äldre i de båda behandlingsarmarna efter matchning. Baserat på den tidigare utredningen av Imbruvica konstaterar TLV att företags MAIC-analys i aktuell subventionsansökan utgör endast en av patientpopulationerna som inkluderats i utvärderingen av Imbruvica, nämligen den äldre och sköra patientgruppen. EMA har i sin utvärdering av Calquence bedömt att det är rimligt att extrapolera effekten av akalabrutinib på patienter 65 år eller äldre till yngre och friskare patienter [11]. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan akalabrutinib och ibrutinib hos en äldre och skörare patientpopulation även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.

Avseende säkerheten hävdar företaget baserat på resultat från MAIC-analysen och ELEVATE-RR att akalabrutinib har bättre och mer tolererbar säkerhetsprofil än ibrutinib för obehandlade KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Enligt aktuellt nationellt vårdprogram för KLL [1] har andra generationens BTK-hämmare såsom akalabrutinib utvecklats där ett av målen har varit att de ska vara mer specifika och ge mindre biverkningar på hjärt-kärlsystem. I vårdprogrammet nämns att en signifikant lägre andel patienter med förmaksflimmer och/eller högt blodtryck sågs bland patienter som behandlats med akalabrutinib jämfört med patienter som behandlats med ibrutinib i ELEVATE-RR, vilket talar för användande av akalabrutinib speciellt till patienter med kända kardiovaskulära riskfaktorer [1]. TLV har i aktuell subventionsansökan inte ytterligare utvärderat säkerhetsprofilen för akalabrutinib jämfört med ibrutinib då denna jämförelse inte återspeglas i den hälsoekonomiska analysen.

TLV har i tidigare utvärdering av akalabrutinib jämfört med ibrutinib (dnr 2984/2020) bedömt att det inte finns någon tydlig evidens för att effekten av någon av behandlingarna är överlägsen den andra. TLV har i dagsläget och baserat på nuvarande underlag inget skäl till att frångå denna bedömning. TLV bedömer således att akalabrutinib och ibrutinib i nuläget har jämförbar effekt och att analyser av biverkningar talar för att akalabrutinib kan ha en fördelaktig säkerhet avseende bland annat förmaksflimmer och högt blodtryck jämfört med ibrutinib.

TLV:s bedömning: Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att akalabrutinib har en jämförbar effekt med ibrutinib vid behandling av behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan akalabrutinib och ibrutinib som redovisas i befintligt underlag även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.

3 Hälsoekonomi

3.1 Hälsoekonomisk analys

Enligt TLV:s bedömning utgör Imbruvica relevant jämförelsealternativ till Calquence för patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion, se avsnitt 2.3.2. Effekten av Calquence och Imbruvica bedöms av TLV som jämförbar vid den utvärderade indikationen, se avsnitt 2.4.2.

I samband med subventionsansökan för Imbruvica (dnr 520/2022) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Imbruvica. Sidoöverenskommelsen som tecknades omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmåner och innebär att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. TLV kan därför inte genomföra en direkt jämförelse där behandlingarkostnaderna av Calquence jämförs med den faktiska behandlingarkostnaden för Imbruvica.

I stället gör TLV en så kallad ICER mot ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ kan kostnader och effekter från de hälsoekonomiska analyserna av Imbruvica respektive Calquence jämföras med varandra. På så sätt kan TLV tillämpa resultaten från den hälsoekonomiska analysen för Imbruvica avseende patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion (dnr 520/2022) för att göra en bedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Imbruvica.

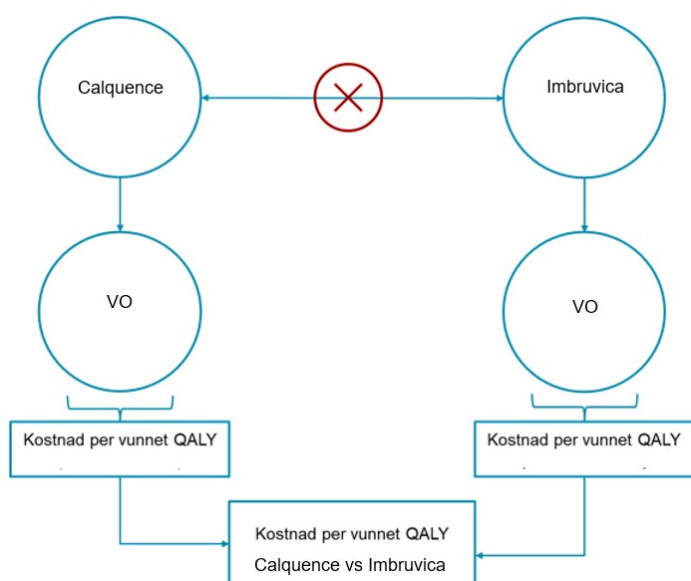
TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt i utredningen av Cibinqo (dnr 1603/2022), Ajoyv (dnr 1362/2019), Verzenios (dnr 503/2019) samt Braftovi och Mektovi (dnr 2740/2018; 2739/2018).

3.1.1 TLV:s ICER mot ICER jämförelse: Kostnad per QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en ICER mot ICER jämförelse mellan Calquence och Imbruvica förutsätter att jämförelsealternativet är detsamma i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Eftersom effekten av Calquence och Imbruvica bedöms vara jämförbar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) huvudsakligen bero på skillnader i läkemedelskostnader.

I utredningen av Imbruvica för indikationen tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion (dnr 520/2022) bedömdes relevant jämförelsealternativ vara Venclyxto i kombination med Gazyvaro (VO). Företagets analys utgjordes därför av en kostnadsnyttoanalys mellan Imbruvica och VO. Även i denna utredning av Calquence har VO använts som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen. TLV:s tillvägagångssätt illustreras i figur 7 nedan.

Figur 7. TLV:s ICER mot ICER jämförelse mellan Calquence och Imbruvica genom det gemensamma jämförelsealternativet



Även Venclxyto omfattas av en sidoöverenskommelse, vilket innebär att kostnaden för användning av läkemedlet minskar (dnr 2750/2017). Då Venclxyto ges som efterföljande behandling till patienter som erhållit Imbruvica eller Calquence har detta dock en begränsad påverkan på kostnaden per QALY i respektive hälsoekonomisk analys. Detta illustreras med känslighetsanalyser i beslutsunderlaget för Imbruvica (dnr 520/2022).

I TLV:s utredning av Imbruvica redovisades resultatet separat för de två subgrupperna äldre och sköra patienter respektive yngre och friska patienter. Den pivotala studien ELEVATE-TN inkluderar inga yngre patienter utan samsjuklighet, men EMA har bedömt att dessa data även kan användas för att extrapolera överlevnad hos den yngre och friska populationen (se avsnitt 2.4.2). Då ICER i TLV:s utredning av Imbruvica var högre för äldre och sköra patienter än för yngre och friska gör TLV endast en ICER mot ICER jämförelse för äldre och sköra patienter.

3.1.2 TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en semi-Markovmodell. De viktigaste effektmåtten i modellen är tid till progression (TTP), tid till död innan progression (TTDeath) och progredierad överlevnad (PPS).

TTP i Calquence-armen extrapoleras med studiedata från ELEVATE-TN. TTP i VO-armen har skattats i relation till TTP i Calquence-armen med hjälp av en konstant hasardkvot som företaget utvunnit genom en indirekt jämförelse mellan studierna ELEVATE-TN och CLL14 [20]. TTDeath skattas med extrapolerade studiedata från ELEVATE-TN och antas vara densamma i båda behandlingsarmarna. För att skatta PPS har företaget extrapolerat poolade studiedata från ELEVATE-TN och studien ASCEND [14]. Företaget antar att behandling med Calquence leder till en behandlingsvinst på 0,69 QALYs över ett livstidsperspektiv, jämfört med VO.

I TLV:s grundscenario justeras ett antal antaganden för att behandlingsvinsten jämfört med VO ska vara jämförbar med behandlingsvinsten i TLV:s utredning av Imbruvica (dnr 520/2022). Syftet med TLV:s justeringar är att jämförelsen huvudsakligen ska bygga på skillnader i behandlingarkostnader mellan Calquence och Imbruvica.

I utredningen av Imbruvica uppskattades en behandlingsvinst på 0,63 QALYs när Imbruvica jämfördes med VO. Efter TLV:s justering i modellen är behandlingsvinsten för Calquence jämfört med VO 0,62 QALYs. TLV anser att denna behandlingsvinst är jämförbar med den som fastställdes i TLV:s grundscenario i utvärderingen av Imbruvica.

4 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Calquence. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Calquence inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2023. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Calquence inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Calquence är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

4.1 TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Calquence och Imbruvica

Då ICER i TLV:s utredning av Imbruvica var högre för äldre och sköra patienter än för yngre och friska gör TLV endast en ICER mot ICER jämförelse för äldre och sköra patienter (se avsnitt 3.1.1).

I TLV:s utredning av Imbruvica (dnr 520/2022) uppskattades kostnaden per QALY till cirka 945 000 kronor för äldre eller sköra patienter. Denna bedömning tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Imbruvica. TLV jämför kostnaden per QALY för Imbruvica med motsvarande kostnad per QALY för Calquence.

4.1.1 Resultat i TLV:s jämförelse

I tabell 11 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Calquence.

Tabell 11. Resultat i TLV:s analys av Calquence jämfört med VO

	Calquence	VO	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader (första behandlingslinjen)	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	[--] kr	[--] kr	[--] kr
QALYs (diskonterade)	6,90	6,28	0,62
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			[--] kr
Kostnad per vunnet QALY inklusive sidoöverenskommelse			902 671 kr

I tabell 12 nedan presenteras de hälsoekonomiska resultaten jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet VO med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Calquence och Imbruvica. Resultaten visar att kostnaden per QALY för Calquence är lägre än för Imbruvica med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna.

Tabell 12. ICER mot ICER jämförelse med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Calquence och Imbruvica

	Calquence mot VO (med sidoöverenskommelse)	Imbruvica mot VO (med sidoöverenskommelse)
Inkrementella kostnader	557 085 kr	595 812 kr
Inkrementella QALYs	0,62	0,63
Kostnad per vunnet QALY	902 671 kr	945 670 kr

4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [--] patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion behandlas med Calquence år 2026. Detta skulle enligt företaget innebära en estimerad försäljning på cirka [--] kronor.

I tabell 13 nedan presenteras företagens försäljningsprognos.

Tabell 13. Företagets estimerade försäljning för Calquence

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

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutsriterium 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 bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancer som har sitt ursprung i en klonal expansion av mogna B-lymfocyter i blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller annan lymfoid vävnad.

Aktuell utvärdering avseer en del av indikationen för Calquence, Calquence i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Svårighetsgraden för KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller kromosomal avvikelse 11q-deletion bedöms på gruppnivå som mycket hög. TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Calquence utgörs av Imbruvica.

Aktiv substans i Calquence är akalabrutinib, en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). Behandling med akalabrutinib orsakar blockering av BTK och nedströms cellsignaleringsvägar vilket påverkar tumörcellernas proliferation och leder till att antalet cancerceller minskar, vilket i sin tur kan bromsa upp försämringen av sjukdomen.

Effekt och säkerhet av akalabrutinib har utvärderats i studierna ELEVATE-TN och ELEVATE-RR. Båda studierna är öppna, multicenter, randomiserade fas III-studier och inkluderade KLL-patienter med omuterad *IGHV* eller 11q-deletion. I ELEVATE-TN jämfördes akalabrutinib som monoterapi samt i kombination med obinutuzumab med klorambucil plus obinutuzumab hos tidigare obehandlade KLL-patienter. I non-inferiority studien, ELEVATE-RR, jämfördes akalabrutinib med ibrutinib hos tidigare behandlade KLL-patienter

Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Calquence och Imbruvica avseende behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV* har företaget redovisat en matchad justerad indirekt jämförelse, MAIC. Företaget hävdar att akalabrutinib har jämförbar effekt med ibrutinib och bättre säkerhetsprofil avseende bland annat hjärtflimmer och högt blodtryck jämfört med ibrutinib. Företaget styrker resultaten från MAIC med resultaten från ELEVATE-RR.

Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att akalabrutinib har en jämförbar effekt med ibrutinib vid behandling av behandlingsnaiva KLL-patienter med 11q-deletion eller omuterad *IGHV*. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan akalabrutinib och ibrutinib hos en äldre och skörare patientpopulation även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.

För Imbruvica finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som omfattas av sekretess. TLV genomför därför en så kallad ICER mot ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda det gemensamma jämförelsealternativet Venclxyto i kombination med Gazyvaro (VO) kan kostnader och effekter från de hälsoekonomiska analyserna för Calquence respektive Imbruvica jämföras med varandra.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Calquence minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Resultaten i TLV:s analys med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Calquence visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 900 000 kronor jämfört med VO. Denna kostnad per QALY är lägre än motsvarande kostnad per vunnet QALY för Imbruvica jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet VO.

Baserat på TLV:s resultat bedömer TLV att kostnaden för Calquence med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Imbruvica.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med tillägg av följande begränsning och villkor till den befintliga subventionsbegränsningen. Subventioneras i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

- [1] Regionala Cancer Centrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), 2022-01-25, v:6,0," 2022-01-25 2022.
- [2] M. Mattsson. "Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)." internmedicin.se. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/>
- [3] M. Mattsson, "Rapport från medlemstidningen Oss hematologer emellan, Svenska KLL-registret. Stora förändringar i behandlingsmönster kan följas över tid. ," 2021. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/contentassets/od10a8a2457749d5a0920ac6fa8553ea/kll-rapport.pdf>
- [4] M. Mattsson, F. Sandin, E. Kimby, M. Hoglund, and I. Glimelius, "Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study," *Am J Hematol*, vol. 95, no. 2, pp. E36-E38, Feb 2020, doi: 10.1002/ajh.25681.
- [5] Regionala Cancer Centrum i samverkan (RCC), "Nationellt kvalitetsregister för KLL. Sammanfattning av den interaktiva årsrapporten för 2021, 2022. Accessed: 2023-02-02. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/contentassets/65c4959755f544eea3745ce14c981e36/samm-anfattning-av-interaktiv-arsrapport-kll-registret-for-2021..pdf>
- [6] International CLL-IPI working group, "An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data," *Lancet Oncol*, vol. 17, no. 6, pp. 779-790, Jun 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
- [7] Fass.se. "Calquene Produktresumé." (accessed 2023-02-03, 2023). Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20191015000025&docType=6&scrollPosition=246>
- [8] M. Hallek *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, no. 12, pp. 5446-56, Jun 15 2008, doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- [9] B. Eichhorst *et al.*, "Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 32, no. 1, pp. 23-33, Jan 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
- [10] TLV, "Underlag för beslut om subvention - Imbruvica,"., 2022. [Online]. Available: https://www.tlv.se/download/18.8ecec21838395db7359a49/1664803100876/bes220922_imbruvica_520-2022_underlag.pdf.
- [11] EMA, "Calquence - CHMP Assessment report EMA/CHMP/458179/2020," 2020. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [12] J. P. Sharman *et al.*, "Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 395, no. 10232, pp. 1278-1291, Apr 18 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
- [13] J. P. Sharman *et al.*, "Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia," *Leukemia*, vol. 36, no. 4, pp. 1171-1175, Apr 2022, doi: 10.1038/s41375-021-01485-x.
- [14] P. Ghia *et al.*, "ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia," *J Clin Oncol*, vol. 38, no. 25, pp. 2849-2861, Sep 1 2020, doi: 10.1200/JCO.19.03355.

- [15] J. C. Byrd *et al.*, "Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial," *J Clin Oncol*, vol. 39, no. 31, pp. 3441-3452, Nov 1 2021, doi: 10.1200/JCO.21.01210.
- [16] J. P. Sharman *et al.*, "Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 16_suppl, pp. 7539-7539, 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539.
- [17] EMA, "Imbriuvica - CHMP Assessment report EMA/CHMP/645137/2014," 2014. Accessed: 2023-02-16. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [18] J. A. Woyach *et al.*, "Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL," *N Engl J Med*, vol. 379, no. 26, pp. 2517-2528, Dec 27 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1812836.
- [19] H. Hagberg. "Tumörmarkörer, blod." *internmedicin.se*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/tumormarkorer-blod/> (accessed 2023-02-17, 2023).
- [20] O. Al-Sawaf *et al.*, "Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 21, no. 9, pp. 1188-1200, Sep 2020, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30443-5.

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 – Subgruppsanalyser av PFS i ELEVATE-RR

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

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