TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Calquence (akalabrutinib)

Utvärderad indikation

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

Calquence som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Dnr 2984/2020

Översikt

Produkten	
Varumärke	Calquence
Aktiv substans	akalabrutinib
ATC-kod	L01EL02
Beredningsform	Hård kapsel
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-05-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Imbruvica
Antal patienter i Sverige	[---]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[------]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Calquence	100 mg	60 st.	51557,85	52604,1

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Lina Book och Isak Nilsson (hälsoekonomer) och Lena Telerud Vaerlien (jurist).

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

Kliniska experter: 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: 2984/2020

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:
- som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation

- 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.

Utvärderad indikation: Calquence är indicerat som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och som monoterapi för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

- Företaget har endast inkommit med underlag för en begränsad patientpopulation utifrån hela den godkända indikationen. Företaget argumenterar för begränsad subvention för Calquence som monoterapi vid första linjens behandling för KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för patienter som tidigare fått minst en behandling. Kronisk lymfatisk leukemi är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiska systemet.
- Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinas som är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor och cytokinreceptorns signalvägar.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.
- TLV bedömer att både Imbruvica och Venclyxto utgör behandlingsalternativ till Capquence för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för patienter med relapserad/refraktär KLL. Venclyxto utgör ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än Imbruvica för båda patientgrupper. Dock rekommenderas för dessa patientgrupper Imbruvica i första hand (före Venclyxto) i det nyligen uppdaterade vårdprogrammet för KLL. Även TLV:s kliniska expert anger att Imbruvica är förstahandsvalet för behandling av de aktuella patientgrupperna. Imbruvica har därutöver samma verkningsmekanism som Calquence. TLV bedömer därför att Imbruvica för närvarande får anses vara det relevanta jämförelsealternativet till Calquence.
- Effekt och säkerhet av akalabrutinib har utvärderats i två öppna, multicenter, randomiserade, pivotala fas III-kliniska studier. ELEVATE-TN-studien utvärderar effekt och säkerhet av akalabrutinib som monoterapi samt i kombination med obinutuzumab jämfört med klorambucil plus obinutuzumab hos tidigare obehandlade KLL-patienter. ASCEND-studien utvärderar effekt och säkerhet av akalabrutinib som monoterapi jämfört med prövarens val av antingen idelalisib plus retuximab eller bendamustine plus rituximab hos patienter med relapserad (återfallen)/refraktär KLL.
- Interimanalyser finns publicerade från respektive studie och underlaget i aktuell subventionsansökan baseras på dessa data. Studierna uppfyllde sina primära effektmått avseende progressionsfri överlevnad (PFS). TLV bedömer att det finns osäkerheter avseende den långsiktiga effekten av akalabrutinib då data för totalöverlevnad är omogna.

- Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Calquence och Imbruvica har företget kommit in med indirekta jämförelser i form av nätverksmetanalyser (NMA) och matchade justerade indirekta jämförelser (MAIC). Företaget argumenterar för att Calquence har jämförbar effekt som Imbruvica och bättre säkerhetsprofil än Imbruvica. TLV:s bedömning är att företagets indirekta jämförelser av effekt och säkerhet mellan Calquence och Imbruvica är förknippade med en mycket hög osäkerhet. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra, varken gällande effekt eller säkerhet, varför de i nuläget bedöms vara jämförbara.
- Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys. Behandlingskostnaderna för Calquence jämförs med behandlingskostnaderna för Imbruvica. Företagets resultat visar att på årsbasis är läkemedelskostnader för Calquence cirka 630 000 kronor till ansökt AUP, vilket motsvarar läkemedelskostnaden för Imbruvica till fastställt AUP. I företagets analys används en fördelaktig biverkningsprofil för Calquence vilket leder till en lägre behandlingskostnad jämfört med Imbruvica om cirka [------] kronor under första året. I TLV:s grundscenario jämförs endast läkemedelskostnader mellan Calquence och Imbruvica. Resultatet visar att läkemedelskostnaderna är jämförbara.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Calquence ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionen föreslås begränsas till Calquence som monoterapi för KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis föreslås företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag 7
1.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 7
1.2 Läkemedlet 7
1.3 Behandling och svårighetsgrad 8
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 11
2 Hälsoekonomi 34
2.1 Kostnader och resursutnyttjande 34
3 Resultat 35
3.1 Företagets grundscenario 35
3.2 Företagets scenarioanalys 35
3.3 TLV:s grundscenario 36
3.4 Budgetpåverkan 36
4 Subvention och prisnivåer i andra länder 37
4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 37
4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 37
5 Regler och praxis 38
5.1 Den etiska plattformen 38
5.2 Författningstext m.m. 38
5.3 Praxis 38
6 Sammanvägning 41
7 Referenser 43
Bilagor 45
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 45

1 Medicinskt underlag

1.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Merparten av texten nedan har hämtats i sin helhet från Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 2020 [1] om inte annat anges.

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 och sjukdomen är vanligare hos män. KLL uppdagas ofta i samband med insjuknande i, eller kontroll av annan sjukdom.

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 [2]. 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).

Överlevnad i KLL är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Den relativa 5-årsöverlevnaden för alla patienter med KLL yngre än 65 år är 92 procent medan den för gruppen 65 år och äldre år är 77 procent. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa 5- årsöverlevnaden för de yngre än 65 år 80 procent och för de 65 år och äldre endast 52 procent, räknat från tidpunkt för behandlingsstart enligt data från det Svenska KLL-registret [2].

Målet med behandling vid KLL är att uppnå effektiv och hållbar sjukdomskontroll med bibehållen livskvalitet. När sjukdomen blir behandlingskrävande sker riktad genetisk undersökning av leukemicellerna, vilken kan ge prognostisk information och påverka behandlingsval.

Det mest relevanta prognostiska informationen som framställer patienten som högrisk är förekomsten av kromosomavvikelsen 17p-deletion och/eller TP53[1] mutation. 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 (*IGHV*[2]) 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.

1.2 Läkemedlet

Calquence innehåller den aktiva substansen akalabrutinib. Calquence erhöll centralt godkännande från den europeiska kommissionen i november 2020.

1.2.1 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.

[1] TP53 = tumör protein p53
[2] gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene)

1.2.2 Verkningsmekanism

Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK). BTK är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar. Hos B-celler resulterar BTK-signalering i överlevnad och proliferation av B-cellerna, och krävs för celladhesion, transport och kemotaxis.

Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del (”active site”) vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet [3].

1.2.3 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 [3].

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Riktlinjer för behandling av KLL i första linjen samt vid återfall anges i det Nationella vårdprogrammets rekommendationer för Kronisk lymfatisk leukemi. Merparten av innehållet i detta avsnitt har hämtats från vårdprogrammet om inte annat anges [1].

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.

Baserat på vårdprogramgruppens praktiska erfarenheter rekommenderas i vårdprogrammet att i vissa fall reducera cytostatikadoserna och/eller dela upp eller utesluta antikroppsdelen vid den första kuren, alternativt de första kurerna. Syftet är att minska risken för allvarliga biverkningar såsom kraftiga cytokinreaktioner, tumörlyssyndrom och uttalad benmärgssvikt. Risken för tumörlys är framför allt relaterad till tumörbörda och vårdprogramgruppen rekommenderar att patienten riskbedöms [1].

KLL patienter utan 17p-deletion/TP53-mutation

För patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation rekommenderas behandling med olika former av kemoimmunterapi [1]:

- Till för övrigt friska patienter med muterad *IGHV* upp till 65–70 års ålder rekommenderas behandling med Fludara (fludarabinfosfat) + Sendoxan (cyklofosfamid) + rituximab (FCR) (+++).
- Till patienter med muterad *IGHV* yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas behandling med bendamustin + rituximab (BR) (++) eller klorambucil i kombination med CD20-antikropp (+++).
- Till för övrigt friska patienter med omuterad IGHV upp till 65-70 års ålder rekommenderas behadling med FCR (+++) eller Venclyxto (venetoklax) + Gazyvaro (obinutuzumab) (VO) i 12 månader (+).

- Till patienter med omuterad IGHV yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas VO i 12 månader (+++) eller BR (++).

KLL patienter med 17p-deletion/TP53-mutation

För alla patienter med KLL med 17-p deletion/*TP53*-mutation utom för de patienter där endast symptomlindrande behandling är aktuell rekommenderas behandling med Imbruvica (ibrutinib). Om Imbruvica anses olämplig rekommenderas Venclyxto (venetoklax) alternativt Zydelig (idelalisibib) i kombination med rituximab. I första hand rekommenderas tillsvidare behandling med venetoklax, men vid toxicitet/patientens önskemål kan man ge 12 - 24 månaders behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro [1].

Imbruvica, Venclyxto i monoterapi (Venclyxto i kombinationer ges i visst antal månader) respektive Zydelig ges i tablettform som kontinuerlig behandling fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Imbruvica och Zydelig är B-cellsreceptorhämmare. Imbruvica hämmar Brutons tyrosinkinas 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. Gazyvaro är en humaniserad monoklonal antikropp mot CD20 som ger upphov till celldöd. .

Relapsbehandling

När KLL-patienten sviktar på behandling, återfaller (< 6 mån, refraktär) alternativt blir behandlingskrävande > 6 månader efter senaste behandling (relaps) finns flera faktorer att beakta vid val av terapi. Grundutredning och behandlingsindikationer i övrigt är desamma som inför första linjens behandling. Vid behandlingskrävande sjukdomsprogress efter första linjens behandling rekommenderas att i första hand behandla inom klinisk studie. Om ej tidigare behandlad med Imbruvica, rekommenderas behandling med Imbruvica. Vid intolerans mot Imbruvica, ska byte i första hand till Venclyxto övervägas. Vid svikt på Imbruvica, rekommenderas att prov skickas för BTK mutationsanalys, och att ett sömnlöst byte (dvs utan glapp) till Venclyxto övervägs. Vid mycket långt primärt svar på tidsbegränsad venetoklax-behandling kan venetoklax plus CD20-antikropp upprepas. Vid svikt, resistens eller intolerans mot venetoklax har byte till ibrutinib visat sig vara effektivt.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger Imbruvica som jämförelsealternativ till Calquence för tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att Imbruvica och Calquene har samma verkningsmekanism (L01XE; proteinkinashämmare), samma godkända indikationer och är avsedda för samma patientpopulationer.

TLV:s diskussion

Vid beräkningen av kostnader och hälsoeffekter för användning av ett läkemedel brukar TLV jämföra det 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 erfarenhet. Ibland kan det vara motiverat att använda mer än ett jämförelsealternativ[3].

TLV har tidigare bedömt att Venclyxto i kombination med obinutuzumab (Gazyvaro) är kostnadseffektivt för vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL jämfört med Imbruvica (drn 863/2020). Vidare har TLV tidigare bedömt att Venclyxto i kombination med rituximab är

[3] Se TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2017:1), p. 3.

kostnadseffektivt jämfört med Imbruvica för vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling jämfört med Imbruvica (drn 2649/2018).

För den begränsade patientgrupp som företaget ansöker om subvention för i första linjen, dvs behandling med Calquence som monoterapi av patienter med 17p-deletion/TP53mut, rekommenderas i vårdprogrammet (som uppdaterades november 2020 efter senaste beslutet för Venclyxto dnr 863/2020) i första hand behandling med Imbruvica och i andra hand med Venclyxto. Gällande den andra aktuella patientgruppen som företaget ansökt om subvention för, dvs behandling med Calquence som monoterapi för patienter som erhållit minst en tidigare behandling rekommenderas också i första hand Imbruvica, och i andra hand Venclyxto. TLV:s bedömning som baseras på vårdprogrammet och expertutlåtanden är att Imbruvica är förstahandsvalet och att Venclyxto är andrahandsvalet för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, samt att Imbruvica, förutsatt att patienterna inte fått det i första linjen, är förstahandsval för patienter med minst en tidigare behandling. TLV:s kliniska expert anser att Imbruvica är förstahandsvalet för att Imbruvica har funnits tillgängligt under en längre tid (jmf venclyxto) varför de flesta kliniker är vana vid preparatet samt för att Imbruvica kan ges som monoterapi och kräver inte initial dosupptritrering (som fallet är med Venclyxto).

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att både Imbruvica och Venclyxto utgör behandlingsalternativ till Calquence för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för patienter med relapserad/refraktär KLL. Venclyxto utgör ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än Imbruvica för båda patientgrupper. Dock rekommenderas för dessa patientgrupper Imbruvica i första hand (före Venclyxto) i det nyligen uppdaterade vårdprogrammet för KLL. Även TLV:s kliniska expert anger att Imbruvica i dagsläget är förstahandsvalet för behandling av de aktuella patientgrupperna. TLV bedömer därför att Imbruvica för närvarande får anses vara det relevanta jämförelsealternativet till Calquence..

1.3.3 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 WHO[4] gradering (WHO performance status[5]) vid diagnos [2]. 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 [2].

Den relativa femårsöverlevnaden för samtliga patienter med KLL som är yngre än 65 år är 92 procent. För samtliga patienter med KLL som är 65 år och äldre är den relativa femårsöverlevnaden 77 procent. 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 [1]. Medianåldern vid start av första behandling är 71 år [2].

Förekomst av 17p-deletion är associerat med kort medianöverlevnad. Med tidigare tillgängliga behandlingar var medianöverlevnaden för dessa patienter 2,5–4 år [1]. Bättre behandlingssvar ses efter tillkomst av B-cellsreceptorhämmare [1] [7, 8]. Förekomst av TP53-mutation (utan samtidig 17p-deletion) har samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som 17p-deletion [9].

[4] WHO: World Health Organization
[5] 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.

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.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av akalabrutinib har studerats i fas III-studierna, ELEVATE-TN för patienter med tidigare obehandlad KLL och ASCEND för KLL-patienter med minst en tidigare behandling, se tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ELEVATE-TN T (ACE-CL-007; NCT02475681)	Randomiserad, multicenter, öppen, trearmad, fas III	Följande behandlingar jämförs: • Akalabrutinib monoterapi • Akalabrutinib + Obinutuzumab • Klorambucil+ Obinutuzumab	Totalt 535 patienter med tidigare obehandlad KLL.	PFS: Akalabrutinib + Obinutuzumab vs Klorambucil + Obinutuzumab: HR = 0,10; p<0,0001 Akalabrutinib vs Klorambucil + Obinutuzumab: HR = 0,20; p<0,0001 OS: Akalabrutinib + Obinutuzumab vs Klorambucil + Obinutuzumab: HR = 0,47; p<0,058 Akalabrutinib vs Klorambucil + Obinutuzumab: HR = 0,60; p=0,156
ASCEND (ACE-CL-309;NCT02970318)	Randomiserad, multicenter, öppen, tvåarmad, fas III	Akalabrutinib monoterapi vs prövarens val av antingen idelalisib + rituximab eller bendamustine + rituximab	Totalt 310 patienter som har fått minst en tidigare behandling	PFS: Akalabrutinib vs prövarens val: HR = 0,31, p<0,0001 OS: Akalabrutinib vs prövarens val: HR = 0,84

Förkortningar: PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad; HR = hazardkvot.

ELEVATE-TN-studien på patienter med tidigare obehandlad KLL

Metod [3]

Säkerhet och effekt av akalabrutinib på tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ELEVATE-TN) på 535 patienter [10]. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att få akalabrutinib plus obinutuzumab, akalabrutinib som monoterapi eller obinutuzumab plus klorambucil.

Patienter som var 65 år eller äldre, eller mellan 18 och 65 år med samsjuklighet inkluderades i ELEVATE-TN. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som krävde behandling med antikoagulantia med warfarin eller ekvivalenta vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserades till en av tre armar i förhållandet 1:1:1 och fick:

- 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 behandlingscykler. 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 behandlingscykler. 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.

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG[6] (0 eller 1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Vid bekräftad sjukdomsprogression tilläts överkorsning (cross-over) frånbehandling med obinutuzumab plus klorambucil till behandling med akalabrutinib.

Studiens effektmått

Den primära frågeställningen i ELEVATE-TN-studien var att demonstrera överlägsen 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 granskningskommittee (Independent Review Committee, IRC) enligt International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-kriterier [4] med förtydligande om behandlingsreleterad lymfocytos[7] inkorporerat[8]. Det viktigaste sekundära effektmåttet var PFS med akalabrutinib i monoterapi jämfört med klorambucil plus obinutuzumab utvärderat av en oberoende granskningskommittee. Övriga sekundära effektmått utvärderade av en oberoende granskningskommitte var objektiv responsfrekvens (ORR), total överlevnad (OS) och tid till nästa behandling (TTNT). Säkerhetsresultat inkluderade frekvens och grad av biverkningar. Övriga utfallsmått var patientrapporterade utfall (FACIT[9]-fatigue, EORTC QLQ-C30[10] och EQ-5D[11]). Effektanalyser genomfördes på intend-to-treat (ITT) polulationen. Säkerhetsanalyser genomfördes på ”säkerhetspopulationen” vilken inkluderade alla patienter som hade fått någon behandlingsdos.

Resultat

Företaget fokuserar på resultat som berör akalabrutinib som monoterapi för patienter med 17p-deletion/TP53-mutation eftersom företaget begränsat sin subventionsansökan till denna patientpopulation.

---

[6] ECOG The Eastern Cooperative Oncology Group) preformance 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).
[7] Lymfocytos = antalet lymfocyter (vita blodceller) är högre än normalt
[8] ”Förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos inkorporerat” = vissa kinashämmare kan i sig leda till lymfocytos och är däremed inte ett tecken på mislyckad behandling eller sjukdomsprogrogression, detta behöver fördefinieras i protokoll för kliniska studier.
[9] FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; enkät som bedömer trötthet
[10] EORTCQLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire. Frågeformulär som bla mäter patienternas fysiska, sociala, emotionella och kognitiva function, smärta, sömnstörningar och livskvalitet.
[11] EQ-5D: 5-dimension EuroQol frågeformulär. Ett validerat generellt preferensbaserat mätinstrument för att utvärdera livskvalitet i fem dimensioner

Studiepopulationen

Median tid från initial KLL diagnos till randomisering var 27,6 månader. Patientkarakteristika vid baslinje hos patienter med tidigare obehandlad KLL var generellt snarlik mellan de tre behandlingsarmarna (tabell 2). Vid baslinjen var majoriteten av patienterna (84 procent) 65 år eller äldre, 94 procent hade ECOG skattning på 0 eller 1, 32 procent hade lymfnoder som var 5 cm eller större, 9 procent hade 17p-deletion, 11 procent hade TP53-mutation, 18 procent hade 11p-deletion och 63 procent hade en omuterad *IGVH*. 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 (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) poäng på 8. Efter bekräftad sjukdomsprogression hade 45 patienter (25,4 procent) som randomiserats till obinutuzumab plus klorambucil korsat över till akalabrutinib som monoterapi.

Tabell 2. Patientkarakteristika vid baslinje för patienter med tidigare obehandlad KLL [3]

Karakteristika	akalabrutinib plus obinutuzumab N=179	Akalabrutinib monoterapi N=179	obinutuzumab plus klorambucil N=177
Ålder, år; median (intervall)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Ålder, år; medel (SD)	70,2 (8,02)	69,8 (7,57)	70,8 (7,56)
Män; %	62	62	59,9
Kaukasier; %	91,6	95	93,2
ECOG funktionsstatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediantid från diagnos (månader)	30,5	24,4	30,7
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetik/FISH-kategori; %			
17p-deletion	9,5	8,9	9
11q-deletion	17,3	17,3	18,6
TP53-mutation	11,7	10,6	11,9
Omuterad IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Förkortning: ECOG = The Eastern Cooperative Oncology Group) preformance status; *IGHV* = tunga immunglobulingenen, TP53 = tumör protein 53. Rai-stadium = graderingssystem för att klassificiera patienterna i tre olika riskgrupper.

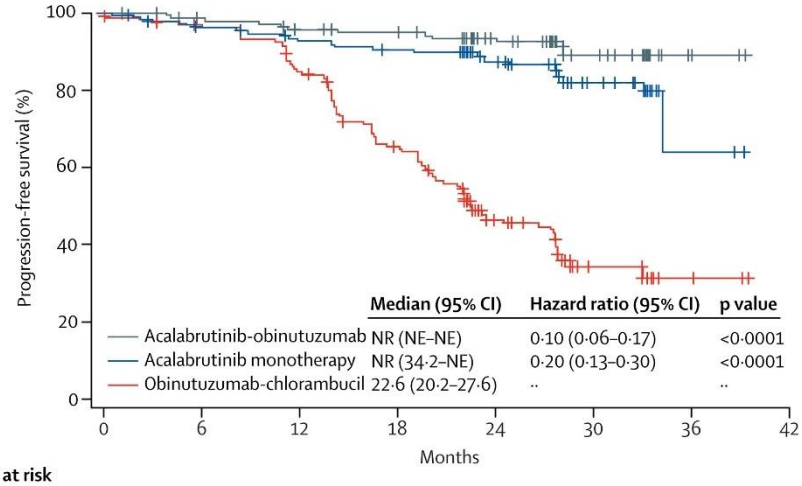
Uppföljningstid och behandlingsduration

Interimanalysens databrytpunkt var februari 2019. Median behandlinginsduratinon var 27,7 månader för patienter med akalabrutinib som monoterapi (spann: 0,3–40,2 månader). Median behandlingsduration för patienter som fick klorambucil plus obinutuzumab varierade (klorambucil 5,5 månader med spann på 0,5–7,2 månader; obinutuzumab: 5,5–5,6 månader) eftersom dessa behadlingar är i fasta cykler. Patienter som gick över från behandling med klorambucil plus obinutuzumab till akalabrutinib monoterapi hade en median behandlingsduration på 11 månader (spann: 2,0–23,5 månader).

Progressionsfri överlevnad

Vid interrimanalysens databrytpunkt februari 2019 var HR för PFS för akalabrutinib plus obinutuzumab jämfört med klorambucil plus obinutuzumab 0,10 (95% KI 0,06–0,17; p<0,0001).

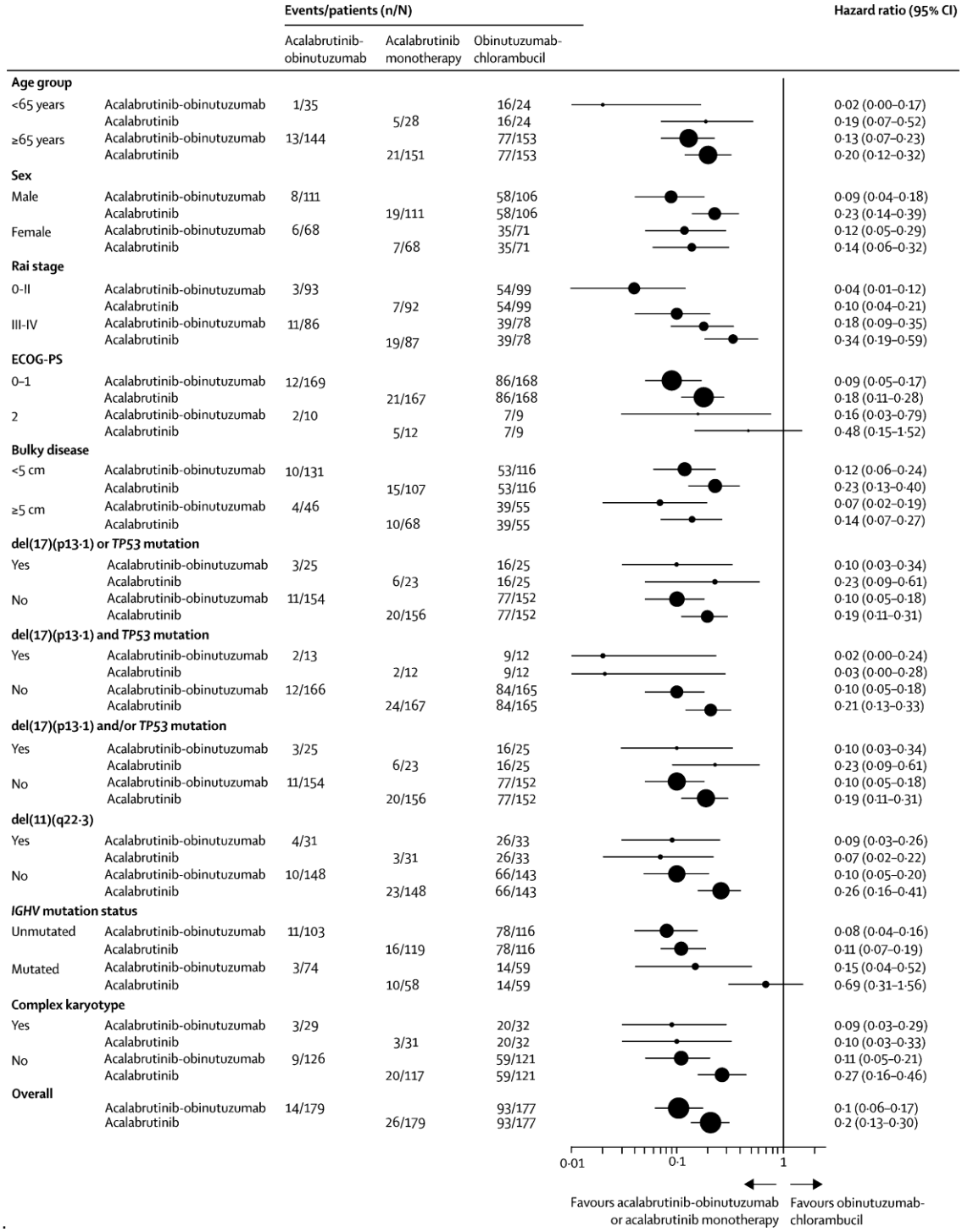
HR för PFS för akalabrutinib som monoterapi jämfört med klorambucil plus obinutuzumab var 0,20 (95 % KI 0,13–0,30; p<0,0001). Median estimerad PFS för både akalabrutinib i monoterapi och för akalabrutinib plus obinutuzumab var inte uppnådd. Median estimerad PFS för klorambucil plus obinutuzumab var 22,6 månader (95 % KI 20,2–27,6). Kaplan-Meier 24 månaders punktskattning var 92,7 procent (95 % KI 87,4–95,8) för akalabrutinib plus obinutuzumab, 87,3 procent (95 % KI 80,9–91,7) för akalabrutinib som monoterapi och 46,7 procent (KI 38,5–54,6) för klorambucil plus obinutuzumab (figur 1).



Number at risk (number censored)														
Acalabrutinib-obinutuzumab	179 (0)	176 (3)	170 (7)	168 (7)	163 (9)	160 (11)	159 (11)	155 (13)	109 (58)	104 (63)	46 (119)	41 (124)	4 (161)	2 (163)
Acalabrutinib monotherapy	179 (0)	166 (9)	161 (11)	157 (13)	153 (14)	150 (14)	148 (15)	147 (15)	103 (56)	94 (64)	43 (112)	40 (115)	4 (149)	3 (150)
Obinutuzumab-chlorambucil	177 (0)	162 (12)	157 (15)	151 (15)	136 (16)	113 (19)	102 (20)	86 (21)	46 (49)	41 (52)	13 (72)	13 (72)	3 (81)	2 (82)

Figur 1. Kaplan-Meier kurva för PFS bedömd av en oberoende granskningskommitteé. Förkortningar: PFS = progressionsfri överlevnad; CL = konfidensintervall; NE = ej estimerbar; NR = ej uppnådd. [10]

PFS-resultaten för akalabrutinib med eller utan obinutuzumab var likvärdiga mellan subgrupperna (figur 2).



.

Figur 2. IRC-bedömd progressionsfri överlevnad för förspecificierade undergrupper för akalbrutinib som monoterapi versus klorambucil plus obinutuzumab. Förkortningar: CI = konfidensintervall, ECOG = The Eastern Cooperative Oncology Group) preformance status, del(17p) = kromosomal 17p- deletion, del(11p) = kromosomal 11p-deletion, TP53 = tumörprotein P53, *IGHV* = tunga immunglobulingenen, NE = ej utvärderbar.[10]

Objektiv responfrekvens

85,5 procent (95 % KI: 79,6–89,9) av patienterna svarade på behandling med akalabrutinib som monoterapi jämfört med 78,5 procent av patienterna med klorambucil plus obinutuzumab (p=0,0763; tabell 3). De flesta patienterna i alla behandlingsarmarna hade en partiell respons till behandlingen (akalabrutinib monoterapi 83,8 procent; klorambucil plus obinutuzumab 72,3 procent). Vid inkludering av patienter med lymfocytos var den objektiva responsfrekvensen statistiskt signifikant högre med akalabrutinib monoterapi (86,6 %; 95 % KI 80,9–90,8) jämfört med klorambucil plus obinutuzumab (78,5 %; 95 % KI 71,9–83,9; p = 0,0376).

Tabell 3. IRC-bedömd objektiv responsfrekvens.

	Arm C: acalabrutinib monotherapy (n = 179)	Arm A: chlorambucil + obinutuzumab (n = 177)
CR	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi	0	0
nPR	2 (1.1)	3 (1.7)
PR	150 (83.8)	128 (72.3)
PRL	2 (1.1)	0
ORR (CR + CRi + nPR + PR), n (%) [95% CI][a]	153 (85.5) [79.6–89.9]	139 (78.5) [71.9–83.9]
p value[b]	0.0763	
ORR + PRL, n (%) [95% CI][a]	155 (86.6) [80.8–90.8]	139 (78.5) [71.9–83.9]
p value[b]	0.0376	

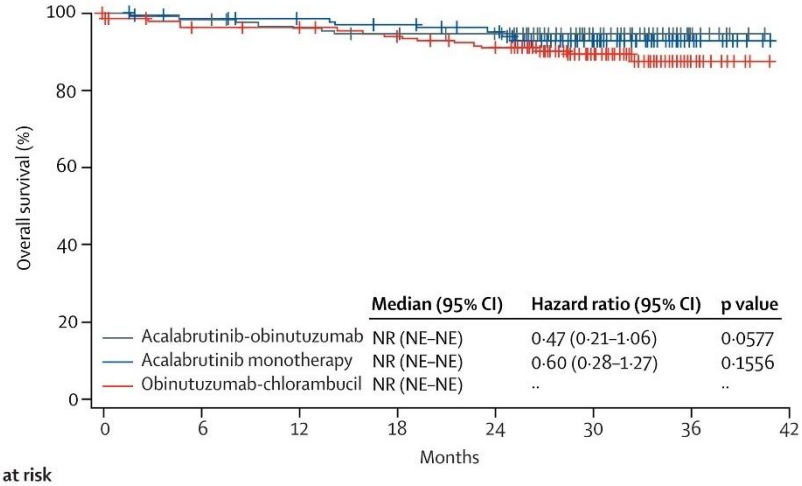
Förkortningar: CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; Cri = komplett respons med inkomplett återhämtning av blodvärdet; IRC = oberoende granskningskommittee; nPR = nodulär partiell remission; ORR = total responsfrekvens; PD = progressiv sjukdom; PR = partiell respons; PRL = partiell resons med lymfocytos.

Tid till nästa behandling

Akalabrutinib i monoterapi visade [----------]. Totalt korsade [----] patinenter ([---] procent) och [----] patienter ([--] procent) från akalabrutinib monoterapi respektive klorambucil plus obinutuzumab över till efterföljande anti-cancer behandling. [--] patienter ([---] procent) korsade över till akalabrutinib som monoterapi från klorambucil plus obinutuzumab efter IRC-konfirmerad progression.

Total överlevnad (OS)

Vid tiden för interimanalysen var OS data omogna och median OS var inte uppnådd i någon av behandlingsarmarna (akalabrutinib vs klorambucil plus obinutuzumab HR 0,60; 95 % KI 0,28–1,27; p = 0,16; figur 4).Efter en median uppföljningstid på 28,3 månader hade [--] patienter ([---] procent) med akalabrutinib monoterapi och [--] patienter ([---] procent) med klorambucil plus obinutuzumab dött. Kaplan-Maier 12-månaders OS-punktskattning var [----] procent (95 % KI [----------]) för akalabrutinib monoterapi och [---] procent (95 % KI [------] för klorambucil plus obinutuzumab. Vid 36 månader var motsvarande OS [---] procent (95 % KI [---------]) respektive [----] procent (95 % KI [--------]). 45 patienter (25,4 procent) som korsade över från behandling med klorambucil plus obinutuzumab till behandling med akalabrutinib monoterapi inkluderades i OS-analysen för klorambucil plus obinutuzumab.



Number at risk (number censored)														
Acalabrutinib-obinutuzumab	179 (0)	178 (0)	176 (0)	173 (2)	170 (2)	168 (2)	167 (3)	165 (5)	164 (6)	122 (48)	75 (95)	47 (123)	15 (155)	3 (167)
Acalabrutinib monotherapy	179 (0)	175 (3)	173 (4)	171 (6)	169 (7)	167 (7)	166 (8)	163 (10)	159 (11)	119 (49)	77 (91)	49 (119)	19 (149)	5 (163)
Obinutuzumab-chlorambucil	177 (0)	168 (6)	165 (7)	163 (8)	163 (8)	160 (10)	158 (10)	154 (12)	150 (13)	111 (51)	70 (91)	44 (116)	17 (143)	4 (156)

Figur 4. IRC-bedömd total överlevnad. Förkortningar: CI-konfidensintervall; NE = ej utvärderbar; NR = ej uppnådd.

ASCEND-studien på patienter med relapserad/refraktär KLL

Metod [3]

Effekt och säkerhet av akalabrutinib vid relapserad/refraktär KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas III-studie (ASCEND [11]) på 310 patienter som hade fått minst en tidigare behandling utan BCL-2-hämmar eller B-cellsreceptorhämmare. Patienterna fick akalabrutinib som monoterapi eller prövarens val av antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab (hädanefter refererade till som prövarens val av behandling). Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som fick antingen antikoagulantia med warfarin eller ekvivalent vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserade 1:1 och fick antingen:

- Akalabrutinib 100 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller
- Prövarens val av:
  - Idelalisib 150 mg två gånger dagligen i kombination med rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 1 i första cykeln, följt av 500 mg/m2 i.v. varannan vecka i 4 doser, sedan var 4:e vecka i 3 doser, totalt 8 infusioner
  - Bendamustin 70 mg/m2 (dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel) i kombination med rituximab (375 mg/m2/500 mg/m2) dag 1 i vare 28-dagars cykel i upp till 6 cykler

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG (0 eller 1 mot 2) och antal tidigare behandlingar (1 till 3 mot ≥ 4). Vid bekräftad sjukdomsprogression var patienter som randomiserats till prövarens val av behandling tillåtna att korsa över till behandling med akalabrutinib som monoterapi.

Studiens effektmått

Den primära frågeställningen i ASCEND-studien var att utvärdera effekten av akalabrutinib jämfört med antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab med avseende på IRC-bedömd progressionsfri överlevnad (PFS).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat av IRC enligt International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-kriterier [4]. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), responsduration (DOR), tid till nästa behandling (TTNT) och trötthet (bedömnd med global fatigue score, mätt med en enkät-FACIT- för trötthet). Övriga utfallsmått var patientrapporterade utfall (EORTC QLQ-C30 och EQ-5D) och säkerhet vilken inkluderade frekvensen och graden av biverkningar.

Resultat

Studiepopulationen

Patientkarakteristika vid baslinjen hos patienter med tidigare behandlad KLL var generellt snarlik mellan behandlingsarmarna. I akalabrutinib-armen hade patienterna i median erhållit en tidigare behandling (intervall 1-8), varav 47 procent av patienterna hade fått minst två tidigare behandlingar. I gruppen med prövarens val av behandling hade patienterna fått två tidigare behandlingar i median (intervall 1-10), varav 57 procent av patienterna hade fått minst två tidigare behandlingar. Demografi- och sjukdomskarakteristika för studiepopulationen vid baslinjen är sammanfattad i tabell 4. Efter bekräftad sjukdomsprogression korsade 35 patienter (22,6 procent) som randomiserats enligt prövarens val till antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab, över till behandling med akalabrutinib.

Tabell 4. Patientkarakteristika vid baslinje hos (ASCEND) patienter med relapserad/refraktär KLL [3]

Karakteristika	**akalabrutinib monoterapi N=155**	**Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155**
Ålder, år; median (intervall)	68 (32-89)	67 (34-90)
[----------]	[----------]	[----------]
Män; %	69,7	64,5
Kaukasier; %	93,5	91,0
ECOG funktionsstatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediantid från diagnos (månader)	85,3	79,0
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Medianantal tidigare KLL-behandlingar (intervall)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antal tidigare KLL-behandlingar; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetik/FISH-kategori; %		
7p-deletion	18,1	13,5
11q-deletion	25,2	28,4
TP53-mutation	25,2	21,9
Omuterad IGHV	76,1	80,6
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	32,3	29,7
Rai Stage; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Förkortning: ECOG = The Eastern Cooperative Oncology Group) preformance status; *IGHV* = tunga immunglobulingenen, TP53 = tumör protein 53. Rai-stadium = graderingssystem för att klassificiera patienterna i tre olika riskgrupper.

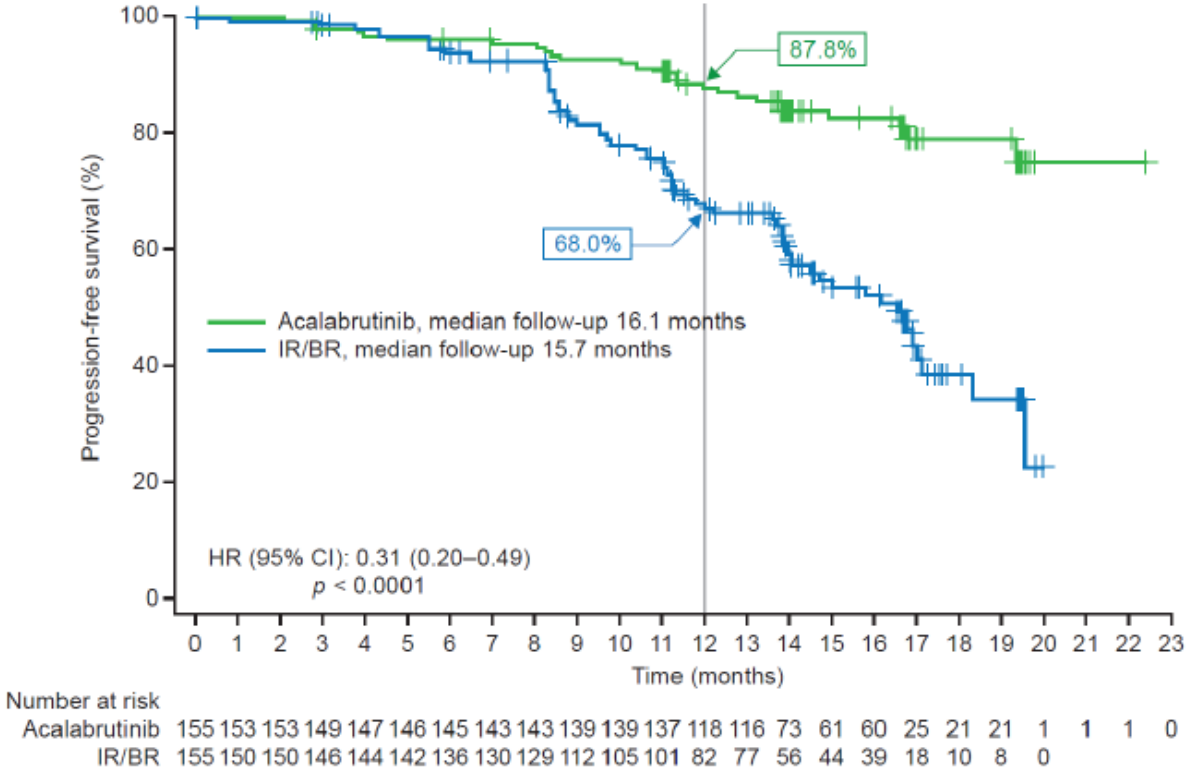
Uppföljningstid och behandlingsduration

Interimanalysens databrytpunkt var januari 2019. Median uppföljningstid var 16,1 månader vid tidpunkten för interrimanalysen (spann 0,03–22,4 månader).

Median behandlingsduration för akalabrutinib var 15,7 månader, där 85,7 procent av patienterna fick behandling i minst ett år. Detta var längre än för behandlingen med idelalisib plus rituximab, där behandlingsdurationen var 11,5 månader för idelalisib. Median behandlingsduration för rituximab var 5,5 månader för både idelalisib plus rituximab-armen samt bendamustin plus rituximab-armen och 5,6 månader för bendamustin i bendamustin plus rituximab-armen.

Progressionsfri överlevnad

Vid interimanalysens databrytpunkt februari 2019 var mediand PFS för akalabrutinib inte uppnådd jämfört med 16,5 månader för prövarens val av behandling (HR: 0,31; 95 % KI 0,20–0,49; p<0,0001; figur 5). Kaplan-Maier estimerade punktskattningar för PFS vid 12 månader var 88 procent (95 % KI 81–92) för akalabrutinib och 68 procent (95 % KI 59,4–75,1) för prövarens val av behandling.



Figur 5. Kaplan-Meier kurvor för IRC-bedömd PFS. Förkortning: HR = hazardkvot; CI = konfidensintervall.

PFS-resultaten för akalabrutinib var likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive grupperna med högriskfaktorer. I KLL-populationen med hög risk (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation och omuterad IGHV), var HR för PFS 0,25 (95 % KI 0,16–0,38; tabell 5) [3].

Tabell 5. Subgruppsanalyser av PFS för (ASCEND-studien) patienter med relapserad/refraktär KLL [3].

	akalabrutinib monoterapi		
	n	Hazardkvot (HR)	95 % KI
Alla patienter	155	0,27	(0,18, 0,40)
Del 17P Ja Nej	 28 127	 0,18 0,30	 (0,07, 0,43) (0,19, 0,47)
TP53-mutation Ja Nej	 39 113	 0,17 0,33	 (0,08, 0,37) (0,21, 0,52)
Del 17P eller TP53-mutation Ja Nej	 45 108	 0,16 0,34	 (0,08, 0,34) (0,22, 0,55)
IGHV-mutation Muterad Omuterad	 33 118	 0,30 0,28	 (0,12, 0,76) (0,18, 0,43)
Del 11q Ja Nej	 39 116	 0,35 0,26	 (0,16, 0,75) (0,16, 0,41)
Komplex Karyotyp Ja Nej	 50 97	 0,28 0,25	 (0,15, 0,53) (0,15, 0,44)

Förkortningar: HR = hazardkvot; KI = konfidensintervall

Prövarbedömd PFS var konsekvent med den primära analysen, med en statistiskt signifikant förbättring av PFS för akalabrutinib jämfört med prövarens val av behandling (HR: 0,28; 95 % KI 0,18–0,45; p<0,0001). [----------]

Objektiv responsfrekvens

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i objektiv responsfrekvens mellan behandlingsarmarna varken när resultaten bedömdes av IRC eller av prövaren. Objektiv responsfrekvens bedömd av IRC för akalabrutinib var 81,3 procent (95 % KI 74,4–86,6) och 75,5 procent (95 % KI 68,1–81,6) för prövarens val av behandling. Inga patienter nådde komplett eller komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden. Bästa objektiva respons enligt oberoende granskning sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6. Bästa objektiva respons* (CR+CRi+nPR+PR)[3]**

	akalabrutinib monoterapi N=155	**Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155**
ORR, n (%) (95 % KI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-värde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)

KI=konfidensintervall; HR=hazardkvot; NR=ej uppnådd (not reached); CR=komplett respons; CRi=komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden; nPR=nodulär partiell respons; PR=partiell respons; PD=progressiv sjukdom
*Enligt IRC-utvärdering
a Median OS uppnåddes ej i båda armarna. P<0,6089 för OS.
**CRi och nPR har värdet 0.
†-Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell

Prövarbedömd objektiv responsfrekvens var 79,4 procent (95 % KI 72,3–85,0) för akalabrutinib och 83,2 procent (95 % KI 76,6–88,3) för idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab. [----------]

Responsduration

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

Tid till nästa behandling

Det var signifiknat längre tid till nästa behandling med akalabrutinib jämfört med prövarens val av behandling (HR: 0,35; 95 % KI 0,21–0,58; p<0,0001). [----] patienter ([---] procent) i akalabrutinib-armen gick över till efterföljande cancerbehandling medan [---] patienter ([---] procent) med prövarens val av behandling gick över till efterföljande cancerbehandling och 35 patienter (22,6 procent) med prövarens val av behandling korsade över till behandling med akalabrutinib.

Total överlevnad (OS)

Vid databrytpunkten för analys var data för total överlevnad omogna och median OS uppnåddes inte i någon av behandlingsarmarna (HR 0,84; 95 % KI 0,42–1,66; p=0,6089). Efter en uppföljning på 16,1 månader i median med akalabrutinib och 15,7 månader med prövarens val av behandling hade 15 patienter (9,7 procent) dött i akalabrutinib-armen och 18 patienter (11,6 procent) i patientgruppen med prövarens val av bahandling. Kaplan-Meier estimerad OS vid 12 månader var 94,1 procent (95 % KI 89,0–96,9) för patienter behandlade med akalabrutinib och 90,6 procent (95 % KI 84,6–94,3) för patienter med prövarens val av behandling.

Biverkningar

Biverkningar i ELEVATE-TN-studien

Andelen patienter som upplevde biverkningar var snarlik mellan de som behandlats med bara akalabrutinib (95 procent) och kloramubucil plus obinutuzumab (98,8 procent). Andelen patienter med biverkningar av grad tre eller mer, var något lägre med bara akalabrutinib (49,7 procent) jämfört med klorambucil plus obinutuzumab (69,8 procent). Huvudvärk (26,9 procent), diarre (34,6 procent) och illamående (22,3 procent) var de vanligaste biverkningar vid behandling med akalabrutinib som monoterapi. De flesta biverknigar var av grad ett eller två med undatag för neutropeni. De vanligaste biverkningarna med klorambucil plus obinutuzumab var neutrepeni (45,0 procent), infusions-relaterade reaktioner (39,6 procent) och illamående (31,3 procent). Biverkningar av grad tre eller mer som drabbade minst två procent av patienterna med både akalabrutinib monoterapi och kloramubucil plus obinutuzumab redovisas i tabell 9. Av dessa var neutrepeni (9,5 procent), anemi (6,7 procent) och trombocytopeni (2,8 procent) vanligast med akalabrutinib, medan neutropeni (41,4 procent), trombocytopeni (11,8 procent) och tumörlyssyndrom (7,7 procent) var vanligast med kloramubucil plus obinutuzumab. 9,5 procent av patienterna som behandlats med endast akalabrutinib avbröt behandlingen på grund av biverkningar jämfört med 14,2 procent av patienterna som behandlats med kloramubucil plus obinutuzumab.

Tabell 9. Biverkningar av grad tre eller mer hos minst två procent av patienterna.

	Number (%) of patients	
	Arm C: acalabrutinib monotherapy (n = 179)	Arm A: chlorambucil + obinutuzumab (n = 169)
Subjects with ≥ 1 grade ≥ 3 AE	89 (49.7)	118 (69.8)
Neutropenia	17 (9.5)	70 (41.4)
Thrombocytopenia	5 (2.8)	20 (11.8)
Anaemia	12 (6.7)	12 (7.1)
Febrile neutropenia	2 (1.1)	9 (5.3)
Diarrhoea	1 (0.6)	3 (1.8)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.6)
Pneumonia	4 (2.2)	3 (1.8)
Infusion-related reaction	0	9 (5.3)
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

Förkortningar: AE = biverkningar; n = antal. Källa: [12]och [10].

Allvarliga biverkningar (definierat som bland annat en medicinsk händelse som resulterade i död, var livshotande eller krävde mer än 24 timmars sjukhusvistelse, resulterade i ihärdig eller signifikant handikapp) som var av grad tre eller högre drabbade 31,8 procent och 21,9 procent av de som fått bara akalabrutinib respektive kloramubucil plus obinutuzumab. Den vanligaste allvarliga biverkningen var lugninflammation (2,8 procent) hos patienter med bara akalabrutinib. Den vanligaste allvarliga biverkningen var tumörlyssyndrom hos patienter med kloramubucil plus obinutuzumab (4,7 procent).

Biverkningar i ASCEND-studien

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

Totalt fick 93,5 procent av patienterna med akalabrutinib, 99,2 procent av patienterna med idelalisib plus rituximab och 80,0 procent av patienterna med bendamustin plus rituximab biverkningar av någon grad. Patienter som behandlats med akalabrutinib drabbades i mindre utsträckning av biverkningar av grad tre eller högre jämfört med idelalisib plus rituximab (---

jämfört med [----] procent). Andelen patienter som hade biverkningar av grad tre eller högre var jämförbar mellan akalabrutinib och bendamustin plus rituximab ([---] procent).

De vanligaste biverkningarna med akalabrutinib var huvudvärk, neutropeni och diarre. De flesta biverkningarna var av grad ett eller två. Den vanligaste biverkningen av grad tre eller högre var neutropeni (--- procent) med bara akalabrutinib. Biverkningar av grad tre eller högre som drabbade mer än två procent av patienterna i någon av behandlingsarmarna redovisas i tabell 10.

Tabell 10. Biverkningar av grad tre eller mer hos minst två procent av patienterna.

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

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

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen [3]
Av de 1 040 patienter som behandlades med Calquence monoterapi var de vanligast (≥ 20 procent) rapporterade biverkningarna av alla grader infektion (66,7 procent), huvudvärk (37,8 procent), diarré (36,7 procent), blåmärken (34,1 procent), muskuloskeletal smärta (33,1 procent), illamående (21,7 procent), trötthet (21,3 procent), hosta (21 procent) och utslag (20,3 procent). De vanligast (≥ 5 procent) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var infektion (17,6 procent), leukopeni (14,3 procent), neutropeni (14,2 procent) och anemi (7,8 procent).

CHMP[12]:s diskussion
Effekt och säkerhet av akalabrutinib har utvärderats i två pivotala fas III-studier; ELEVATE-TN (ACE-CL-007) på tidigare obehandlade KLL-patienter och ASCEND (ACE-CL-309) på patitienter med relapserad/refraktär KLL. Båda studierna är pågående. Resultaten som presenteras i subventionsansökan är från förplanerade ineterimanalyser för respektive studie och finala data planeras preseteras för CHMP under senare halvan av 2022 [12].

ELEVATE-TN-studien
Risk-nyttobalansen för akalabrutinib som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL bedöms av CHMP som positiv. PFS-nyttan som ses med akalbrutinib ensamt eller i kombination med obinutuzumab anses vara robrust och av klinisk nytta. Säkerhetsprofilen anses vara i linje med vad som kan förväntas av en BTK-hämmare och CHMP anser att både akalabrutinib som monoterapi och i kombination med obinutuzumab uppvisar rimliga biverkningar.

I studien inkluderades patienter som var 65 år eller äldre och yngre patienter med samsjuklighet. CHMP bedömer att det är rimligt att extrapolera effekten även till yngre och friskare patienter. Vad gäller patienter med 17p-deletion/TP53-mutation så visar resultaten från studien liknande punktestimat för HR för PFS i patientgruppen med genetiska förändringar som i patientgruppen utan genetiska förändringar för både akalabrutinib som monoterapi och akalabrutinib plus obinutuzumab. Vidare visade resultaten att den objektiva responsfrekvensen för både akalabrutinib som monoterapi och i komination med obinutuzumab var 83–84 procent i patientgruppen med 17p-deletion/TP53-mutation, vilket liknade ORR för akalabrutinib som monoterapi för patienter som saknade 17p-deletion/TP53-mutation, men högre än för kontrollarmen (56 procent). Därmed stödjer data för ORR en bibehållen aktivitet i 17p-deletion/TP53-muterad sjukdom för både akalabrutinib som monoterapi och i kombination med obinutuzumab. Då data i förhållande till en suboptimal komparator är av begränsad användning, visade absoluta data på PFS och ORR med DOR för varje behandlingsarm och genetisk riskstatus att akalabrutinibinnehållande-behandlingsarmar hade numeriskt sämre resultat i 17p-deletion/TP53-muterad sjukdom. Data från ASCEND-studien på tidigare behandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-muterad sjukdom lånas som stöd för indikationen akalabrutinib som monoterapi hos tidigare obehandlade KLL-patienter.

En aktiv komparator ingick i studien. I ELEVATE-TN-studien på tidigare obehandlade KLL-patienter jämfördes effekten av akalabrutinib som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab med klorambucil plus obinutuzumab. Enligt CHMP är jämförelsealternativet standard behanding för låg risk patienter eller patienter med samsjuklighet, vilket anses vara rätt komparator för sjukare patienter. Andra behandlingsalternativ för första linjens behandling som CHMP lyfter är ibrutinib och FCR (rituximab-fludarabine-cyklofosfamid) för patienter under 65 år eller rituximab plus bendamustine för patienter 65 år eller äldre. I närvaro av 17p-deletion eller TP53 mutation anser CHMP att ibrutinib hade varit att föredra. Företagets motivering till klorambucil plus obinutuzumab som komparatori i ELEVATE-TN-studien, med hänvisning till historisk anledning, har godtagits av CHMP.

[12] CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

Obejektiv responsfrekvens för patientgruppen med akalabrutinib som monoterapi var 85,5 procent. Andelen patienter som fick en komplett respons med akalabrutinib var mindre än en procent vilket enligt CHMP är att förvänta med en BTK-hämmare. Data för total överlevnad var vid tiden för interimanalysen omogna. Enligt CHMP är relativa data för OS inte tolkningsbar och robusta data för OS kommer inte att uppnås på grund av den massiva överkorsningen från kontrollarmen till akalabrutinibarmen. Ändå anser CHMP att HR för OS som redovisas i studien är till fördel för akalabrutinib.

ASCEND-studien

Risk-nyttobalansen för akalabrutinib som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med relapserad/refraktär KLL bedöms av CHMPs om positiv. Resultaten anses robusta med bibehållen aktivitet i 17p-deletion/TP53-muterad sjukdom, och av klar klinisk relevans. Inga större ofördelaktiga effekter oväntade för en BTK hämmare har observerats. Vid en uppdaterad analys av prövarbedömda resultat med en sex månaders längre uppföljningstid och vid en acceptabel 58 procenting mognadsgrad av PFS i kontrollarmen, anser CHMP att resultaten håller sig stabila.

Enligt CHMP inkluderar den föreslagna indikationen för patienter med relapserad/refraktär KLL även patienter som tidigare har behandliats med ibrutinib eller venetoclax. CHMP anser att externa data som har presenterats för CHMP rimligen stödjer användandet av BTK-hämmare efter behadling med venetoclax, och användandet av akalabrutinib i personer som är intoleranta, men inte resistenta, mot ibrutinib.

En aktiv komparator ingick i studien. I ASCEND-studinen jämfördes effekten av akalabrutinib mot prövarens val av antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustine plus rituximab. Enligt CHMP används bendamustine plus rituximab främst i första linjen, medan idelalisib plus rituximab eller ibrutinib främst används i relapserad/refraktär KLL. Även om det finns stöd för den valda komparatorn, så är det helst föredraget av CHMP att en direkt jämförelse skulle ha gjorts mot en standard BTK-hämmare, ibrutinib. Dock anser CHMP att den största nackdelen med den valda kontrollamen är att den utgörs av prövarens val av behandling vilket bidrar till att gruppen blir mer heterogen än vad som är önskvärt.

Det primära effektmåttet i ASCEND-studien var PFS bedömd av en oberoende kommitteé. Vid interimanalysen var PFS statistiskt signifikant längre för akalabrutinib jämfört med prövarens val av behandling. De känslighetsanalyser som genomförts stödjer PFS resultaten och subgruppsanalyserna visar en fördel för akalabrutinib. Punktestimatet för HR för PFS i subgruppen med 17p-deletion/TP53-mutation var 0,21 jämfört med 0,36 för gruppen med prövarens val av behandling. OS data var omogna vid tidien för analysen. Med tanke på den massiva överkorsningen från kontrollarmen till akalabrutinibarmen anser CHMP att robusta OS-data inte kommer att uppnås.

CHMP:s diskussion angående säkerhet

Hjärtrelaterande händelser, borton atriel fibrillering, skedde oftara i de akalabrutinibinnehållande behandlingsarmarna jämfört med kontrollarmarna i de båda studierna. Enligt CHMP behöver detta ytterligare karakteriseras. Information om användning av akalubritinib av patienter med moderat till allvarlig hjärtinsufficiens saknas och är information som företaget behöver redovisa med finala studieresultat, liksom säkerhetsresultaten av långtidsbehandling. Akalabrutinibs effekt på andra primära maligniteter (second primary malignancies) är inte heller fullt utvärderat och är inkluderat i säkerhetsprofilen som saknad information. Hypertension har indetifierats som en viktig risk vid behandling med den godkända BTK-hämmaren ibrutinib. Prevalensen för hypertension med ibrutinib ökar med ökad exponeringstid. Vid tidpunkten för godkännande, konkluderar CHMP att det verkar som att en kontinuerlig exponering för akalabrutinib inte leder till en ökad risk för hypertension.

Vid en uppdaterad säkerhetsanalys vid databrytpunkt augusti 2019, och med sex månaders längre uppföljningstid, visa resultaten att säkerhetsprofilen var konsekvent med den primära analysen.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Enligt företaget finns det inga kliniska studier som jämför Calquence med annan BTKi[13]-behandling hos KLL-patienter. I randomiserade kontrollstudier har både Calquence och Imbruvica jämförts mot kemoimmunoterapi. Direkt jämförande studier saknas mellan akalabrutinib och relevant jämförelsealternativ ibrutinib (Imbruvica) för tidigare obehandlade KLL patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för patienter som fått minst en tidigare behandling. Företaget har därför genomfört både en nätverksmetaanalys (NMA) och en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) för att jämföra effekten av akalabrutinib med ibrutinib.

För ELEVATE-TN-studien redovisas resultaten för hela studiepopulationen. Subgruppsanalyser för 17p-deletion inkluderas där möjligt men företget anger att patientanatalet är lågt varför resultaten för dessa inte är robusta.

Nätverksmetaanalys

Studier som inkluderades i NMA baseras på en systematisk litteratursökning. Randomiserade kontrollerade studier genomförda fram till och med [----------] på tidigare obehandlade KLL-patienter och på patienter med relapserad/refraktär KLL inkluderades i NMA. [---] studier för PFS analyser ([----------]) och [----] studier för OS-analser ansågs vara relevanta för NMA i första linjen. Till skillnad från PFS-analyser, genomfördes OS-analyser endast på ITT-populationen eftersom data för subgrupper saknades för första linjens behandling. [----] studier för patienter med relapserad/refraktär-KLL ansågs vara relevanta. Analyser för PFS och OS för andra linjens patienter genomfördes både på ITT-populationen och på subgrupper. Respektive studies individuella patientedata (IPD) och log hazardkvot (HR) användes i analyserna. En Bayesian NMA modell tillämpades för både PFS och OS för både tidigare obehandlade KLL-patienter och patienter med relapserad/refraktär KLL.

För båda utvärderade patientpopulationer ansågs de valda studierna vara tillräckligt lika för att jämföras i samma nätverk. Vissa skillnader fanns och en del antaganden behövde göras för att genomföra analyserna. [----------]

MAIC

Eftersom studierna som inkluderades i NMA var heterogena inte bara vad gäller inklusionskriterierna utan även baslinjekarakteristika bedömde företaget att det var svårt att genomföra

[13] BTKi (Bruton Tyrosin Kinas inhibitor) = hämmare av Bruton Tyrosin Kinas

robusta NMA. Företaget valde därför att utföra MAIC eftersom denna inkorporerar individuella patientdata för att överkomma vissa hinder som associeras med NMA. Effektmåtten ORR, PFS, OS och säkerhet inkluderasdes i MAIC. För att jämföra effekten av akalabrutinib med eller utan obinutuzumab med [----------] användes följande [---] studier i MAIC för första linjens patienter:

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

Av de studier som identifierades med en systematisk litteraturstudie var det en studie som ansågs vara relevanta för jämförelse med MAIC av akalabrutinib med ibrutinib för andra linjens patienter:

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

Komparativa jämförelser för ORR, PFS, OS och säkerhet mellan balanserad studiepopulation både före och efter viktning gjordes för varje jämförelse.

Resultat för indirekta jämförelser för första linjens behandling

Nätverksmetaanalysens resultat avseende [----------].

Eftersom det i företagets analys för jämförelsen mellan ELEVATE-TN-studien (akalabrutinib) och [----------] inte finns någon gemensam komparator så utförs en så kallad ”unanchored analys[14]”. Baslinjekarakteriska före och efter matchning i MAIC av akalabrutinib versus ibrutinib redovisas i tabell 11.

[14] Unanchored indirect comparison = en indirekt jämförelse mellan två behandlingar som är oberoende av en gemensam komparator, och som inte tar hänsyn till randomiseringen inom studierna (om applicerbart).

Tabell 11. Baslinjekarakteristika före och efter matchning i MAIC av akalabrutinib versus ibrutinib.

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

Enligt företaget visade MAIC-analysen att [----------]

Figur 6. PFS före och efter matchning i MAIC av Calquence versus Imbruvica.

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)

Figur 7. OS före och efter matchning i MAIC av Calquence versus Imbruvica.

Indirekta jämförelser för patienter med relapserad/refraktär KLL.

Nätverksmetaanalysens resultat visar enligt företaget att [----------]

Nätverksmetanalysens resultat visar enligt företaget att [----------]

Eftersom det i företagets analys [----------].

Tabell 12. Baslinjekarakteristika före och efter matchning i MAIC av akalabrutinib versus ibrutinib.

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

MAIC-resultaten visade enligt företaget [----------]

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

Figur 8. PFS före och efter matchning i MAIC av Calquence jämfört med Imbruvica

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

Figur 9. OS före och efter matchning i MAIC av Calquence med Imbruvica

Säkerhetsresultaten för de indirekta jämförelserna redovisas [----------]

Tabell 13. Biverkningar av alla grader och av grad tre till fyra för Calquence jämfört med Imbruvica.

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

TLV:s diskussion

Företaget argumentarer baserat på matchade indirekta jämförelser i form av nätverksmetaanalyser med framförallt MAIC-analyser för att Calquence har liknande effekt (PFS, OS och objektiv responsfrekvens) som Imbruvica samt att Calquence har bättre säkerhetsprofil med Imbruvica för både första och andra linjens behandling.

Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande studier. Studierna som jämförts är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som studerats och även små skillnader i bakgrundsdata är ingen garanti för att det inte föreligger snevridning/bias som kan påverka resultatet. Resultaten utifrån företagets NMA- och MAIC-analyser visar inga statistiskt signifikanta effektskillnader i något avseende mellan Calquence och Imbruvica och även om det hade gjort det hade det enligt TLVs bedömning inte varit möjligt att hävda att den ena behandlingen är överlägsen den andra.

När det gäller säkerhetsprofilen hävdar förtaget att Calquence visade bättre säkerhetsprofil än Imbruvica och statistiskt signifikant lägre frekvens av diarre, trötthet, illamående, pyrexi, hosta, perifert ödem, förstoppning, kräkningar, infektion och hypertension. Trots att statistisk signifikant skillnad har visats bygger jämförelsen av säkerhetsprofilen på MAIC-analyser vilket TLV bedömer är förknippade med stora osäkerheter. För att säkert uttala sig om skillnader i säkerhetsprofilen är direkt jämförande studier önskvärda. TLVs bedömning är därför att det

inte är möjligt att i nuläget dra slutsatser om skillnader i säkerhetsprofilen varför TLV bedömder att säkerhetsprofilen i dagsläget är jämförbar.

Företaget ansöker om subvention för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53 mutation. Calquences effekt i denna patientpopulation jämfört med Imbruvica har av företaget demonstrerats med en NMA-analys av PFS för subgruppen med 17p-deletion. Jämförelsen hade vida kredibilitetsintervall vilket företaget menar berodde på lågt patientantal. Detta i sig innebär att inga fasta slutsatser om jämförande effekt kan dras. Inga resultat för denna subgrupp redovisas för OS, utan företaget väljer att redovisa resultaten för hela ITT-populationen med hänvisning till att populationen med 17p-deletion/TP53- mutation ingår som en del av den totala patientpopulationen. Inga MAIC-analyser kunde genomföras på subgruppen med 17p-deletion/TP53- mutation då den jämförande studien, RESONATE-2 exkluderade patienter med 17p-deletion. Vad gäller säkerhetsprofilen för patientepopulationen med 17p-deletion/TP53-mutation så redovisade företaget MAIC-analyser för patienter med relapserande/refraktär KLL som har generealiserats till att även gälla för patienter med hög risk i första linjen. Företaget motiverar detta med att det är lämpligare att göra så än att redovisa säkerhetsdata från ELEVATE-TN-studien, baserat på att fler patienter i andra linjen har 17p-deletion/TP53-mutation jämfört med första linjen, och att hög risk subgruppen är allvarligare än resterande patienter i första linjen och därför mera liknar patientpopulationen i andra linjen. TLV bedömer att den indirekta jämförelsen mellan Calquence och Ibruvica för patienter med 17p-deletion/TP53- mutation är förenat med stora osäkerheter.

TLV:s bedömning:
Utifrån befintilgt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra, varken gällande effekt eller säkerhet, för tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och KLL-patienter med relapserad/refraktär KLL. TLV bedömer därför att behandlingarna i nuläget får anses vara jämförbara

2 Hälsoekonomi

För att visa att kostnaderna för behandling med Calquence är rimliga i förhållande till dess kliniska effekt har företaget inkommit med en kostnadsminimeringsanalys, där jämförelsealternativet utgörs av Imbruvica. I analysen är såväl läkemedelskostnader som biverkningskostnader inkluderade.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnt bedömer TLV att Imbruvica är relevant jämförelsealternativ.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedel

Calquence
Företagets ansökan omfattar Calquence 100 mg som säljs i förpackningar om 60 kapslar vardera. Ansökt pris (AUP) uppgår till 52 604 kronor. Patienterna får en dos om 200 mg om dagen vilket innebär en kostnad per år om cirka 630 000 kronor.

Imbruvica
Imbruvica säljs i fem olika förpackningar och tre olika styrkor. I företagets analys beaktas förpackningen som innehåller 28 stycken 420 mg tabletter vilket till fastställt AUP kostar 49 097 kronor. Patienterna får en dos om 420 mg om dagen vilket innebär en kostnad per år om 630 000 kronor, det vill säga samma årskostnad som för Calquence.[15]

2.1.2 Biverkningskostnader

Med hjälp av en matchad indirekt jämförelse, MAIC, har företaget uppskattat hur biverkningsprofilen för Calquence står sig genomtemot Imbruvicas. Biverkningar delas in i olika klasser av svårighetsgrad. Företaget antar att biverkningar av grad tre eller högre innebär inläggning på sjukhus för dessa patienter på grund av deras ålder. Kostnaderna baseras på DRG-koder; olika åkommor är tilldelade olika DRG-koder. För åkommor där relevant DRG-kod ej existerar estimeras antalet dagar på sjukhus.

I analysen är biverkningskostnaderna inkluderade som en engångskostnad. Totala biverkningskostnader beräknas vara [-------] kronor för Calquence och [-------] kronor för Imbruvica.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnt bedömer TLV att effekten och säkerhetsprofilen för Calquence är jämförbar med Imbruvica, se avsnitt 1.4.2. TLV kommer därför endast inkludera läkemedelskostnader i sitt grundscenario.

[15] Ingen förpackning av Imbruvica genererar en lägre dagskostnad än 1753 kronor.

3 Resultat

Resultatet från företagets kostnadsminimeringsanalys visar att behandlingskostnaden för Calquence underskrider behandlingskostnaderna för Imbruvica, se avsnitt 3.1. Företagets känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.2.

I TLV:s analys jämförs endast läkemedelskostnader mellan Imbruvica och Calquence vilket påvisar en jämförbar behandlingskostnad.

3.1 Företagets grundscenario

Den genomsnittliga kostnaden per patient under år ett och två presenteras i tabell 14. En majoritet av behandlingskostnaderna består utav läkemedelskostnader. Analysen visar att behandlingskostnaden för Calquence är lägre än behandlingskostnaden för Imbruvica. Skillnaden i behandlingskostnad beror på en mer fördelaktig biverkningsprofil för Calquence, då läkemedelskostnaderna är jämförbara.

Tabell 14. Resultat företagets grundscenario

Behandling	Kostnadspost	År 1	År 2	År 1 +2*
Calquence	Läkemedel	630 770 kr	630 770 kr	1 261 540 kr
	Biverkningar	[--------]	[--------]	[--------]
	Total	[--------]	[--------]	[--------]
Imbruvica	Läkemedel	630 770 kr	630 770 kr	1 261 540 kr
	Biverkningar	[--------]	[--------]	[--------]
	Total	[--------]	[--------]	[--------]

**Odiskonterade kostnader*

3.2 Företagets scenarioanalys

Företaget presenterar en scenarioanalys där biverkningskostnader ökas/minskas med 20–60 procent, se tabell 15. Kostnadsbesparingen för Calquence varierar då mellan [----------] kronor per år och patient.

Tabell 15. Företagets scenarioanalys

Behandling	Kostnadspost	Grundscenario	förändring biverkningskostnader					
			20%	40%	60%	-20%	-40%	-60%
Calquence	Läkemedelskostnad	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr
	Biverkningskostnad	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
	Total	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
Imbruvica	Läkemedelskostnad	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr	631 tkr
	Biverkningskostnad	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
	Total	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
Besparing för Calquence		[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]

3.3 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs endast läkemedelskostnader mellan Calquence och Imbruvica. Resultatet visar att läkemedelskostnaderna är jämförbara.

Tabell 16. Resultat TLV:s grundscenario

Behandling	Läkemedelskostnad per år
Calquence	630 770 kr
Imbruvica	630 770 kr

3.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter kommer att behandlas med Calquence år 2026 (vid fullskalig försäljning). Av dessa patienter förväntas cirka [----] patienter behandlas i första linjens KLL population med del(17p)17p-deletion/TP53-mutation och resterande [----] är behandlingserfarna. Detta motsvarar en fullskalig förväntad försäljning om cirka [----------] kronor till ansökt pris (AUP).

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH, den kanadensiska HTA myndigheten, rekommenderar Calquence i monoterapi för behandling av första linjens KLL om kostnadseffektivitet nås. Vid tillfället för beslut bedömdes kostnaderna för höga i relation till osäkerhet i den kliniska effekten.

NPCE, den Irländska HTA-myndigheten, har bedömt att Calquence ej ska subentioneras för den aktuella indikationen.

Varken NICE, SMC eller NOMA, den brittiska, skottska respektive norska HTA-myndigheten, har utvärderat Calquence i monoterapi för behandling av första linjens KLL.

4.2 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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

I nedanstående tabell följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 17. Prisuppgifter i andra länder

Land	Valuta	Typ av pris	Pris	Styrka	Förpacknings-storlek	Subventions-status	Marknads-status
[------]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[------]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[------]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[------]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[------]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

5.3 Praxis

5.3.1 Venclyxto i kombination med Gazyvaro (dnr 863/2020)

I augusti 2020 beviljade TLV subvention för behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro vid tidigare obehandlad KLL (dnr 863/2020). Relevant jämförelsealternativ för patienter med 17p-deletion/TP53- mutation bedömdes vara behandling med Imbruvica. Direkt jämförande studier saknades. Företaget hade därför genomfört en ojusterad naiv jämförelse mellan behandlingarna, vilken inte visade några statistiskt signifikanta skillnader för PFS eller OS. TLV bedömde att osäkerheterna i företagets naiva indirekta jämförelse var omfattande men att behandlingarna trots det kunde antas ha jämförbar effekt. I förhållande till Imbruvica bedömde TLV att behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro var kostnadsbesparande.

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

I april 2019 beviljade TLV subvention för behandling med Venclyxto i kombination med rituximab vid KLL hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling. TLV:s bedömde att den utvärderade indikationen innefattade tre huvudsakliga patientgrupper för vilka jämförelsealternativen skiljde sig åt. För behandling i andra linjen, före behandling med Imbruvica, bedömde TLV att jämförelsealternativet var 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 (i likhet med ärende dnr 2750/2017) att det mest relevanta jämförelsealternativet var Zydelig i kombination med rituximab.

För patientgrupp 1 bedömde TLV att behandling med Venclyxto och rituximab var en mer effektiv behandling än BR och att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandlingen låg inom intervallet 40 000–550 000 kronor med hänsyn tagen till befintlig sidoöverenskommelse (som tecknades inom ramen för ärende dnr 2750/2017). I beräkningen som baserades på TLV:s antaganden vann patienten i genomsnitt 1 kvalitetsjusterat levnadsår. TLV bedömde att osäkerheten i resultatet var hög och att behandling med BR inom en snar framtid skulle fasas ut till förmån för behandling med Imbruvica i andra linjen.

Beträffande jämförelsen mellan VenR och Imbruvica (patientgrupp 2) hade företaget kommit in med indirekta analyser. Baserat på det underlaget samt på expertutlåtanden, bedömde TLV att effekten av de två läkemedelsbehandlingarna kunde betraktas som jämförbar i andra linjen. TLV tillämpade därför en kostnadsminimeringsanalys som utgick från en uppskattad behandlingstid för både Venclyxto och Imbruvicva. Osäkerheten i resultatet bedömdes vara hög och berodde främst på avsaknaden av direkt jämförande studier mellan de båda behandlingarna men även i att det var svårt att uppskatta under hur lång tid patienterna behandlades med respektive läkemedel. Behandling med VenR var dyrare än behandling med Imbruvica så länge behandlingslängden för Imbruvica understeg 30 månader. Baserat på TLV:s beräkningar 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.

För jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab (patientgrupp 3) bedömde TLV i enlighet med tidigare beslut (dnr 2750/2017) 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. Sett till en helhetsbedömning med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto bedömde TLV att kostnaden för användning av Venclyxto, med eller utan rituximab, var rimlig i förhållande till kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab.

5.3.3 Imbruvica (dnr 4876/2014)

I juni 2015 beslutade TLV att Imbruvcia skulle ingå i förmånerna med för patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53- mutation. Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara behandling med rituximab plus idelalisib (IR). Via en indirekt jämförelse bedömde TLV det vara troligt att Imbruvica leder till senare progression än vad behandling med IR gör. Med antagande om att överlevnaden var lika lång med de båda läkemedlen efter progression uppgick kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 830 000 kronor. Det bedömdes vara en mycket osäker estimering, men samtidigt det mest troliga scenariot.

5.3.4 Val av relevant jämförelsealternativ

TLV:s allmänna råd

TLV bedömning av relevant jämförelsealternativ utgår från TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, punkt 3. Där sägs följande;

”Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.”

Ifråga om klinisk relevans uttalar TLV i konsekvensutredningen[16] till de allmänna råden bland annat att vid val av relevant jämförelsealternativ bör utgångspunkten vara en inventering av de tillgängliga behandlingsalternativen i svensk hälso- och sjukvård. När de tillgängliga behandlingsalternativen är identifierade görs en bedömning av deras relativa kostnadseffektivitet. Finns det anledning att anta att behandlingsalternativen har jämförbar effekt och säkerhet är det behandlingsalternativet som är förenat med lägst kostnader som är det mest kostnadseffektiva. Användningen i svensk hälso- och sjukvård behöver inte vara omfattande, och liten användning är i sig inte skäl för att utesluta ett behandlingsalternativ som kliniskt relevant. Orsakerna till den låga användningen kan behöva utredas. Det kan finnas många förklaringar till varför ett behandlingsalternativ har en mycket liten användning, till exempel att det är nytt

[16] Konsekvensutredning rörande förslag till ändringar i TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2), dnr 1904/2016

på marknaden och inte hunnit vinna marknadsandelar. Men orsaken till en liten användning kan exempelvis också vara att behandlingen inte är användarvänlig till följd av oönskade icke-medicinska egenskaper, eller att det marknadsförande företaget har leveransproblem som medför att tillgängligheten är osäker.

Domstolsavgöranden

Att relevant jämförelsealternativ ska utgöras av det likvärdiga läkemedel inom läkemedelsförmånerna som har lägst pris oberoende av marknadsandel framgår av förvaltningsrättens dom meddelad i Stockholm 2010-03-31, målnr 17903-10, rörande Asmanex Twishaler.

I dom meddelad av länsrätten i Stockholm 2005-04-27, mål m 24854-04, uttalade domstolen ifråga om valet av relevant eller relevanta jämförelsealternativ vid bedömning av marginalnytta och kostnadseffektivitet att jämförelsen ska ske ”mot det mest närliggande medlet. Härvid får med näraliggande i första hand avses medlets funktion och indikationer. Om det inom förmånssystemet redan finns godkända medel som därutöver även innehåller samma aktiva substans ter det sig dock naturligt att den fortsatta jämförelsen skall ske mot dessa medel och rimligt att det mest använda medlet av dessa skall tjäna som referens.” Kammarrätten instämde genom dom meddelad i Stockholm den 19 juli 2006, mål nr 3888-05 i länsrättens bedömning.

I kammarrättens dom meddelad i Stockholm 2013-10-02, målnr 3615-12, uttalade domstolen ifråga om relevant jämförelsealternativ till läkemedlet Zebenix att ”för det fall det finns godkända läkemedel inom det befintliga förmånssystemet som innehåller samma verksamma substans eller som omvandlas i kroppen till samma verksamma substans är det enligt kammarrättens mening naturligt att den fortsatta jämförelsen sker mot detta läkemedel. Detta förutsätter emellertid att medlens funktion och indikation är likvärdiga”.

Vid en sammantagen bedömning fann domstolen att Zebenix funktion skilde sig åt vad gällde biverkningsprofil i förhållande till det läkemedel med lägst pris trots att de båda läkemedlen i kroppen omvandlades till samma två verksamma huvudsubstanser i form av spegelvända molekyler, om än i olika mängder. Relevant jämförelsealternativ borde därför, enligt domtstolen, inte inskränkas till att enbart utgöras av det läkemedel med lägst pris utan en jämförelse borde ske med hela den befintliga terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi. Kammarrätten lyfte även fram målets särskilda omständigheter och att det rör sig om en svår sjukdom där det är viktigt att det finns ett brett sortiment av läkemedel. Läkemedelsbehandling vid epilepsi är mycket komplicerad och behandlingssvaren individuella.

6 Sammanvägning

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. 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. Sjukdomsförloppet är varierande, från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov.

Calquence innehåller den aktiva substansen akalabrutinib som är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK). BTK är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar. Hos B-celler resulterar BTK-signalering i överlevnad och proliferation av B-cellerna, och krävs för cell-adhesion, transport och kemotaxis. Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del (”active site”) vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet.

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

TLV bedömer att både Imbruvica och Venclyxto utgör behandlingsalternativ till Capquence för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och för patienter med relapserad/refraktär KLL. Venclyxto utgör ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än Imbruvica för båda patientgrupper. Dock rekommenderas för dessa patientgrupper Imbruvica i första hand (före Venclyxto) i det nyligen uppdaterade vårdprogrammet för KLL. Även TLV:s kliniska expert anger att Imbruvica är förstahandsvalet för behandling av de aktu-ella patientgrupperna. Imbruvica har därutöver samma verkningsmekanism som Calquence.TLV bedömer därför att Imbruvica för närvarande får anses vara det relevanta jämförelsealternativet till Calquence.

Effekt och säkerhet vid behandling med Calquence har utvärderats i två öppna, multicenter, randomiserade, pivotala fas III-kliniska studier. ELEVATE-TN utvärderade effekt och säkerhet av Calquence i tidigare obehandlade KLL-patienter och ASCEND utvärderade effekt och säkerhet av Calquence i patienter med återfallen/refraktär KLL.

Studieresultaten i ELEVATE-TN och ASCEND visar att Calquence har bättre effekt än respektive jämförelsealternativ i studierna avseende PFS. TLV bedömer att det finns osäkerheter avseende Calquence långsiktiga effekt då data avseende totalöverlevnad är omogna. Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Calquence och Imbruvica har företget kommit in med indirekta jämförelser i form av nätverksmetanalyser (NMA) och matchade justerade indirekta jämförelser (MAIC). Företaget argumenterar för att Calquence har jämförbar effekt som Imbruvica och bättre säkerhetsprofil än Imbruvica. TLV:s bedömning är att företagets indirekta jämförelser av effekt och säkerhet mellan Calquence och Imbruvica är förknippade med en mycket hög osäkerhet. Utifrån befintilgt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra, varken gällande effekt eller säkerhet, varför de i nuläget bedöms vara jämförbara.

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys. Behandlingskostnaderna för Calquence jämförs med behandlingskostnaderna för Imbruvica. Företagets resultat visar att på årsbasis är läkemedelskostnader för Calquence till ansökt AUP densamma som kostnaden för Imbruvica till fastställt AUP. En fördelaktig biverkningsprofil för Calquence i företagets analys leder dock till en lägre behandlingskostnad jämfört med Imbruvica med en kostnadsbesparing på cirka [------] kronor under första året. I TLV:s grundscenario jämförs endast läkemedelskostnader mellan Calquence och Imbruvica. Resultatet visar att läkemedelskostnaderna är jämförbara.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Calquence ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionen föreslås begränsas till Calquence som monoterapi för KLL-patienter med 17p-deletion/TP53 mutations och som monoterapi för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. 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] Regionala Cancer Centrum i. samverkan. (2020, 2021-02-03). *Nationellt vårdprogram Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)*.

[2] Nationella kvalitetsregistret för Kronisk Lymfatisk Leukemi. (KLL), "Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL). Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår: 2007-2016," 2021-02-03 2019.

[3] Fass.se. (2021, 2021-02-03). *Calquene Produktresumé*. Available: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20191015000025&docType=6&scrollPosition=591.7355346679688#incompatibilities

[4] M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Dohner, *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. 5446-56, Jun 15 2008.

[5] Fass.se. (2021, 2021-02-03). *Imbruvica - Produktresumé* Available: https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131109000036&userType=0&docType=6&scrollPosition=436.3636169433594

[6] Fass.se. (2021, 2021-02-03). *Zydelig - Produktresumé*. Available: https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131102000200&userType=0&docType=6&scrollPosition=357.0247802734375

[7] 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-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib," *Blood,* vol. 125, pp. 2497-506, Apr 16 2015.

[8] 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," *N Engl J Med,* vol. 370, pp. 997-1007, Mar 13 2014.

[9] T. Zenz, B. Eichhorst, R. Busch, T. Denzel, S. Habe, D. Winkler, *et al.*, "TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia," *J Clin Oncol,* vol. 28, pp. 4473-9, Oct 10 2010.

[10] J. P. Sharman, M. Egyed, W. Jurczak, A. Skarbnik, J. M. Pagel, I. W. Flinn, *et al.*, "Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet,* vol. 395, pp. 1278-1291, Apr 18 2020.

[11] P. Ghia, A. Pluta, M. Wach, D. Lysak, T. Kozak, M. Simkovic, *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, pp. 2849-2861, Sep 1 2020.

[12] EMA, "Calquence - CHMP Assessmetn report EMA/CHMP/458179/2020," 2020.

[13] P. M. Barr, T. Robak, C. Owen, A. Tedeschi, O. Bairey, N. L. Bartlett, *et al.*, "Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2," *Haematologica,* vol. 103, pp. 1502-1510, Sep 2018.

[14] J. A. Burger, A. Tedeschi, P. M. Barr, T. Robak, C. Owen, P. Ghia, *et al.*, "Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia," *N Engl J Med,* vol. 373, pp. 2425-37, Dec 17 2015.

[15] C. Moreno, R. Greil, F. Demirkan, A. Tedeschi, B. Anz, L. Larratt, *et al.*, "Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial," *Lancet Oncol,* vol. 20, pp. 43-56, Jan 2019.

[16] 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," *N Engl J Med,* vol. 380, pp. 2225-2236, Jun 6 2019.

[17] J. A. Woyach, A. S. Ruppert, N. A. Heerema, W. Zhao, A. M. Booth, W. Ding*, et al.*, "Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL," *N Engl J Med,* vol. 379, pp. 2517-2528, Dec 27 2018.
[18] V. Goede, K. Fischer, R. Busch, A. Engelke, B. Eichhorst, C. M. Wendtner*, et al.*, "Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions," *N Engl J Med,* vol. 370, pp. 1101-10, Mar 20 2014.

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.