

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Hälsoekonomisk be- dömning av Venclyxto (venetoklax)

Utvärderad indikation

Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Venclyxto
Aktiv substans	Venetoklax
ATC-kod	L01XX52
Beredningsform	Hård kapsel
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Nyansökan, ny indikation
Sista beslutsdag	2021-12-29
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Akut myeloisk leukemi, AML
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Azacitidin
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	10 mg	14 tabletter	610,08	668,53
Venclyxto	50 mg	7 tabletter	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	100 mg	7 tabletter	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	100 mg	14 tabletter	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	100 mg	112 tabletter	52 399,83	53 446,08

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Lina Book (hälsoekonom), Jaroslava Lafih (statistiker) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

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

Diarienummer: 2092/2021

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	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 i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Villkorstext

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

- Akut myeloisk leukemi (AML) är ett samlingsnamn för sjukdomar som utgår från förstadier av blodbildande myeloida celler (granulocyter, erythrocyter och/eller trombocyter). Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög, då obehandlad sjukdom leder till döden inom några veckor eller månader.
- Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Genom att venetoklax binder till B-cellslymfom 2 proteinet (BLC-2) hämmas BCL-2-proteinet och celledöd induceras i tumörcellerna. Tumörcellens känslighet för venetoklax ökar i närvaro av ett hypometylerande läkemedel såsom azacitidin eller decitabin.
- Enligt aktuellt vårdprogram är hypometylerande cytostatikabehandling med azacitidin ett alternativ för patienter som inte är aktuella för traditionell induktionsbehandling med intensiv kombinationskemoterapi. TLV bedömer att behandling med azacitidin är relevant jämförelsealternativ till behandling med venetoklax + azacitidin.
- Effekt och säkerhet av venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin har utvärderats i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III-studie, VIALE-A (M15-656), med stöd från en öppen, icke-randomiserad fas 1b klinisk studie (M14-358).
- Studiedata från VIALE-A visar att behandling med venetoklax + azacitidin ger statistisk signifikant längre total överlevnad, händelsefri överlevnad och responsduration jämfört med behandling med azacitidin. Resultaten visar också att behandling med venetoklax + azacitidin ger snabbare uppnådd remission och fler patienter i remission, transfusionsoberoende och utan kvarvarande mätbar sjukdom jämfört med behandling med azacitidin. Livskvaliteten hos patienter med venetoklax + azacitidin ansågs bättre än med bara azacitidin.
- Priset för Venclyxto som används i den hälsoekonomiska modellen är 4,77 kronor per milligram.
- I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Venclyxto+azacitidin cirka 310 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin i monoterapi.
- TLV:s grundscenario resulterar i en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten vid jämförelse mot azacitidin är hög på grund av osäkerheter i behandlingseffekt efter studietiden.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Akut myeloisk leukemi (AML)	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Effektmått	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s grundscenario	24
4.3	Budgetpåverkan.....	26
4.4	Samlad bedömning av resultaten	26
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	27
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	27
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	27
6	Regler och praxis.....	28
6.1	Den etiska plattformen	28
6.2	Författningstext m.m.	28
6.3	Praxis.....	28
7	Sammanvägning.....	30
8	Referenser.....	32
	Bilagor	33
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	33

1 Bakgrund

TLV har utvärderat Venclyxto vid tre tidigare tillfällen (dnr 2750/2017, dnr 2649/2018, 863/2020). Venclyxto ingår idag i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention och subventioneras för följande indikationer:

- Venclyxto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (dnr 863/2020).
- Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling (dnr 2649/2018).
- Venclyxto som monoterapi är avsett för behandling av KLL:
 - hos vuxna patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller
 - hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller *TP53*-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (dnr 2750/2017).

Inom ramen för företagets ansökan om subvention för Venclyxto i monoterapi (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen, som har förlängts, gäller fram till och med den 30 april 2023 och innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Venclyxto till regionerna. Sidoöverenskommelsen, som omfattar all försäljning av Venclyxto inom läkemedelsförmånerna, medför att kostnaden för användning av Venclyxto minskar. Företaget har valt att inte tillföra sidoöverenskommelsen till denna ansökan. Beslutet baseras därför på ansökt AUP.

2 Medicinskt underlag

2.1 Akut myeloisk leukemi (AML)

Akut myeloisk leukemi är ett samlingsnamn för sjukdomar som utgår från förstadier av blodbildande myeloida celler (granulocyter, erytrocyter och/eller trombocyter). AML drabbar främst benmärgen och leder oftast till en kraftig hämning av den normala blodbildningen. Omogna myeloida celler kan ofta påvisas i blodet hos patienter [1].

I Sverige diagnostiseras varje år cirka 350 vuxna personer med AML. AML förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 71 år. I högre ålder löper män större risk än kvinnor att drabbas av sjukdomen. AML är resultatet av förvärvade genetiska förändringar i blodbildande stamceller eller tidiga förstadier vid bildandet av leukocyter. Dessa förändringar drabbar typiskt gener som styr cellutveckling, överlevnad och tillväxt och sannolikt krävs mer än en skada för att leukemi skall uppstå [1]. Orsaken till AML är i de flesta fall okänd, men cirka var fjärde patient har tidigare diagnostiserats med en annan hematologisk sjukdom, vanligen myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller myeloproliferativ sjukdom (MPN). Andra kända riskfaktorer är tidigare behandling med cytostatika, exponering för höga doser joniserande strålning samt behandling med vissa radioaktiva isotoper [2].

AML har obehandlat ett snabbt förlopp. Obehandlad sjukdomen leder till döden inom några veckor eller månader. Hos patienter som fått kurativt syftande behandling, är 5-årsöverlevnaden 50–60 procent hos patienter under 50 år, 20–40 procent i åldern 50–70 år och mindre än 10 procent hos dem som är äldre än 70 år vid diagnos [2].

2.2 Läkemedlet

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Läkemedlet fick ursprungligen ett villkorat godkännande av europeiska kommissionen i december 2016. Fullständigt godkännande erhöles i oktober 2018. Den aktuella indikationen i denna subventionsansökan fick centralt godkännande den 20 maj 2021.

2.2.1 Indikation

Venclyxto har flera indikationer. Den indikation som företaget nu ansökt om subvention för är:

Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

2.2.2 Verkningsmekanism

Venetoklax är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Överuttryck av BCL-2 har visats hos AML-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi. Genom att venetoklax binder till BCL-2 hämmas BCL-2 proteinet och celledöd induceras i tumörcellerna. Cellens känslighet för venetoklax kan ökas med hypometylerande läkemedel (ex azacitidin och decitabin). Hypermetyleterande läkemedel ökar indirekt känsligheten för BCL-2 hämning i AML cellerna genom att modifiera den relativa nivån av bland annat BCL-2 [3].

2.2.3 Dosering/administrering [3]

Venclyxto filmdragerade tabletter är avsedda för peroral användning. Rekommenderat doseringsschema för venetoklax är 100 mg dag 1, 200 mg dag 2 och 400 mg dag 3 och därefter. Azacitidin 75 mg/m² ska administreras intravenöst eller subkutant dag 1–7 i varje 28-dagarscykel med start på dag ett i första cykeln. Om decitabin används i stället för azacitidin, administreras 20 mg/m² decitabin intravenöst dag 1–5 i varje 28-dagars cykel med start på dag ett i första cykeln.

Doseringen av venetoklax kan vid behov avbrytas för hantering av hematologiska toxiciteter och återhämtning av blodcellsantal.

Behandling med venetoklax, i kombination med ett hypometylerande läkemedel, ska fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet observeras.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [2].

Den senaste och nu aktuella versionen av vårdprogrammet fastställdes av Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan i juni 2021. Vårdprogrammet gäller för alla vuxna patienter med AML.

Enligt gällande nationellt vårdprogram för AML finns det flera nya läkemedel varför patienter om möjligt bör erbjudas inklusion i en lämplig klinisk studie.

Hos majoriteten av AML-patienterna upp till 75 års ålder bör man överväga remissionssyftande behandling. Intensiv cytostatikabehandling vid primärbehandlingen utgörs av induktions- och konsolideringsbehandling med daunorubicin och cytarabin enligt protokoll baserade på kurer. Resultaten från studierna visar att konsolideringsbehandling med allogen

stamcellstransplantation (allo-SCT) från matchade donatorer (syskon såväl som obesläktade) med all sannolikhet förbättrar den sjukdomsfria och totala överlevnaden hos yngre patienter med AML, framför allt vid högrisksjukdom.

Hypometylerande cytostatikabehandling med azacitidin är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för traditionell induktionsbehandling med intensiv kombinationskemoterapi. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, liksom äldre med leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom (oberoende av samsjuklighet), bör i första hand erbjudas hypometylerande behandling. Hypometylerande behandling med azacitidin kan också ges som fortsatt behandling efter inledande induktionsbehandling om patienten inte bedöms tåla ytterligare intensiv cytostatikaterapi

Om induktionsbehandling med cytarabin och daunorubicin inte leder till komplett eller nästan komplett remission går det inte att identifiera något självklart val av andra linjens behandling. Exempel på sviktregimer som använts med viss framgång är ACE¹, FA-Ida² och HAM³.

För äldre patienter med högriskgenetik, som inte uppnår komplett eller nära komplett remission på en induktionskur med kombinationscytostatika, bör man i regel övergå till palliativ alternativt hypometylerande behandling.

För patienter med återfall med en mycket kort föregående remissionsduration, speciellt om de tillhör en högriskgrupp eller har svår samsjuklighet, är palliativ vård att föredra alternativt behandling med hypometylerande medel. För övriga patienter kan en ny induktionsbehandling syftande till en allogen stamcellstransplantation alternativt med syftet att uppnå en ny remission med meningsfull duration genomföras. Om en lämplig behandlingsstudie finns tillgänglig är inklusion i en sådan ofta att föredra.

Decitabin är ett hypometylerande läkemedel som ibland har använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin på grund av icke-hematologisk toxicitet. Då detta läkemedel inte har utvärderats av NT-rådet ges ingen rekommendation rörande decitabins användning vid AML i aktuellt vårdprogram för AML.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Jämförelsealternativet till venetoklax i kombination med azacitidin är enligt företaget behandling med enbart azacitidin. Företaget baserar sitt val av jämförelsealternativ på vårdprogrammet i vilket behandling med azacitidin förordas för patienter som inte är lämpliga för behandling med intensiv kemoterapi.

Azacitidin ingår idag inte i läkemedelsförmånerna. Utifrån TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör, vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av Venclyxto, det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Ett jämförelsealternativ kan, i enlighet med TLV:s allmänna råd, och i likhet med vad som gäller för azacitidin, utgöras av läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna. TLV har i tidigare ärenden använt sig av relevanta jämförelsealternativ som inte ingår i förmånerna se t.ex. Otazem (dnr 1561/2018). Enligt den konsekvensutredning som föregick utarbetandet av TLV:s allmänna råd bör det dock, vid en jämförelse med läkemedel utanför förmånerna, inte finnas anledning att anta att läkemedlet inte är kostnadseffektivt (s. 55 f.)⁴.

¹ ACE = Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid

² FA-Ida = Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabin + idarubicin

³ HAM = Cytostatikakur baserad på cytarabin + mitoxantron

⁴https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3533b/1510316352021/160628_konsekvensutredning_allmanna_rad.pdf

Jämförelsealternativet till venetoklax i kombination med decitabin är enligt företaget behandling med enbart decitabin. Företaget baserar detta på vårdprogrammet i vilket anges att decitabin har ibland använts till patienter som inte tolererar azacitidin. TLV anser att decitabin är ytterligare ett möjligt behandlingsalternativ. Decitabin rekommenderas emellertid inte i aktuellt vårdprogram och används i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin. TLV anser mot denna bakgrund att decitabin inte är ett relevant jämförelsealternativ. Behandling med venetoklax i kombination med decitabin i förhållande till behandling med endast decitabin inkluderas därför inte i den fortsatta prövningen av aktuell subventionsansökan.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att azacitidin är det relevanta jämförelsealternativet till venetoklax i kombination med azacitidin. TLV baserar sin bedömning på behandlingsrekommendationer i nationellt vårdprogram för AML. Azacitidin - som tillhandahålls genom generika och upphandlas regionalt - ingår idag inte i läkemedelsförmånerna men antas av TLV vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Obehandlad AML leder till döden inom några veckor eller månader. I populationsbaserade underlag, där flertalet patienter fått kurativt syftande behandling, är 5-årsöverlevnaden 50 till 60 procent hos patienter under 50 år, 20 till 40 procent i åldern 50 till 70 år och mindre än tio procent hos dem som är äldre än 70 år vid diagnos.

Patienter med återfall av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos med kort medianöverlevnad och det är få som blir botade.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁵ då tillståndet obehandlat snabbt leder till döden och patienter med återfall generellt har en mycket dålig långtidsprognos.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Godkännandet av venetoklax i kombination med azacitidin vid behandling av nydiagnostiserade AML-patienter som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi baseras främst på den pivotala fas III-studien VIALE-A, med stöd från farmakokinetik- och säkerhetsstudien M14-358, se tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier av venetoklax i kombination med azacitidin.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
VIALE-A M15-656 (NCT02993523)	Pivotal, fas III, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, multicenterstudie.	Azacitidin i kombination med placebo	Effekt och säkerhet studerades på behandlingsnaiva patienter med bekräftad AML som inte var lämpliga för standardiserad induktionsbehandling	Uppföljningstid: 20,5 månader Total överlevnad Venetoklax + azacitidin median OS: 14,7 månader Azacitidin + placebo median OS: 9,6 månader

⁵ Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad.

			<p>Intent-to-treat populationen: n = 431</p> <p>Venetoklax i kombination med azacitidin: n = 286</p> <p>Azacitidin i kombination med placebo: n = 145</p>	<p>HR_{OS}: 0,662 (95% CI: 0.518, 0.845; p<0.001)</p> <p>Händelsefri överlevnad Venetoklax + azacitidin median EFS: 9,8 månader</p> <p>Azacitidin + placebo median EFS: 7,0 månader</p> <p>HR_{EFS}: 0.632 (95% CI 0.502, 0.796; p<0.001)</p> <p>Responsfrekvens Venetoklax + azacitidin visade nästan dubbelt så stor responsfrekvens som azacitidin + placebo (65% vs. 25%, p<0.001), mediantid till respons var kortare för venetoklax + azacitidin jämfört med azacitidin + placebo (1.3 vs 2.8 månader).</p>
M14-358 (NCT02203773)	Fas Ib, öppen, icke-randomiserad, multicenterstudie	Inget	<p>Effekt, säkerhet och farmakokinetik av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin studerades på nydiagnostiserade AML-patienter som var 60 år eller äldre.</p> <p>Venetoklax i kombination med azacitidin: n = 84</p>	<p>Venetoklax i kombination med azacitidin:</p> <p>Median uppföljningstid: 29 månader</p> <p>Median OS: 16,4 månader</p> <p>Median DOR: 21,9 månader</p> <p>Komplett remission/remission med kvarstående mindre antal blodkomponenter: 71 procent</p> <p>Mediantid till första respons: 1,2 månader.</p>

VIALE-A-studien (M15-656) [4]

Metod

Studiedesign och urvalskriterier

Venetoklax i kombination med azacitidin studerades hos behandlingsnaiva AML-patienter som var 18 år eller äldre och som inte var lämpliga för intensiv induktionskemoterapi baserat på ålder eller komorbiditet. Patienter med ECOG 0 till 2, om 75 år eller äldre, eller ECOG 0 till 3 om mellan 18 och 74 år, adekvat leverfunktion och adekvat njurfunktion inkluderades i studien. Patienter som tidigare fått hypometylerande läkemedel, venetoklax eller kemoterapi för myelodisplastisk syndrom eller hade fördelaktig cytogenisk risk exkluderades från studien.

Studien inkluderade 431 patienter. Patienter randomiserades 2:1 till behandling med venetoklax + azacitidin (n=286) eller placebo + azacitidin (n=145). Venetoklax administrerades oralt en gång per dag. För att lindra tymörlyssyndrom under första cykeln titrerades dosen av venetoklax (100 mg dag ett, 200 mg dag två och 400 mg dag tre) tills måldosen på 400 mg nåddes på dag tre. Därefter fick patienterna 400 mg venetoklax per dag. Under titreringen fick patienterna profylax mot tymörlyssyndrom och var inlagda på sjukhus för övervakning. Patienterna som ingick i kontrollgruppen erhöll placebo i stället för venetoklax enligt samma behandlingsschema. Patienterna i båda grupperna fick azacitidin 75 mg/m² antingen intravenöst eller subkutant under dagarna 1–7 av varje 28-dagarscykel med start dag ett i första cykeln. När benmärgsutvärderingen bekräftade remission, definierad som mindre än fem

procent leukemiska blastceller, med grad 4-cytopeni efter behandlingscykel ett, avbröts venetoklax- eller placebo-behandlingen. Azacitidin återupptogs samma dag som venetoklax eller placebo efter avbrottet. Dossänkning av azacitidin implementerades i den kliniska studien för att hantera hematologisk toxicitet. Patienterna fortsatte behandlingscyklerna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Effektmått

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS⁶), mätt från datumet för randomisering till dödsfall oavsett orsak. Sekundära effektmått var responsfrekvenser⁷, responsduration (DOR⁸), händelsefri överlevnad (EFS⁹), livskvalitet, transfusionsoberoende, mätbar resterande sjukdom (MRD¹⁰), hälsorelaterad livskvalitet (HRQL¹¹) och säkerhet.

Resultat

Patienter inkluderades i studien mellan februari 2017 och maj 2019. Studien genomfördes i 27 länder på 134 kliniker. Databrytpunkt var 4 januari 2020. I mars 2020 avslutades studien på rekommendation från den oberoende data- och säkerhetsmonitorerande kommittéen (IDMC¹²) efter att resultaten visade god effekt av venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin. Analysen genomfördes på intention-to-treat populationen (ITT) vilken inkluderade alla 431 randomiserade patienter. Median uppföljningstid var 20,5 månader (spann, <0,1 till 30,7). Median behandlingstid var 7,6 månader (spann: 0,1–30,7) i venetoklax + azacitidin-armen och 4,3 månader (spann: 0,1–24) i placebo + azacitidin-armen. Patienterna fick venetoklax i median 7 behandlingscykler (spann 1–30) jämfört med 4,5 behandlingscykler (spann: 1–26) av placebo + azacitidin.

Baslinjekarakteristika

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för venetoklax + azacitidin-armen och placebo + azacitidin-armen liknade varandra. Medianåldern i studien var 76 år (intervall: 49–91 år), 76 procent var vita, 60 procent var män och ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 eller 1 för 55 procent av patienterna, 2 för 40 procent av patienterna och 3 för 5 procent av patienterna. 75 procent av patienterna hade *de novo* AML och 25 procent hade sekundär AML. Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienter i VIALE-A-studien sammanfattas i tabell 2.

⁶ OS = overall survival = total överlevnad

⁷ Responsfrekvenserna utgjordes av komplett remission + komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellstalet (CR + CRi), komplett remission (CR) samt komplett remission + komplett remission med partiell återhämtning av blodcellstalet (CR + CRh).

⁸ DOR = duration of response = varaktighet av behandlingssvar

⁹ EFS = event free survival = händelsefri överlevnad mätt från datumet för behandlingsstart till datumet för första dokumenterade progression eller återfall från komplett remission/komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellstalet eller misslyckad behandling eller dödsfall oavsett orsak

¹⁰ MRD = measurable residual disease, prognostisk indikator och behandlingsplanerande factor; anger närvaro av leukemiska celler bland 10 000 till 1 miljon vita blodceller

¹¹ HRQL = health-related quality of life mätt med frågeformulär kallat för EORTC-QLQ-C30 och EQ-5D-5L.

¹² IDMC = Independent data and safety monitoring committee = kommitté som oftast består av områdesexperter och som har till uppgift att se till studiepatienternas bästa.

Tabell 2. Demografi och sjukdomskaraktistika vid baslinje för patienterna i VIALE-A-studien.

Characteristic	Azacitidine and venetoclax n= 286	Azacitidine and placebo n = 145
Age		
Median (range) years	76 (49–91)	76 (60–90)
≥75 years, n (%)	174 (61)	87 (60)
Male, n (%)	172 (60)	87 (60)
AML type, n (%)		
De novo	214 (75)	110 (76)
Secondary	72 (25)	35 (24)
Secondary AML		
Post MDS, CMML	46 (64)	26 (74)
Therapy-related AML	26 (36)	9 (26)
ECOG performance status, n (%)		
0-1	157 (55)	81 (56)
2-3	129 (45)	64 (44)
Bone marrow blast count, n (%)		
<30%#	85 (30)	41 (28)
≥30–<50%	61 (21)	33 (23)
≥50%	140 (49)	71 (49)
AML with Myelodysplasia related Changes, n (%)	92 (32)	49 (34)
Cytogenetic risk category, n (%)		
Intermediate*	182 (64)	89 (61)
Normal karyotype	128	62
Trisomy 8; + 8 alone	13	10
Poor*	104 (36)	56 (39)
del 7 or 7q	20	11
del 5 or 5q	46	22
Complex (≥3 clonal abnormalities)	75	36
Somatic mutations, n/N (%)		
IDH1/2	61/245 (25)	28/127 (22)
FLT3-ITD/TKD	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53	38/163 (23)	14/86 (16)
Baseline Cytopenia Grade¹ ≥ 3, n (%)		
Anemia	88 (31)	52 (36)
Neutropenia	206 (72)	90 (63)
Thrombocytopenia	145 (51)	73(50)
Baseline transfusion dependence², n (%)		
Red blood cells	144 (50)	76 (52)
Platelets	68 (24)	32 (22)
≥ 2 Reasons for ineligibility to receive intensive therapy, n (%)	141 (49)	65 (45)
Reasons for being ineligible for standard induction therapy[†]- n(%)		
≥75 years of age	80 (55.2)	165 (57.7)

≥18 years to 74 years of age	65 (44.8)	121 (42.3)
ECOG Performance status of 2 or 3	50 (34.5)	95 (33.2)
History of congestion heart failure requiring treatment	3 (2.1)	2 (0.7)
Ejection fraction ≤50%	3 (2.1)	5 (1.7)
Chronic stable angina	1 (0.7)	5 (1.7)
DLCO ≤65%	12 (8.3)	11 (3.8)
FEV ₁ ≤65%	7 (4.8)	12 (4.2)
Creatinine clearance ≥30mL/min to <45 mL/min	5 (3.4)	11 (3.8)
Moderate hepatic impairment with total bilirubin >1.5 to ≤3.0 X ULN	2 (1.4)	3 (1.0)

Benmärgsblaster var mellan 20 och 30 procent. *inkluderar endast cytogenetik av intresse. † En patient kan rapportera mer än en orsak, varför summan av anledningar kan bli ¹högre än totalen. Förkortningar: AML: akut myeloid leukemi; CMML: kronisk myelomonocytisk leukemi; MDS: myelodysplastiskt syndrom; ULN: övre nivå av normal; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DLCO: kolmonoxid diffusionskapacitet; FEV₁: forcerad utandningsvolym i en sekund.

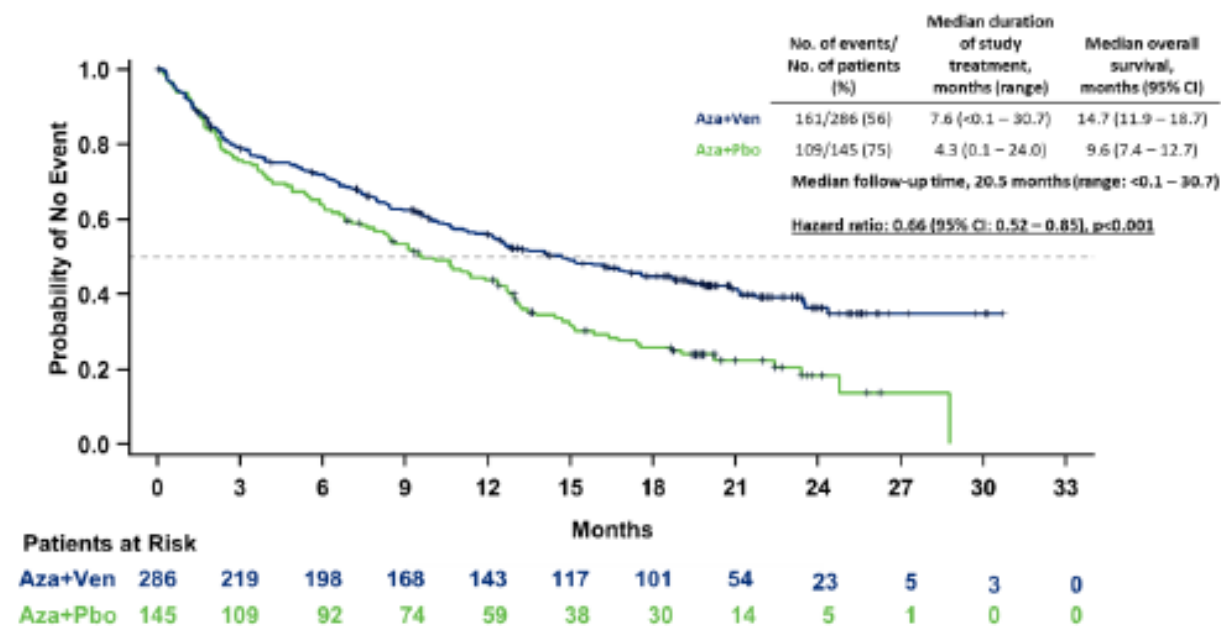
¹ Vanligt terminologikriterium för biverkningsgrad.

² Transfusion inom åtta veckor innan första dosen av det studerade läkemedlet eller randomisering.

Primärt effektmått: Total överlevnad

Vid databrytpunkten 4 januari 2020, var median OS 14,7 månader (95% KI 11,9–18,7) för patienter i venetoklax + azacitidin-armen och median 9,6 månader (95% KI 7,4–12,7) för placebo + azacitidin-armen (HR 0,66; 95% KI 0,52–0,85; p<0,001; figur 1). Median OS för patienter med *de novo* AML var 14,1 månader med venetoklax + azacitidin jämfört med 9,6 månader med placebo + azacitidin (HR 0,67; 95% KI: 0,51–0,90; p<0,001). Median OS för patienter med sekundär AML var 16,4 månader för venetoklax + azacitidin jämfört med 10,6 månader för placebo + azacitidin (HR 0,56; 95% KI 0,35–0,91). Vid tidpunkten för analys hade 161 (56 procent) händelser inträffat i venetoklax + azacitidin-armen och 109 (75 procent) händelser i placebo + azacitidin-armen.

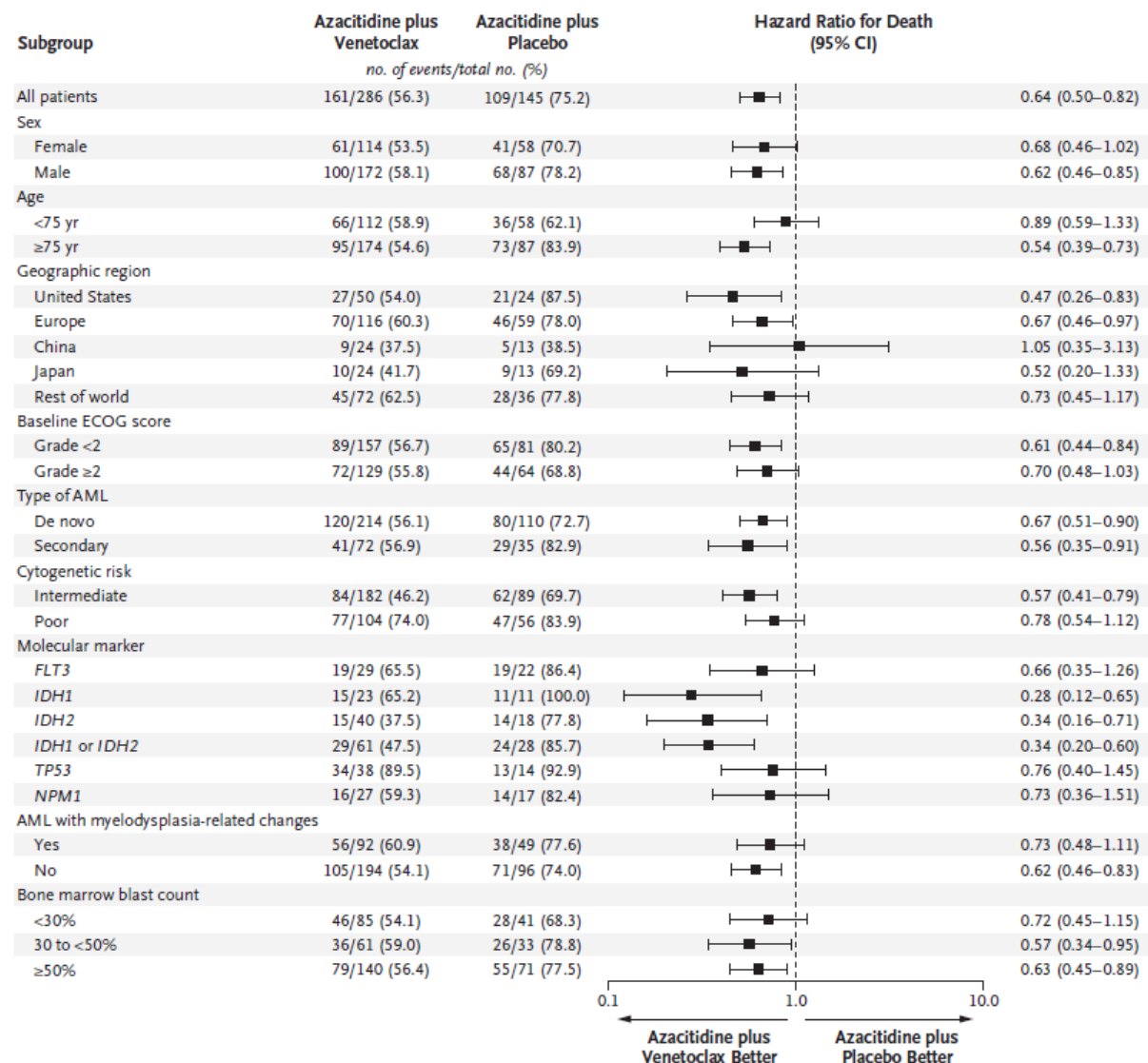
Figur 1. Kaplan-Meier kurva över total överlevnad i VIALE-A-studien.



Distributionerna estimerades för varje behandlingsarm med Kaplan-Meier metodologi och jämfördes med log-rank test stratifierade per ålder (18 upp till 75 år och 75 år eller äldre) och cytogenetisk risk (intermediär risk, liten risk). Hasardkvoten estimerades med Cox proportions hasardmodell. Den streckade linjen anger 50 procent total överlevnad. Censurerade data är markerad med vertikala streck på den gröna och blåa linjen.

Resultaten för total överlevnad var bättre i samtliga subgrupper, utom för patienterna från Kina (figur 2).

Figur 2. Subgruppsanalys av total överlevnad.



Den streckade vertikala linjen representerar en hasardkvot på 1. Förkortningar: CI = konfidensintervall, ECOG = eastern cooperative oncology group; FLT3 = FMS-liknande tyrosin kinas 3; IDH = isocitratdehydrogenas; TP53 = tumörprotein 53; NPM = nukleofosmin; - = uppnåddes inte.

Sekundärt effektmått: Responsfrekvenser

Resultat avseende responsfrekvenser redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Responsfrekvenser i VIALE-A-studien

Effektmått	Venetoklax + azacetidin (n=286)	Placebo + azacetidin (n=145)
Sammanfatt CR (CR + CRi), n (%)	66,4	28,3
95% KI	60,6–71,9	21,1–36,3
p-värde	<0,001	
Sammanfatt CR – median responsduration i månader	17,5	13,4
95% KI	13,6–NE	5,8–15,5
Mediantid i månader till första respons för CR eller CRi spänn	1,3	2,8
	0,6–9,9	0,8–13,2
CR-frekvens, %	36,7	17,9
95% KI	31–43	12–25
p-värde	<0,001	
CR – median responsduration i månader	17,5	13,3
95% KI	15,3–NE	8,5–17,6
p-värde	<0,001	
CR + CRi-frekvens vid insättning av cykel 2, %	43,4	7,6
95 % KI	37,5–49,3	3,8–13,2
p-värde	<0,001	
CR + CRh-frekvens, %	64,7	22,8
95% KI	58,8–70,2	16,2–30,5
p-värde	<0,001	
CR + CRh-frekvens vid insättning av cykel 2, %	39,9	5,5
95% KI	34,1–45,8	2,4–10,6
p-värde	<0,001	
CR + CRi med MRD, %	23,4	7,6
95 % KI	19–29	4–13
p-värde	<0,001	
CR + CRi hos patienter med <i>FLT3</i> -mutation, %	72,4	36,4
95 % KI	52,8–87,3	17,2–59,3
p-värde	=0,021	
CR + CRi hos patienter med <i>IDH1/2</i> -mutation, %	75,4	10,7
95 % KI	62,7–85,5	2,3–28,8
p-värde	0,001	
CR + CRi hos patienter med <i>NPM1</i> -mutation, %	66,7	23,5
95 % KI	46,0–83,5	6,8–49,9
p-värde	=0,012	
CR + CRi hos patienter med <i>TP53</i> -mutation, %	55,3	0
95% KI	38,3–71,4	
p-värde	0,001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall; CR = komplett respons/komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellsantalet; CRh = komplett remission med partiell hematologisk återhämtning; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; FLT = MS-liknande tyrosinkinase, IDH = isocitratdehydrogenas, NE = uppnåddes inte.

Sekundärt effektmått: Händelsefri överlevnad

Totalt var 95 (33,2 procent) av patienterna som behandlats med venetoklax + azacitidin händelsefria jämfört med 23 (15,9 procent) av patienterna som behandlats med placebo + azacitidin. Median EFS var 9,8 månader (95% KI 8,4–11,8) för venetoklax + azacitidin och 7,0 månader (95% KI 5,6–9,5) för placebo + azacitidin (HR 0,63; 95 % KI 0,50–0,80; $p < 0,001$). 24 månaders total överlevnad hos patienter med komplett remission var 73,6 procent i venetoklax + azacitidin-armen och 63,6 procent i placebo + azacitidin-armen.

Sekundärt effektmått: Transfusionsberoende

Frekvensen av transfusionsberoende var högre bland patienter med venetoklax + azacitidin jämfört med patienter med placebo + azacitidin. 59,8 procent (95% KI 53,9–65,5) av patienterna med venetoklax + azacitidin och 35,2 procent (95% KI 27,4–43,5) av patienterna med placebo + azacitidin blev transfusionsberoende av röda blodkroppar ($p < 0,0001$). 68,5 procent (95% KI 62,8–73,9) av patienterna med venetoklax + azacitidin och 49,7 procent (95% KI 41,3–58,1) av patienterna med placebo + azacitidin blev transfusionsberoende av blodplättar ($p < 0,001$).

Sekundärt effektmått: Mätbar resterande sjukdom

MRD negativitet¹³ uppnåddes i 23,4 procent av patienterna med CR + CRi (sammansatt CR) i venetoklax + azacitidin-armen och i 7,6 procent av patienterna med CR + CRi i placebo + azacitidin-armen ($p < 0,001$).

Sekundärt effektmått: Livskvalitet [5]

Tid till försämring av allmän hälsostatus var median 16,5 månader (95% KI 9,8–ej uppnått) i venetoklax + azacitidin-armen jämfört med median 9,3 månader (95% KI 4,7–16,6) i placebo + azacitidin-armen ($p = 0,066$). Tid till ökad trötthet var median 9,3 månader (95% KI 7,2–16,6) i venetoklax + azacitidin-armen jämfört med median 8,6 månader (95% KI 4,2–16,6) i placebo + azacitidin-armen ($p = 0,189$). Tid till försämring av fysisk aktivitet var median 9,7 månader (95% KI 6,7–16,0) i venetoklax + azacitidin-armen jämfört med median 6,2 månader (95% KI 4,7–9,5) i placebo + azacitidin-armen ($p = 0,028$). Tid till förändrad hälsostatus var median 10,7 månader (95% KI 7,5–18,6) i venetoklax + azacitidin-armen jämfört med median 3,9 månader (95% KI 2,4–7,4) i placebo + azacitidin-armen ($p < 0,001$).

Stödande studie: M14-358-studien

Metod

Studiedesign och urvalskriterier

M14-358 var en öppen, icke-randomiserad, multicenter fas 1b-studie som undersökte effekt, säkerhet och farmakokinetik av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin hos patienter, 60 år och äldre, med nydiagnostiserad AML som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi. Patienter med ECOG 0 till 3, adekvat lever- och njurfunktion och tillfredställande antal vita blodceller inkluderades i studien. Patienter som tidigare fått behandling för AML, tidigare fått hypometylerande läkemedel eller hade fördelaktig cytogenisk risk exkluderades från studien.

Studien inkluderade 84 patienter som fick venetoklax + azacitidin. För att lindra tumörlyssyndrom under första cykeln titrerades dosen av venetoklax tills måldosen på 400 mg nåddes. Under titreringen fick patienterna profylax mot tumörlyssyndrom och var inlagda på sjukhus för övervakning. Administrering av azacitidin i M14-358 var som i VIALE-A-studien.

Effektmått

Primära effektmått för den dos-eskalerande delen var säkerhet, farmakokinetik och bestämning av rätt dos. Primära effektmått för expansionsdelen var komplett remission (CR), komplett remission med partiell hematologisk återhämtning (CRh), komplett remission med

¹³ Andel leukemiska celler utgör mindre än 0,1 procent av alla vita blodceller

ofullständig återhämtning av blodcellsantalet (CRi) och OS. Sekundära effektmått var total responsfrekvens (ORR), DOR, transfusionsoberoende och MDR.

Resultat

Patienterna inkluderades i studien mellan november 2014 och juni 2017. Databrytpunkten var 19 juli 2019. Median uppföljningstid var 29 månader (0,4–42). Patienter fick venetoklax + azacitidin i median 6,4 månader (spann 0,1–38).

Baslinjekarakteristika

Kortfattat var patienterna som ingick i studien och som behandlades med venetoklax + azacitidin (n=84) till största delen män (61 procent) med en medianålder på 74,5 år (spann 61–90). Hälften av patienterna var 75 år eller äldre. 60 procent av patienterna hade intermediär cytogenisk risk och 39 procent hade låg cytogenisk risk. 25 procent av patienterna hade sekundär AML och 16,7 procent hade ECOG 0, 52,4 procent hade ECOG 1, 28,6 procent hade ECOG 2 och 2,4 procent hade ECOG 3.

Effektresultat

Effektresultat för M14-358-studien sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4. Sammanfattning av effektresultat i M14-358-studien

Effektmått	Venetoklax + azacetidin (n=84)
CR/CRi, procent 95% KI	71 (61–81)
CR/CRi innan andra behandlingscykel, procent 95% KI	46 36–58
Median DOR, månader 95% KI	21,9 15,1–30,2
Median OS 95% KI	16,4 11,3–24,5
Median tid till första respons, månader spann	1,2 0,7–7,7
MRD, procent	48
Transfusionsoberoende Röda blodceller, procent Blodplättar, procent	64 70

Förkortningar: KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; CRi = komplett remissionmed ofullständig återhämtning av blodcellsantalet; DOR = responsduration; OS = total överlevnad; MRD = minimal kvarvarande sjukdom.

Biverkningar

Från VIALE-A studien inkluderades 427 patienter för säkerhetsanalysen (venetoklax + azacitidin n=283 och placebo + azacitidin n=144). Patienterna erhöll i median 7,0 (spann 1,0–30,0) behandlingscykler i venetoklax + azacitidin-armen och 4,5 (spann 1,0–26,0) behandlingscykler i placebo + azacitidin-armen. Alla patienterna hade åtminstone en biverkning. 235 patienter (83 procent) i venetoklax + azacitidin-armen och 105 patienter (73 procent) i placebo + azacitidin-armen hade en allvarlig biverkning. 24,4 procent av patienterna med venetoklax + azacitidin avbröt behandlingen jämfört med 20,1 procent av patienterna med placebo + azacitidin på grund av biverkningar [4]. Dosminskning av venetoklax på grund av biverkningar förekom hos två procent av patienterna. Avbrott i doseringen av venetoklax på grund av biverkningar inträffade hos 72 procent av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott (>10 procent) av venetoklax var febril neutropeni, neutropeni, lunginflammation och trombocytopeni [3].

De vanligast förekommande biverkningarna (≥ 20 procent) oavsett grad hos patienterna som fick venetoklax + azacitidin var neutropeni, febril neutropeni, illamående, diarré, kräkning, anemi, trötthet, lunginflammation, hypokalemi och nedsatt aptit. De vanligast rapporterade

allvarliga biverkningarna (≥ 5 procent) hos patienterna som fick venetoklax + azacitidin var febril neutropeni, lunginflammation, sepsis och blödning [3].

Tre patienter (1 procent) fick tumörlyssyndrom under upptrappningen av venetoklax i venetoklax + azacitidin-armen jämfört med ingen patient i placebo + azacitidin-armen. Endast en av dessa hade symptom. De övriga två hittades genom laboratorievärden. Alla tre patienter hade övergående biokemiska förändringar som försvann med urikosurisk terapi och kalciumtillskott utan avbrott i azacitidin + venetoclax-patientgruppen. 30-dagars dödlighet i VIALE-A-studien var 7,4 procent (21/283) med venetoklax + azacitidin och 6,3 procent (9/144) i gruppen som fick placebo + azacitidin. Huvudprövarna konstaterade dock att det inte var någon skillnad mellan armarna [3].

TLV:s diskussion

Resultaten i VIALE-A-studien visade att behandling med venetoklax + azacitidin ger en statistisk signifikant längre OS, högre remissionsfrekvens samt snabbare uppnådda remissionsfrekvenser jämfört med behandling med placebo + azacitidin. Resultaten för total överlevnad var bättre för de flesta prognostiska subgrupperna, dock bör överlevnadsresultaten för vissa subgrupper tolkas med viss försiktighet på grund av lågt patientantal. Behandling med venetoklax + azacitidin visade även statistiskt signifikant längre responsduration och händelsefri överlevnad jämfört med placebo + azacitidin. Statistiskt signifikant fler patienter uppnådde transfusionsoberoende av både röda blodceller och blodplättar och av de patienter som uppnådde sammansatt komplett remission (CR + CRi), var det flera som uppnådde MRD negativitet med venetoklax + azacitidin jämfört med patienter med placebo + azacitidin. Avseende patientrapporterade utfall visade studien något bättre resultat för venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin. Avseende säkerhet ansåg CHMP¹⁴ att säkerhetsprofilen för venetoklax hos patienter med AML är i linje med vad som redan är känt hos venetoklax-behandlande KLL¹⁵-patienter. Dock ansåg CHMP att vissa vanliga biverkningar såsom neutropeni, febril neutropeni och infektioner var högre i AML-populationen. Sammanfattningsvis ansåg CHMP att nytta risk balansen för venetoklax + azacitidin för behandling av vuxna nydiagnostiserade AML-patienter är positiv [6].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kliniska studien VIALE-A har visat att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin förlänger total överlevnad, händelsefri överlevnad och responsduration, ger snabbare uppnådd remission och fler patienter i remission, transfusionsoberoende och utan kvarvarande mätbar sjukdom jämfört med behandling med enbart azacitidin. Dock bedömer TLV att det finns osäkerheter avseende behandlingseffekt efter studietiden.

¹⁴ CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

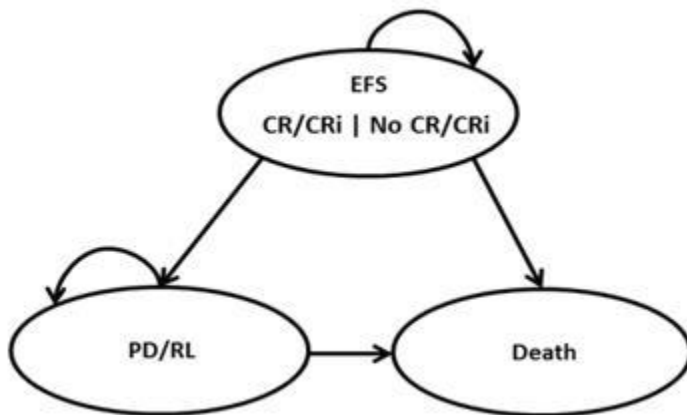
¹⁵ KLL = kronisk lymfatisk leukemi

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival modell där kombinationsbehandlingen Venclxyto + azacitidin jämförs mot behandling med azacitidin i monoterapi. Patientpopulationen är vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Modellen inkluderar tre hälsotillstånd: händelsefri sjukdom (EFS), progredierad/återfallande sjukdom (PD) och död, se figur 3. Alla patienter går in i modellen i det händelsefria tillståndet. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Andelen patienter i respektive tillstånd under respektive modellcykel, vars längd motsvarar 28 dagar, beror på modellerad händelsefri överlevnad och modellerad total överlevnad (OS).

Figur 3. Företagets hälsoekonomiska modell.



Patientkaraktäristika är baserade på fas III-studien VIALE-A. Patienternas genomsnittsalder är således 75 år vid behandlingsstart och patienternas vikt är 74 kilo med en kroppsmassa på 1,81 m². Modellens tidshorisont är 25 år, vilket i praktiken motsvarar ett livstidsperspektiv för studerad indikation. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, som tidigare nämnt i stycke 2.3.2, att azacitidin är relevant jämförelsealternativ.

3.1 Effektmått

Kaplan-Meier-estimaterna från VIALE-A studien som tillämpas i företagets modell är baserade på datauttaget med brytdatum 4 januari 2020, vilket resulterar i en medianuppföljningstid om 20,5 månader.

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är EFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (25 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data.

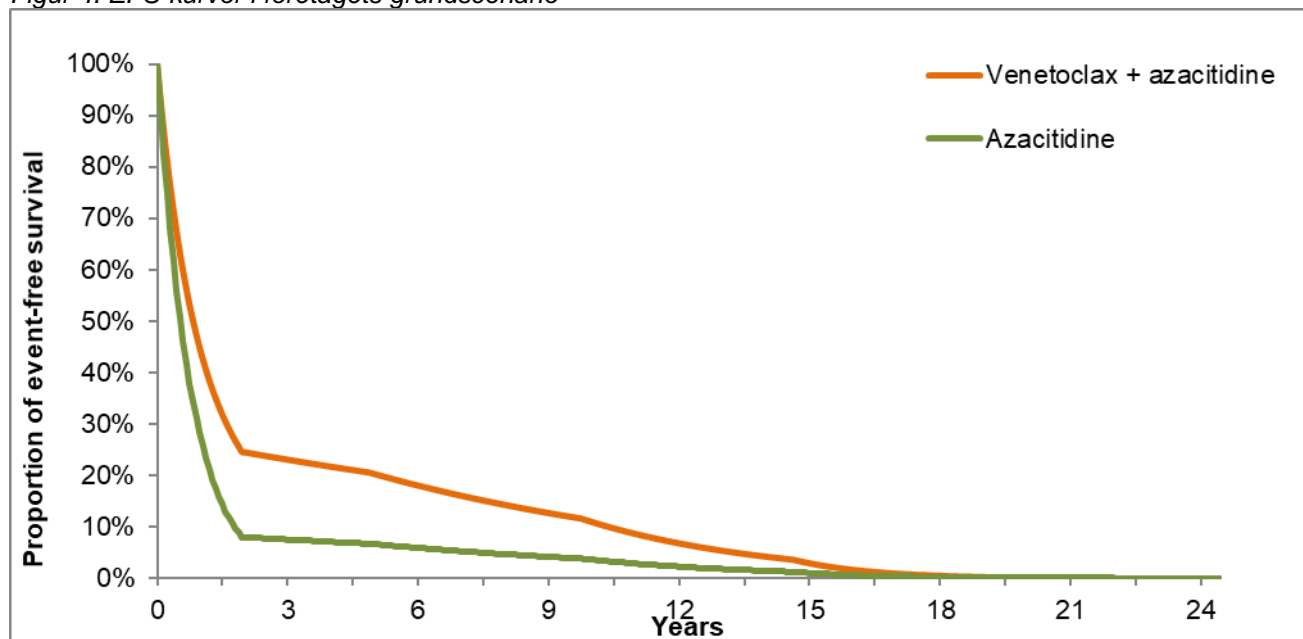
EFS

EFS definieras som tiden från behandlingsstart till datumet för första dokumenterade progression eller återfall från fullständig remission/fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodvärden (CR/CRi), behandlingssvikt eller död. I EFS-stadiet antas patienten spendera en andel av tiden i CR/CRi vilket är baserat på andelen patienter som befann sig i detta stadie under EFS. Median EFS var 9,8 månader för de som behandlades med Venclxyto+azacitidin jämfört med 7,0 månader för azacitidin-armen.

EFS-kurvorna har i företagets grundscenario extrapolerats med en Gompertzfördelning för Venclyxto+azacitidin-armen och med en exponentialfördelning för azacitidin-armen. Detta baseras på statistisk passform utifrån AIC/BIC-värden, visuell passform samt logaritmiska kumulativa hasarddiagram.

Patienter som befunnit sig i det progressionfria tillståndet i mer än två år antas vara så kallade långtidsöverlevare. Dessa patienter erhåller då en mortalitetsrisk som är dubbelt så hög som hos normalbefolkningen och kan inte längre progrediera till hälsotillståndet PD.

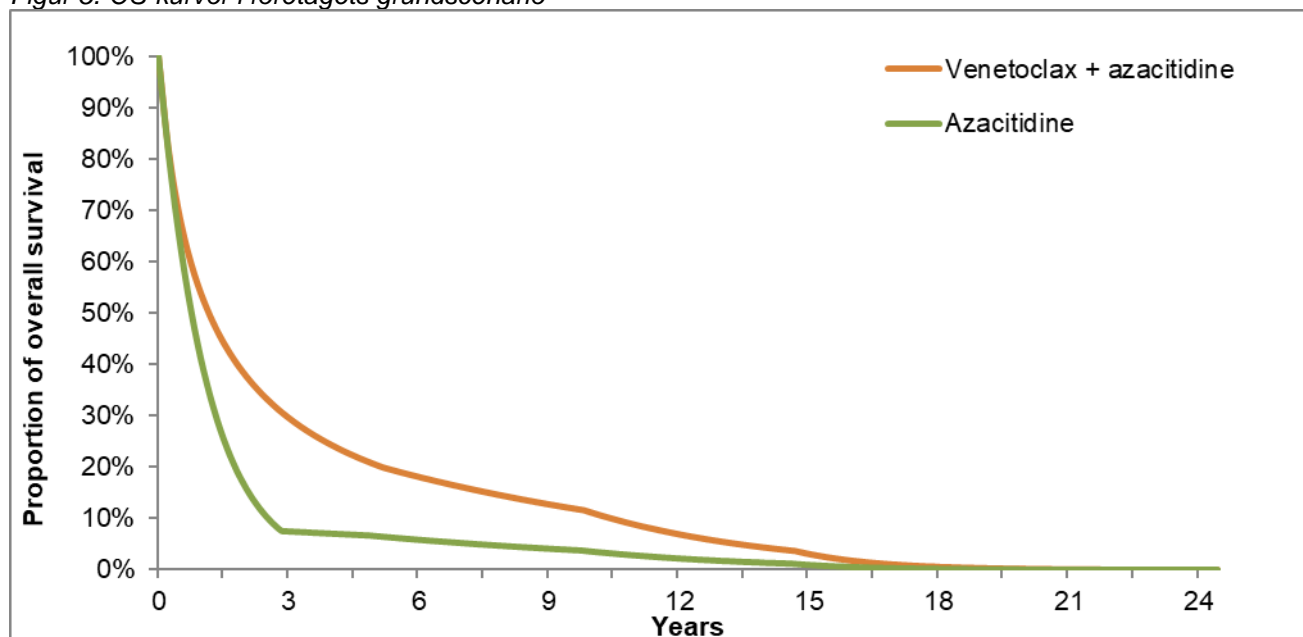
Figur 4. EFS-kurvor i företagets grundscenario



OS

OS-kurvorna har i företagets grundscenario extrapolerats med en log-normalfördelning för Venclyxto+azacitidin-armen och med en exponentialfördelning för azacitidin-armen. Detta baseras på statistisk passform utifrån AIC/BIC-värden, visuell passform samt log kumulativa hasarddiagram.

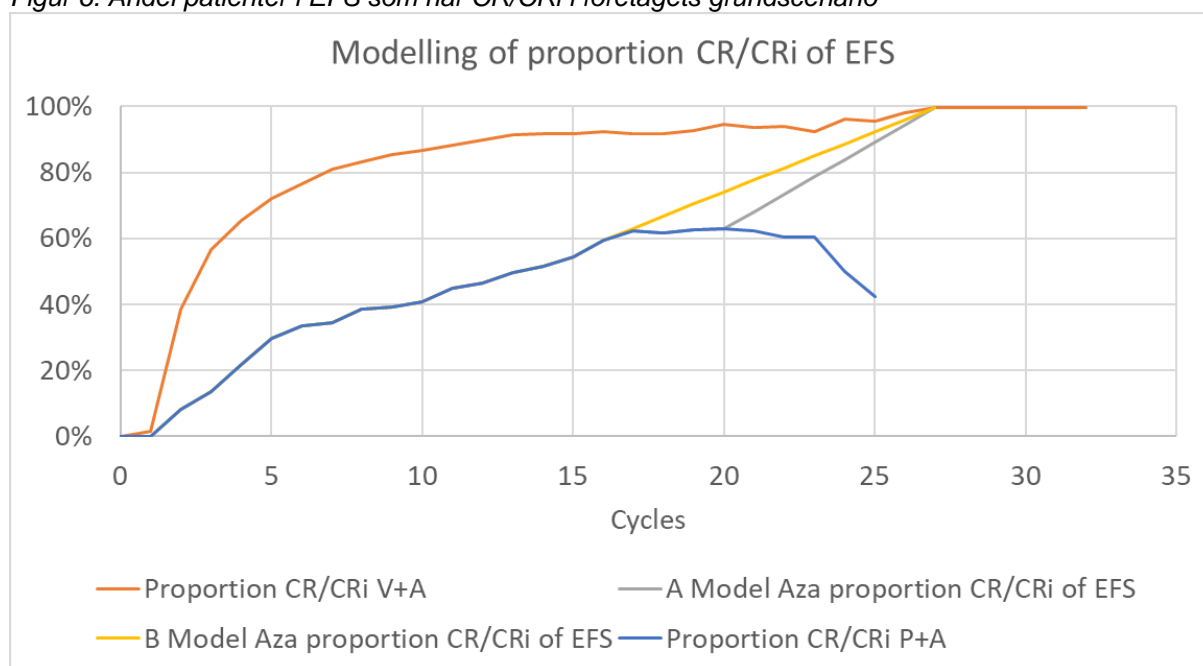
Figur 5. OS-kurvor i företagets grundscenario



CR/CRi inom EFS

Andelen patienter som befinner sig i remission modelleras med hjälp av KM-data från VIALE-A studien över patienter som antingen uppnådde komplett remission eller remission med ofullständig återhämtning av blodcellssantalet (CR/CRi). Utifrån dessa kurvor beräknas sannolikheten över tid för en patient att befinna sig i CR/CRi-stadiet. Detta görs för både Venclyxto+azacitidin-armen respektive azacitidin-armen, se figur 6. På grund av få observationer i azacitidin-armen efter 70–80 veckor görs en justering vid denna tidpunkt i azacitidin-armen då den observerade nedåtgående trenden av patienter inom EFS med CR/CRi inte anses vara rimlig. Därmed modellerar företaget en linjär trend som når 100 procent vid modellens antagna tidpunkt för långtidsöverlevnad. I företagets grundscenario antas den linjära trenden starta efter 16 modellcykler (se modell B i figur 6). Detta är enligt företaget ett konservativt antagande.

Figur 6. Andel patienter i EFS som har CR/CRi i företagets grundscenario

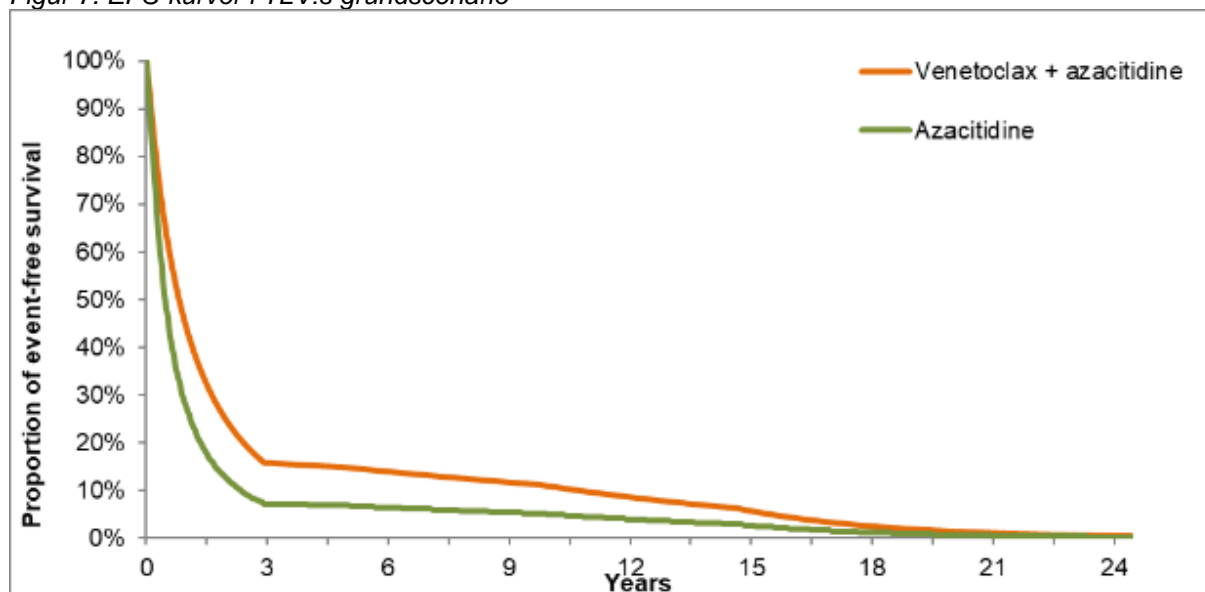


TLV:s diskussion:

Extrapolering av EFS

Företaget föreslår en Gompertzfördelning för Venclyxto+azacitidin-armen och exponentiell fördelning för azacitidin-armen. TLV bedömer att detta är ett allt för optimistiskt scenario och kommer i stället utgå från en Generaliserad gammafördelning för Venclyxto+azacitidin-armen och en Log-normal fördelning för azacitidin-armen. TLV:s EFS-kurvor presenteras i figur 7.

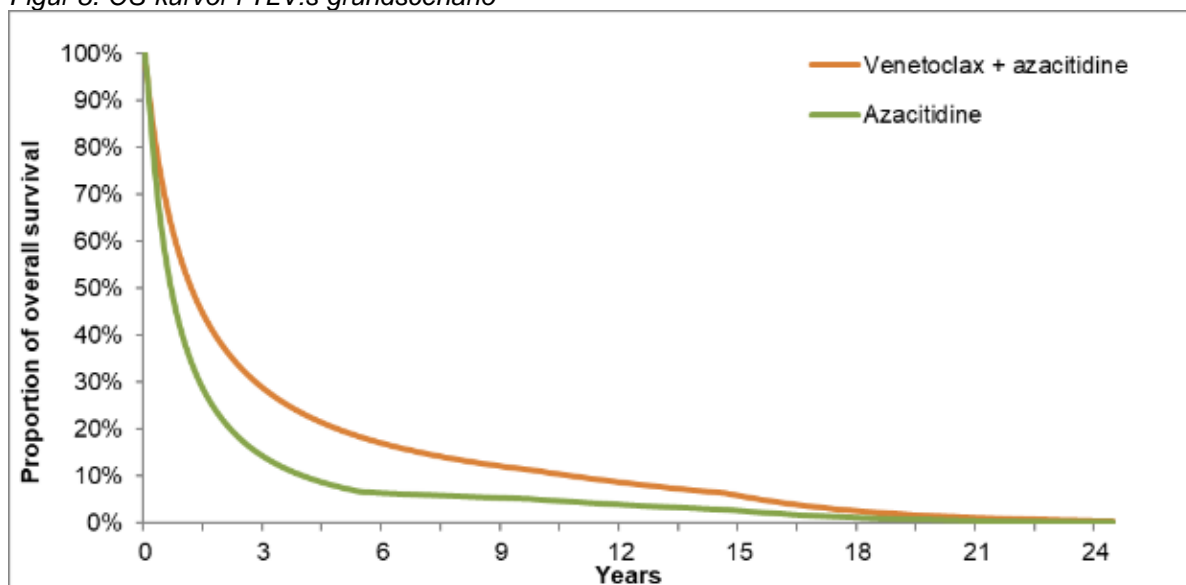
Figur 7. EFS-kurvor i TLV:s grundscenario



Extrapolering av OS:

Företaget föreslår en log-normal och exponentiell fördelning för Venclxyto+azacitidin-armen respektive azacitidin-armen. TLV bedömer att detta är ett optimistiskt scenario där kombinationsbehandling Venclxyto+azacitidin får en omfattande effektfördel som varar under lång tid till följd av antagandet om långtidsöverlevnad samt en lång tidshorisont på 25 år för patienter som är 75 år vid behandlingsstart. TLV bedömer att det saknas kliniskt stöd för detta. Studiens uppföljningstid är kort och få patienter bidrar till skattningarna i slutet av Kaplan-Meierestimaten. TLV utgår i stället från en log-normal fördelning för azacitidin-armen och en log-logistisk fördelning för Venclxyto+azacitidin-armen vilket leder till en mindre relativ effektskillnad mellan armarna jämfört med i företagets grundscenario, se figur 8 nedan.

Figur 8. OS-kurvor i TLV:s grundscenario



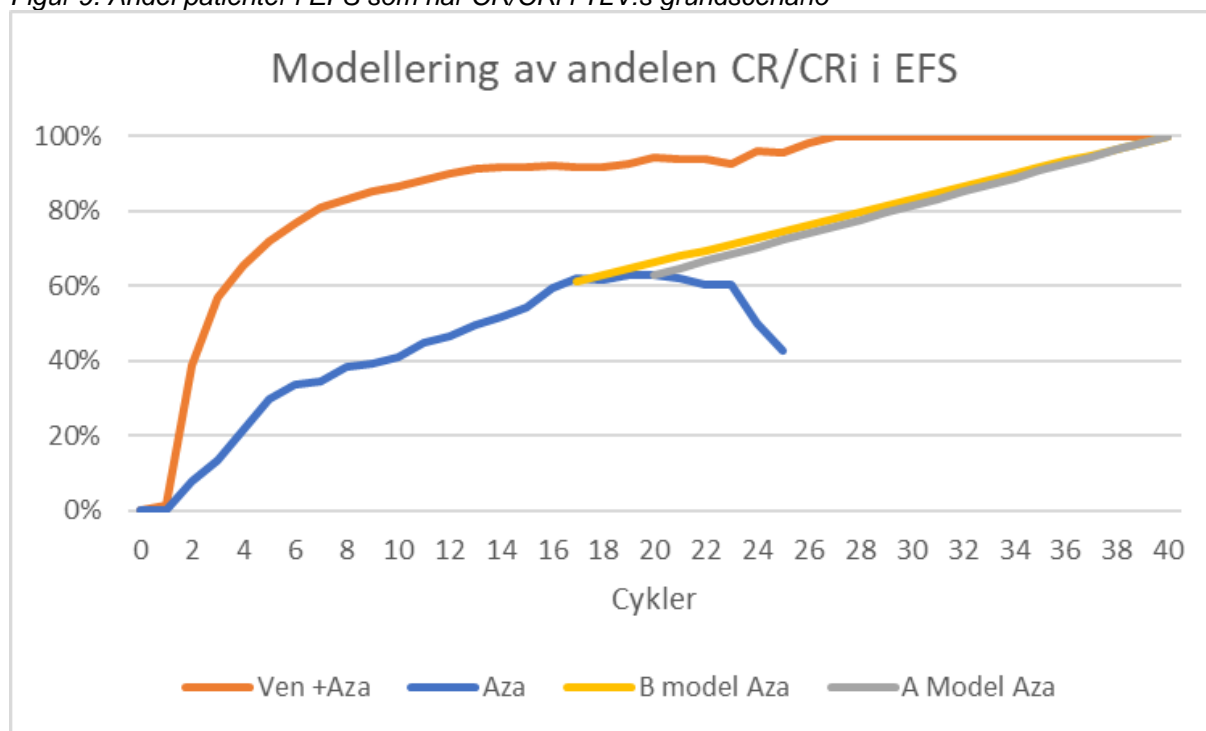
Långsiktig överlevnad

Den långsiktiga extrapoleringen av överlevnad råder det mycket stor osäkerhet kring. I tidigare utredning från TLV för patienter med AML, dnr 2861/2020, bedömdes tre år vara en rimlig tidpunkt för långsiktig överlevnad. Indikationen i nuvarande ansökan motsvarar dock en äldre

samt sjukare patientpopulation och TLV bedömer det därför ej vara rimligt att utgå från att en långsiktig överlevnad inträder tidigare än efter tre år.

Att anta långsiktig överlevnad efter tre år påverkar modelleringen av andel patienter med CR/CRi i EFS stadiet för jämförelsearmen. Detta till följd av företagets antagande om att andelen patienter med CR/CRi efter 16 cykler följer en linjär trend som når 100 procent vid modellens antagna tidpunkt för långtidsöverlevnad, se figur 9. Detta leder alltså till en något sämre prognos för jämförelsearmen.

Figur 9. Andel patienter i EFS som har CR/CRi i TLV:s grundscenario



TLV:s bedömning: TLV bedömer att EFS-kurvorna bör extrapoleras med en generaliserad gamma respektive log-logistisk fördelning för Venclxyto+azacitidin-armen respektive azacitidin-armen. OS-kurvorna bör enligt TLV extrapoleras med en log-normal och log-logistisk fördelning för Venclxyto+azacitidin-armen respektive azacitidin-armen.

I TLV:s grundscenario antas en långsiktig överlevnad först efter tre år. På grund av stora osäkerheter kring detta antagande varierar detta i känslighetsanalyser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien VIALE-A samlades data in över patienters livskvalitet med hjälp av EQ-5D-5L. Datainsamling påbörjades under första cykeln och fortlöpte sedan på dag ett i samtliga efterföljande cykler till och med det sista besöket efter att patienten avbrutit behandling. Företaget har sedan transformerat data till nyttovikter med hjälp av den svenska erfarenhetsbaserade tariffen för EQ-5D-5L [7]. I det progressionfria hälsotillståndet med CR/CRi uppgår nyttovikten till 0,859, i det progressionsfria hälsotillståndet, utan CR/CRi uppgår nyttovikten till 0,849, och i det progressionsfria tillståndet uppgår nyttovikten till 0,793. Långtidsöverlevare antas ha samma nyttovärd som patienter i hälsostadiet EFS med CR/CRi.

Företaget belyser osäkerheterna i val av tariff och har därmed inkluderat fem alternativa uppsättningar av nyttovikter för utökade känslighetsanalyser. Fyra av uppsättningarna bygger på EQ-5D-5L [8-11] och den femte bygger på det brittiska systemet för EQ-5D-3L [12] som TLV brukar använda.

Tabell 5. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsotillstånd	Nyttovikt
EFS med CR/CRi	0,859
EFS utan CR/CRi	0,849
PD	0,793

Företaget inkluderar även en nyttoförlust till följd av biverkningar baserat på VIALE-A studien.

TLV:s diskussion

TLV bedömer det som fördelaktigt att utgå från nyttovikter baserade på data från den kliniska studie effekten är baserad på (VIALE-A). I företagets modell finns möjligheten att transformera data med olika tariffer. I företagets grundscenario används den svenska, erfarenhetsbaserade, tariffen vilket generar högre nyttovikter än till exempel den brittiska, hypotetiskt baserade, tariffen. En förklaring till detta kan vara att den svenska tariffen frågar patienter som själva upplever sjukdomen vilket kan inkludera en så kallad 'coping effect', med andra ord att patienter har en tendens att bli "vana" vid sitt eget tillstånd och därmed skatta det som mindre allvarligt.

TLV kommer att utgå från den brittiska tariffen i sitt grundscenario, se tabell 6. Övriga tariffer kommer inkluderas i TLV:s känslighetsanalyser.

Tabell 6. Nyttovikter i TLV:s grundscenario

Hälsotillstånd	Nyttovikt
EFS med CR/CRi	0,739
EFS utan CR/CRi	0,726
PD	0,635

TLV:s bedömning: TLV använder nyttovikter baserade på VIALE-A-studien justerade efter den brittiska tariffen i sitt grundscenario.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

I företagets modell inkluderas kostnader för inledande behandling, efterföljande behandling, biverkningskostnader och sjukvårdskostnader i form av sjukhusinläggning, blodtransfusion och övervakningskostnader.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Venclyxto tas peroralt en gång dagligen med en rekommenderad underhållsdos på 400 mg om dagen. Behandlingen inleds med en upptrappingsperiod på tre dagar med en dosering om 100 mg, 200 mg respektive 400 mg dag ett, två och tre. Venclyxto finns i fem olika förpackningar med tre olika styrkor, se tabell 7. Kostnaden per tablett om 100 mg som används i företagets grundscenario motsvarar 477,52 kronor (AUP). Venclyxto omfattas av en sidoöverenskommelse som innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Venclyxto till regionerna. Företaget har valt att inte inkludera sidoöverenskommelsen vid beräkningen av läkemedelskostnader för Venclyxto.

Tabell 7. Aktuella förpackningar och priser för Venclyxto

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	10 mg	14 tabletter	610,08	668,53
Venclyxto	50 mg	7 tabletter	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	100 mg	7 tabletter	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	100 mg	14 tabletter	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	100 mg	112 tabletter	52 399,83	53 446,08

Azacitidin tas subkutant fem gånger per cykel med en dosering om 100 mg/m². Azacitidin är en substans som finns i fem olika generiska läkemedel med regionalt avtalade priser. Företaget har beräknat ett genomsnittligt pris för avtalade priser i åtta regioner om 488,25 kronor (AUP) som man använt i sina analyser. Under utredningens gång har samtliga regioner tecknat avtal på azacitidin. Företaget har inkommit med de nya prisuppgifterna och menar att prisutvecklingen på läkemedlet, tillsammans med utlöpningsdatum för flera av de dyrare avtalen, talar för att priset inom rimlig närtid kommer att ligga på 333–466 kronor (AUP) för Sverige som helhet. Subkutan administrering beräknas generera en administrationskostnad om 2995 kronor per administrering baserat på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021.

För läkemedel vars dosering är baserade på vikt och kroppsytta, är doseringen baserad på medelpatientens storlek. Medelpatienten antas av företaget väga 74 kilo och ha en kroppsytta på 1,81 m².

Företaget beaktar inom ramen för sin analys relativ dosintensitet vilket betyder att tillämpade läkemedelsdoser underskrider rekommenderade doser vilket i sin tur resulterar i lägre läkemedelskostnader jämfört med om rekommenderade doser hade beaktats. Relativ dosintensitet är baserat på data från VIALE-A-studien. Ingen delning av injektionsflaskor ingår i beräkningarna.

I tabell 8 återfinns läkemedelskostnad per cykel i företagets grundscenario.

Tabell 8. Läkemedelskostnad per cykel

Läkemedel	Dosering per cykel	Administrering	Relativ dosintensitet	Kostnad per Cykel*
Venclyxto+azacitidin				
Venclyxto	100 mg dag 1 200 mg dag 2 400 mg dag 3–28	Oralt	60%	29 685 kr
Venclyxto	400 mg dag 28+	Oralt	60%	32 279 kr
Azacitidin	100 mg/m ² fem dagar per cykel	Subkutant	71%	3 489 kr
Azacitidin				
Azacitidin	100 mg/m ² fem dagar per cykel	Subkutant	93%	4 542 kr

*En cykel = 28 dagar

TLV:s diskussion

TLV bedömer att priset på azacitidin bör vara beräknat utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser i samtliga regioner i Sverige. TLV har tagit fram försäljningsdata för år 2020 där Dalarna exkluderas på grund av avsaknad av försäljningsdata. Försäljningsdata är baserad på total försäljning av azacitidin oavsett indikation. Det viktade genomsnittliga priset för azacitidin som används i TLV:s grundscenario blir därmed 555,33 kronor per förpackning.

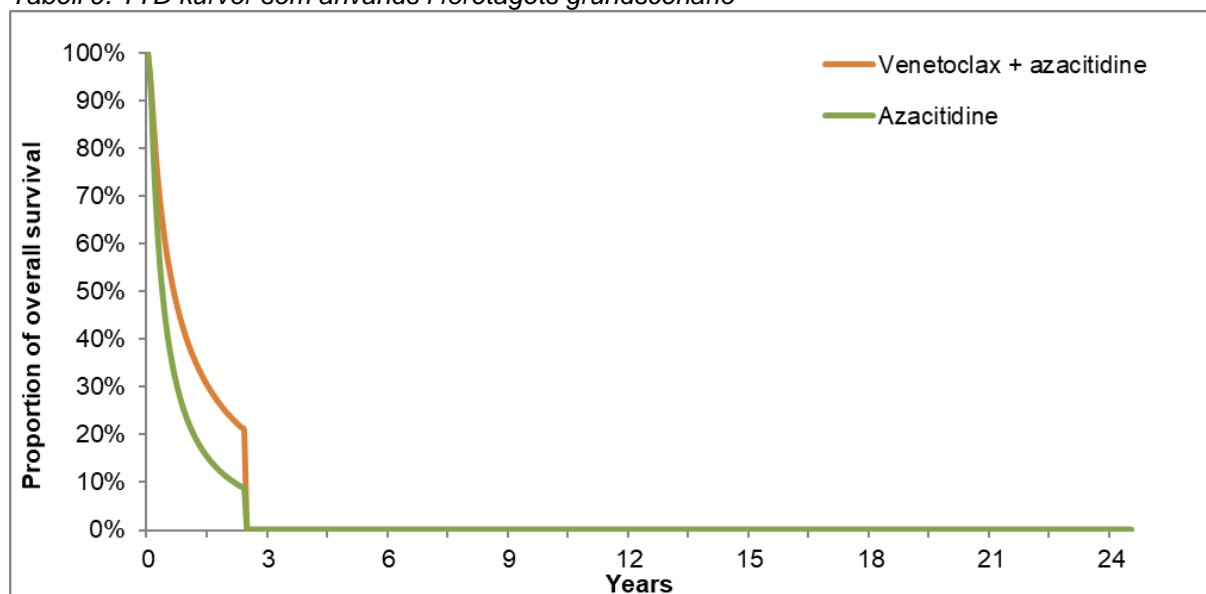
TLV:s bedömning: TLV använder ett viktat genomsnittspris för azacitidin om 555,33 kronor per förpackning (AUP).

Den relativa dosintensiteten för Venclyxto är mycket osäker och har stor påverkan på resultatet. Dosintensiteten varierar därför i känslighetsanalyser.

Behandlingsduration

Andel patienter som står på initial behandling under respektive cykel baseras på en TTD-kurva. TTD är en förkortning för time on treatment discontinuation, vilket betyder tid till avslut av behandling. Tillämpade TTD-kurvor är baserad på KM-data från VIALE-A studien och extrapoleras med en log-normal fördelning. Valet av extrapoleringsfördelning grundar sig i statistisk- och visuell passform. Företaget har även inkluderat antagandet om att samtliga patienter står på behandling i maximalt 2,5 år (då patienten antas uppnått så kallad långsiktig överlevnad) alternativt avslutar behandling vid progression.

Tabell 9. TTD kurvor som används i företagets grundscenario



TLV:s bedömning: Då TLV bedömer att långsiktig överlevnad uppnås först efter tre år justerar TLV behandlingens längd till max 3,5 år. TLV bedömer behandlingstiden som osäker då vårdprogrammet rekommenderar behandling till progression. Detta antagande justeras därför i en känslighetsanalys.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Efterföljande behandling

Företaget baserar andelen patienter som får efterföljande behandling samt fördelningen mellan de olika behandlingarna på data från VIALE-A studien. Endast behandlingsalternativ som fler än fem procent fick i studien inkluderas i modellen. Behandlingarna som erhålls i andra linjen presenteras i tabell 10. I modellen påverkar detta endast kostnadsackumuleringen och inte överlevnaden.

Tabell 10. Efterföljande behandling med azacitidin som hypometylerande läkemedel

Efterföljande behandling	Första linjens behandling	
	Venclyxto+azacitidin	azacitidin
Azacitidin	1,7%	6,2%
Cytarabin	6,6%	11,7%
Gemtuzumabozogamicin	0,0%	1,4%
Hydroxikarbamid	2,4%	4,1%
Decitabine	1,7%	4,8%
Totala kostnader	25 545 kr	60 461 kr

TLV:s bedömning: Huruvida företagets uppskattade fördelning mellan efterföljande behandlingsalternativ korrekt motsvarar svensk klinisk praxis är osäkert. Kostnaderna varierar därför i känslighetsanalyser.

Administrationskostnader

I modellen inkluderas en administrationskostnad på 2 995 kronor för subkutan administrering och 5 878 kronor för intravenös administrering baserat på Södra sjukvårdsregionens prislister för 2021.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets valda administrationskostnader som rimliga.

Övriga kostnader

Företaget inkluderar även kostnader för rutinvård, sjukhusvård, biverkningar och palliativ vård.

TLV:s bedömning: Då kostnader för biverkningar och palliativ vård har liten inverkan på resultatet har TLV inte bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

Kostnader för rutinvård och sjukhusvård varierar i känslighetsanalyser för att ta hänsyn till osäkerheter.

Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

4 Resultat

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

Enligt företagets grundscenarion uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 361 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin. Företagets grundscenarion presenteras i avsnitt 4.1 och deras känslighetsanalyser presenteras i stycke 4.1.2.

I TLV:s grundscenarion uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot behandling med azacitidin. TLV:s grundscenarion presenteras mer utförligt i avsnitt 4.2 och TLV:s känslighetsanalyser presenteras i stycke 4.2.2.

4.1 Företagets grundscenarion

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarion

- 25 års tidshorisont.
- Tillämpat jämförelsealternativ: azacitidin.
- Långtidsöverlevnad efter två år.
- Maximal behandlingstid om 2,5 år.
- EFS-KM-estimatet för venclyxto + azacitidin-armen har extrapolerats med en Gompertz-fördelning.
- EFS-KM-estimatet för azacitidin-armen har extrapolerats med en exponentialfördelning.
- OS-KM-estimatet för venclyxto + azacitidin-armen har extrapolerats med en log-normalfördelning.
- OS-KM-estimatet för azacitidin-armen har extrapolerats med en exponentialfördelning.
- Nyttovikter mappas med hjälp av den svenska tariffen

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarion

Företagets grundscenarion visar på en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår om cirka 361 000 kronor jämfört med azacitidin, se tabell 11. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka 427 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till cirka 1,18.

Tabell 11. Resultat i företaget grundscenarion jämfört med azacitidin

	Venclyxto + azacitidin	azacitidin	Skillnad
Läkemedelskostnader	453 867 kr	37 900 kr	415 967 kr
Administrationskostnader	190 361 kr	124 950 kr	65 412 kr
Totala kostnader	1 523 389 kr	1 096 677 kr	426 712 kr
Händelsefria levnadsår (odiskonterat)	2,89	1,34	1,55
Levnadsår (odiskonterat)	3,21	1,58	1,63
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,40	1,22	1,18
Kostnad per vunnet levnadsår		309 747 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		361 474 kr	

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår mellan 119 902 och 508 533 kronor. Det som har störst påverkan på resultatet är val av extrapoleeringsfördelningar, tid för långsiktig överlevnad, behandlingslängd och val av tariff för mappning av nyttovikter.

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Långtidsöverlevnad efter tre år.
- Maximal behandlingslängd om 3,5 år.
- EFS-KM-estimatet för vencylxto + azacitidin-armen har extrapolerats med en gammafördelning.
- EFS-KM-estimatet för azacitidin-armen har extrapolerats med en log-normalfördelning.
- OS-KM-estimatet för vencylxto + azacitidin-armen har extrapolerats med en log-logistisk fördelning.
- OS-KM-estimatet för azacitidin-armen har extrapolerats med en log-normalfördelning.
- Nyttovikter mappas med hjälp av den brittiska tariffen.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin, se tabell 12. Skillnaden i totala kostnaden uppgår till cirka 610 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,88.

Tabell 12. Resultat i TLV:s grundscenario

	Vencylxto + azacitidin	azacitidin	Skillnad
Läkemedelskostnader	531 686 kr	47 308 kr	484 377 kr
Administrationskostnader	219 997 kr	137 126 kr	82 871 kr
Totala kostnader	1 863 816 kr	1 253 773 kr	610 042 kr
Händelsefria levnadsår (odiskonterat)	2,80	1,56	1,25
Levnadsår (odiskonterat)	3,38	1,91	1,47
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,09	1,21	0,88
Kostnad per vunnet levnadsår		500 838 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		690 774kr	

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med stor osäkerhet, se tabell 13. Det som har störst påverkan på resultatet är variation av extrapoleringsfördelning, långtidsöverlevnad, behandlingstid, relativ dosintensitet samt tariff för framtagande av nyttovikter. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår mellan 425 000 och 1,22 miljoner kronor.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalys	Kostnad per QALY	Skillnad i procent
Grundscenario	690 774 kr	
Tidshorisont och diskontering		
10 års tidshorisont	835 433 kr	20,94%
15 års tidshorisont	726 861 kr	5,22%
20 års tidshorisont	697 189 kr	0,93%
0% diskonteringsränta	630 489 kr	-8,73%
5% diskonteringsränta	727 935 kr	5,38%
Extrapoleringsfördelningar		
EFS (Venclyxto+azacitidin): Weibull	1 027 700 kr	48,78%
EFS (Venclyxto+azacitidin): Gompertz	687 924 kr	-0,41%
EFS (azacitidin): Exponential	424 908 kr	-38,49%
EFS (azacitidin): Log-logistisk	763 598 kr	10,54%
OS (Venclyxto+azacitidin): Log-normal	720 422 kr	4,29%
OS (Venclyxto+azacitidin): generaliserad gamma	745 200 kr	7,88%
OS (Venclyxto+azacitidin): Weibull	554 842 kr	-19,68%
OS (azacitidin): Exponential	764 576 kr	10,68%
OS (azacitidin): Log-logistisk	678 629 kr	-1,76%
OS (azacitidin): Weibull	763 364 kr	10,51%
OS (azacitidin): Gompertz	763 531 kr	10,53%
TTD (samtliga): Log-logistisk	684 611 kr	-0,89%
TTD (samtliga): Gamma	697 665 kr	1,00%
Långsiktig överlevnad och maximal behandlingstid		
Långsiktig överlevnad: 3 år. Max behandlingstid: 4 år	729 960 kr	5,67%
Långsiktig överlevnad: 4 år. Max behandlingstid: 4,5 år	964 582 kr	39,64%
Långsiktig överlevnad: aldrig. Max behandlingstid: 3,5 år	1 021 000 kr	47,81%
Långsiktig överlevnad: aldrig. Max behandlingstid: progression	1 222 099 kr	76,92%
Långsiktig överlevnad: 2 år. Max behandlingstid: 2,5 år	461 393 kr	-33,21%
Långsiktig överlevnad: 3 år. Max behandlingstid: progression	1 165 578 kr	68,74%
Kostnader		
Efterföljande behandling jämförelsealternativ -50%	723 629 kr	4,76%
Efterföljande behandling jämförelsealternativ +50%	657 920 kr	-4,76%
Vårdkostnader EFS (med CR/CRi) -50%	655 344 kr	-5,13%
Vårdkostnader EFS (med CR/CRi) +50%	726 204 kr	5,13%
Vårdkostnader EFS (utan CR/CRi) -50%	816 985 kr	18,27%
Vårdkostnader EFS (utan CR/CRi) +50%	564 564 kr	-18,27%
Vårdkostnader PD -50%	581 335 kr	-15,84%
Vårdkostnader PD +50%	800 213 kr	15,84%
Relativ dosintensitet samtliga 80%	880 659 kr	27,49%
Relativ dosintensitet samtliga 70%	788 363 kr	14,13%

Nyttovikter		
Svenska tariffen	589 102 kr	-14,72%
Tyska tariffen	603 464 kr	-12,64%
Kanadensiska tariffen	636 151 kr	-7,91%
Danska tariffen	621 440 kr	-10,04%

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten vid jämförelse mot azacitidin är hög på grund av osäkerheter i behandlingseffekt samt långtidsöverlevnad efter studietiden.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att varje år diagnostiseras ungefär 350 personer med AML. Bland dessa patienter är 50 procent aktuella för kemoterapi med eller utan stamcellstransplantation. Ungefär 30 procent får palliativ vård till följd av hög ålder eller kraftig samsjuklighet och 15 till 20 procent, alltså ungefär 60 patienter, får hypometylerande läkemedel.

Martin Höglund, ordförande i svenska AML-gruppen, har kommenterat VIALE-A studien med en estimering om 50 nya patienter per år för den aktuella indikationen.

[-----

-----]

[-----

-----]

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

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Venclxyto i kombination med azacitidin för vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. Relevant jämförelsealternativ utgörs av azacitidin i monoterapi. TLV:s analyser är baserade på fastställt AUP för Venclxyto, trots att Venclxyto omfattas av en sidoöverenskommelse.

I TLV:s grundscenario presenteras en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan 425 000 och 1,22 miljoner kronor.

Osäkerheten i resultaten är hög på grund av att den långsiktiga effekten i behandlingsarmarna är osäker. Värt att notera är dock att de flesta känslighetsanalyser TLV genomfört visar att kostnaden för behandling med Venclxyto+azacitidin är rimlig i förhållande till nyttan.

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Praxis

6.3.1 Rydapt (dnr 2432/2017)

I januari 2018 beslutade TLV att särläkemedlet Rydapt, kapsel, skulle ingå i förmånssystemet med generell subvention. Rydapt används för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML, som är positiv för mutation i FLT3-genen. Bekräftad FLT3-mutation medför, enligt beslutet för Rydapt, högre risk för återfall och död än vid AML som är negativ för FLT-3 mutation.

Rydapt var därutöver också godkänt för behandling av det sällsynta tillståndet avancerad systemisk mastocytos. Indikationen som berörde avancerad systemisk mastocytos låg dock inte till grund för bedömningen. Företaget hade beräknat det totala antalet patienter med avancerad systemisk mastocytos till ungefär fem per år och hade angett att inga nya indikationer för Rydapt var att vänta inom de närmaste fem åren.

Rydapt ges vid AML i en behandlingssekvens som omfattar en induktionsfas (intensiv cytostatikaterapi i syfte att uppnå komplett remission), en konsolideringsfas (en till tre cytostatikakurer och/eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation) och en underhållsfas (Rydapt som enda läkemedel). TLV bedömde att det relevanta jämförelsealternativet till Rydapt under induktions- och konsolideringsfasen var standard kemoterapibehandling med daunorubicin och cytarabin. Jämförelsealternativet till Rydapt som underhållsbehandling bedömdes vara ingen behandling. Valet av jämförelsealternativ baserades på det då gällande nationella vårdprogrammet för AML samt på den utvärdering av Rydapt som utförts av EUnetHTA.

Effekten av Rydapt i kombination med standardkemoterapi hade jämförts mot placebo plus standardkemoterapi i den kliniska studien RATIFY. I studien utvärderades även Rydapt i monoterapi som efterföljande underhållsbehandling jämfört med placebo. En statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad uppvisades hos patienter som behandlats med Rydapt i kombination med standardbehandling. Fler patienter som fått Rydapt uppnådde komplett remission och av de som uppnådde komplett remission var den sammanlagda återfallsfrekvensen efter 12 månader lägre efter behandling med Rydapt (26 procent) jämfört med efter behandling med placebo (41 procent). I studien sågs emellertid ingen överlevnadsfördel av

Rydapt hos kvinnor och det saknades en entydig förklaring till den observerade könsskillnaden.

I den hälsoekonomiska modellen var det framför allt läkemedelskostnaden som var drivande för resultaten. Även vårdkostnader och resursutnyttjande, främst för hälsostadiet återfall, hade en mycket stor inverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. En osäkerhet i de resultat som den hälsoekonomiska modellen genererade låg i att patienternas genomsnittliga ålder i den kliniska studien, och därmed i den hälsoekonomiska modellen, var lägre jämfört med åldern hos den patientpopulation som bedömdes vara lämpad för högdos kemoterapibehandling i Sverige. TLV:s känslighetsanalyser resulterade emellertid i att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår låg mellan 780 000 kronor och 970 000 kronor, vilket bedömdes som rimligt baserat på sjukdomens svårighetsgrad.

6.3.2 Xospata (dnr 2861/2020)

I februari 2021 beslutade TLV om subvention för Xospata, tabletter, med begränsning till dåvarande godkänd indikation, d.v.s. som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär AML med en FLT3-mutation. TLV bedömde, i likhet med företaget, att konventionell kemoterapi/omvårdnad bestående av antingen högintensiv kemoterapi (med exempelvis FLAG-IDA), lågintensiv kemoterapi (med exempelvis azacitidin eller lågdos cytarabin) eller bästa understödjande behandling, utgjorde det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV bedömde att behandling med Xospata i monoterapi, jämfört med konventionell kemoterapi/omvårdnad, resulterade i en kliniskt relevant förlängning av total överlevnad hos patienter med refraktär eller recidiverande AML och med en FLT3-mutation. Behandling med Xospata ökade även andelen patienter som kunde erbjudas allogena stamcellstransplantation. Studien tydde däremot inte på någon överlevnadsfördel vid fortsatt behandling med Xospata hos patienter som genomgått stamcellstransplantation. I TLV:s grundscenario vann patienterna som behandlas med Xospata 0,9 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) jämfört med de som behandlades med konventionell kemoterapi/omvårdnad. Med hänsyn tagen till innehållet i den sidoöverenskommelse som tecknades med avseende på försäljningen av Xospata uppgick kostnaden per vunnet QALY i förhållande till jämförelsealternativet till cirka 960 000 kronor. Detta bedömdes som rimligt med beaktande av tillståndets svårighetsgrad.

7 Sammanvägning

Akut myeloisk leukemi (AML) är ett samlingsnamn för sjukdomar som utgår från förstadier av blodbildande myeloida celler (granulocyter, erythrocyter och/eller trombocyter). Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med AML som mycket hög, då obehandlad sjukdom leder till döden inom några veckor eller månader.

Enligt aktuellt vårdprogram för AML är hypometylerande behandling med azacitidin ett alternativ för patienter som inte är aktuella för intensiv induktionsbehandling. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, äldre patienter med leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom (oberoende av samsjuklighet) samt patienter som har svår samsjuklighet bör i första hand erbjudas hypometylerande behandling.

TLV bedömer att behandling med azacitidin är relevant jämförelsealternativ till behandling med venetoklax i kombination med azacitidin.

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Genom att venetoklax binder till BLC-2-proteinet hämmas denna och celldöd induceras i tumörcellerna. Cellens känslighet för venetoklax ökar i närvaro av ett hypometylerande läkemedel.

Effekt och säkerhet av venetoklax i kombination med azacitidin jämfört med placebo i kombination med azacitidin har utvärderats i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III-studie, VIALE-A (M15-656) samt i en stödande icke-randomiserad fas I-studie, M14-358. Studiedata från VIALE-A visar att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin ger statistiskt signifikant längre total överlevnad, händelsefri överlevnad och responsduration. Studiedata visar även att behandling med venetoklax i kombination med azacitidin ger snabbare uppnådd remission samt fler patienter i remission, transfusionsoberoende och utan kvarvarande mätbar sjukdom jämfört med behandling med azacitidin. Livskvaliteten hos patienter med venetoklax i kombination med azacitidin ansågs bättre än med bara azacitidin.

Företagets hälsoekonomiska underlag består utav en hälsoekonomisk modell där kombinationsbehandlingen Venclyxto och azacitidin jämförs med azacitidin i monoterapi. Företaget uppskattar en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår vid denna jämförelse om cirka 361 000 kronor. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka 427 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 1,18.

TLV bedömer företagets hälsoekonomiska modell som rimlig men har gjort några justeringar gällande företagets antaganden kring nyttovikter, extrapoleringar, långsiktig överlevnad samt maximal behandlingslängd. TLV:s analyser är baserade på fastställt AUP för Venclyxto, trots att Venclyxto omfattas av en sidoöverenskommelse. Efter TLV:s justeringar visar den hälsoekonomiska analysen på en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om cirka 691 000 kronor vid jämförelse mot azacitidin. Skillnaden i totala kostnaden uppgår till cirka 610 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,88.

Osäkerheten i resultaten är hög främst med anledningen osäkerheter i den långsiktiga behandlingseffekten samt långtidsöverlevnad efter studietiden. För att hantera dessa osäkerheter har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser där kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår varierar mellan 425 000 – 1,22 miljoner kronor. Värt att notera är dock att de flesta känslighetsanalyser TLV genomfört visar att kostnaden för behandling med Venclyxto+azacitidin är rimlig i förhållande till nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras i

kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av vuxna patienter med ny-diagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Referenser

- [1] G. Juliusson. "Akut myeloisk leukemi (AML)." Internetmedicin. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/akut-myeloisk-leukemi-aml/> (accessed 2021-10-21, 2021).
- [2] (RCC "Nationellt vårdprogram Akut myeloisk leukemi," 2021-06-29 2020. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/vardprogram/>
- [3] Fass. "Venclxyto - Produktresumé." <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20151017000041&userType=0&docType=6&scrollTop=715.2000122070312> (accessed 2021-09-24, 2021).
- [4] C. D. DiNardo *et al.*, "Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia," *N Engl J Med*, vol. 383, no. 7, pp. 617-629, Aug 13 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
- [5] K. W. Pratz *et al.*, "589 Delays in Time to Deterioration of Health-Related Quality of Life Were Observed in Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Venetoclax in Combination with Azacitidine or in Combination with Low-Dose Cytarabine," presented at the 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, 2020-12-07, 2020, Oral. [Online]. Available: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper133912.html>.
- [6] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Venclxyto- CHMP extension of indication variation assessment report EMA/CHMP/206518/2021," European Medicines Agency 2021. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [7] K. Burstrom *et al.*, "Experience-Based Swedish TTO and VAS Value Sets for EQ-5D-5L Health States," *Pharmacoeconomics*, vol. 38, no. 8, pp. 839-856, Aug 2020, doi: 10.1007/s40273-020-00905-7.
- [8] F. Xie *et al.*, "A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada," *Med Care*, vol. 54, no. 1, pp. 98-105, Jan 2016, doi: 10.1097/MLR.0000000000000447.
- [9] C. E. Jensen, S. S. Sorensen, C. Gudex, M. B. Jensen, K. M. Pedersen, and L. H. Ehlers, "The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data," *Appl Health Econ Health Policy*, vol. 19, no. 4, pp. 579-591, Jul 2021, doi: 10.1007/s40258-021-00639-3.
- [10] K. Ludwig, J. M. Graf von der Schulenburg, and W. Greiner, "German Value Set for the EQ-5D-5L," *Pharmacoeconomics*, vol. 36, no. 6, pp. 663-674, Jun 2018, doi: 10.1007/s40273-018-0615-8.
- [11] B. van Hout *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health*, vol. 15, no. 5, pp. 708-15, Jul-Aug 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
- [12] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, no. 11, pp. 1095-108, Nov 1997, doi: 10.1097/00005650-199711000-00002.

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.