TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Imbruvica (ibrutinib)

Utvärderad del av indikation

Imbruvica i kombination med venetoklax för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

FÖRSLAG TILL BESLUT

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

Förslag till begränsning

i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL

Förslag till villkor

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

Dnr 826/2023

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Imbruvica (ibrutinib), kapsel/tablett, L01EL01
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Antalet patienter med KLL som är aktuella för primärbehandling med läkemedel uppskattas till cirka 300 per år.
Företagets prognostiserade försäljning	Andelen patienter som antas få kombinationsbehandling med Imbruvica + Venclyxto som primärbehandling uppskattas av företaget vara [----------]. Det totala antalet patienter som får primärbehandling antas inte öka. Prognostiserat patientantal anses rimligt.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-09-05

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Imbruvica	140 mg	28 st tabletter	15 999,48	16 365,72
Imbruvica	140 mg	120 st kapslar	69 092,60	70 138,85
Imbruvica	280 mg	28 st tabletter	32 044,30	32 731,44
Imbruvica	420 mg	28 st tabletter	48 089,13	49 097,16

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Minna Klintz Syréhn (jurist)

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

Kliniska experter: Martin Höglund, docent/överläkare, Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till tidsbegränsad behandling med Imbruvica (ibrutinib) i kombination med Venclyxto (venetoklax) utgörs av Venclyxto i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab). I nationella behandlingsriktlinjer rekommenderas tidsbegränsad behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro för samtliga patientgrupper som omfattas av ansökan. TLV har tidigare bedömt att kostnaden för tidsbegränsad behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro är rimlig för aktuella patientgrupper.
Relativ effekt och säkerhet	Tillgången på uppföljningsdata för behandlingskombinationen ibrutinib + venetoklax är fortfarande relativt begränsad sett utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa medianöverlevnad. Relativ effekt, ibrutinib + venetoklax kontra venetoklax + obinutuzumab, har utvärderats av företaget genom en förankrad matchad indirekt jämförelse (MAIC) av resultat från fas III-studierna GLOW och CLL14. Företaget har låtit göra en förankrad MAIC då behandling i jämförelsearmen i GLOW respektive CLL14 utgjorts av klorambucil + obinutuzumab. Företagets indirekta jämförelser visar på hasardkvoter avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och tid till nästa behandling (TTNT) som är till fördel för behandlingskombination ibrutinib + venetoklax. Resultat i indirekta jämförelser är behäftat med osäkerhet. Det förekommer skillnader i metodik för att fastställa sjukdomsprogress mellan studierna. Även behandlingslängden för klorambucil i jämförelsearmar skiljer sig mellan studierna. Ovan nämnda skillnader försvårar tolkningen av MAIC. Baserat på ovan nämnda osäkerheter i analysen görs bedömningen att det utifrån befintligt underlag inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende behandlingseffekt. Sammantaget bedömer TLV att tidsbegränsad behandling med ibrutinib + venetoklax och venetoklax + obinutuzumab i nuläget får anses ha jämförbar effekt.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadsjämförelse.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnader.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Kostnader för efterföljande behandlingslinjer är förenat med hög osäkerhet då det är ovisst hur stor andel patienter som får respektive behandling i svensk klinisk praxis. Behandlingsprinciper vid KLL är ett område med pågående förändring. Andelen patienter som förväntas erhålla BTK-hämmare i monoterapi (kontinuerlig behandling) som efterföljande behandling har stor inverkan på resultatet. Även antaganden om behandlingsduration för efterföljande behandling med BTK-hämmare (kontinuerlig behandling) är av betydelse för resultatet. Längre behandlingstid innebär en större kostnadsbesparing för Imbruvica + Venclyxto totalt sett.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Med beaktande av befintlig sidoöverenskommelse visar TLV:s kostnadsjämförelse att kostnaden för Imbruvica + Venclyxto är lägre än kostnaden för Venclyxto + Gazyvaro. I kostnadsjämförelsen inkluderas behandlingskostnader för primärbehandling och efterföljande behandling. Kostnader för hantering av biverkningar inkluderas inte.
Sammanvägd bedömning	Utifrån gällande behandlingsriktlinjer vid återfall eller refraktär sjukdom, och till följd av att en ny tidsbegränsad behandling introduceras, antas det vara rimligt att färre patienter får kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som efterföljande behandling, vilket innebär en kostnadsbesparing avseende total behandlingskostnad under vårdförloppet vid KLL. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1
2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 1
2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 2
3 Läkemedlet 2
3.1 Indikation 2
3.2 Verkningsmekanism 2
3.3 Dosering/administrering 2
4 Aktuella behandlingsrekommendationer 3
5 Jämförelsealternativ 4
6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 5
6.1 Kliniska studier 5
6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt i den hälsoekonomiska analysen 9
7 Hälsoekonomi 14
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 14
7.2 Kostnader 15
7.2.1 Dosering 15
7.2.2 Kostnader för läkemedlet 16
7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande 17
8 Resultat av hälsoekonomisk analys 20
8.1 TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.1.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.1.3 TLV:s känslighetsanalyser 21
8.1.4 Osäkerhet i resultaten 21
8.1.5 Samlad bedömning av resultaten 22
9 Regler och praxis 22
9.1 Den etiska plattformen 22
9.2 Författningstext m.m. 22
10 Referenser 23
Bilaga 1 25

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om utökad subvention med förmånsbegränsning. Ansökan avser Imbruvica i kombination med venetoklax under en fast behandlingstid för behandlingsnaiva patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Företaget har i tidigare subventionsansökan (dnr 4876/2014) ansökt om att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med KLL och recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL). TLV beslutade i juni 2015 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning till behandling av patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; del (17p) eller en genmutation i *TP53*-genen.

Företaget har vid ett senare tillfälle inkommit med en subventionsansökan (dnr 520/2022) avseende utökad subvention för en begränsad patientgrupp med tidigare obehandlad KLL. Ansökan avsåg Imbruvica i monoterapi vid behandling av KLL med omuterad IGHV-gen och/eller påvisad kromosomavvikelse del(11q). TLV beslutade i september 2022 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

KLL utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats och ackumulerats i benmärg och blod [1]. Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress med behov av behandling. I Sverige rapporteras cirka 550–600 nya fall av KLL per år [1-4]. Behandlingen av KLL har utvecklats de senaste 20 åren och lett till en successivt förbättrad överlevnad. Idag lever cirka 6 000 personer med sjukdomen i Sverige. Estimat av framtida prevalens i Sverige visar på en sannolik fortsatt ökning av antal patienter som lever med sjukdomen [4, 5]. Medianålder vid diagnos för patienter rapporterade till nationellt kvalitetsregister för KLL är 72 år [3].

KLL behandlas endast när sjukdomen ger symtom eller besvär för patienten [1, 2]. Symtom och fynd kan innefatta lymfocytos, anemi, förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever, feber, viktnedgång och infektionskänslighet. Ungefär 60 procent av patienterna utvecklar ett behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. Cirka 300 patienter uppskattas vara aktuella för primärbehandling med läkemedel årligen. KLL karakteriseras av relativt lång medianöverlevnad och där uppföljning måste göras över långa tidsperioder för att kunna följa eventuella förändringar i till exempel överlevnad. Observerad relativ femårsöverlevnad (nationellt kvalitetsregister för KLL, diagnosår 2007-2022) vid start av behandling ligger på 85 procent för patienter yngre än 65 år. För de äldre patienterna (≥ 65 år) är observerad relativ femårsöverlevnad 63 procent [2]. Närvaro av vissa kromosomala avvikelser i KLL-cellkloner, främst i form av del(17p)[1], *TP53*-mutation[2] och omuterad IGHV[3] är förenat med sämre prognos.

[1] Del(17p) och del(11q) innebär att en del av kromosom 17 respektive 11 saknas.
[2] *TP53* är tumörsuppressorgen på kromosom 17. Isolerade *TP53*-mutationer påvisas hos cirka 5 procent av obehandlade patienter.
[3] Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain gene). Dess mutationsstatus förblir stabilt under sjukdomsförloppet och behöver bara analyseras en gång. IGHV är omuterad (U-CLL) hos strax under 60 procent av patienterna.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan behandlingskombinationen Imbruvica + Venclyxto och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom TLV presenterar en kostnadsjämförelse, har svårighetsgraden inte någon betydelse för beslutet. Därför gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.

3 Läkemedlet

Imbruvica innehåller den verksamma substansen ibrutinib. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Imbruvica (kapslar 140 mg) utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 21 oktober 2014.

Under 2019 godkändes även formuleringen Imbruvica filmdragerad tablett i styrkorna 140 mg, 280 mg, 420 mg samt 560 mg.

3.1 Indikation

För behandling av KLL har Imbruvica följande indikationer:

- Imbruvica som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL.

- Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

3.2 Verkningsmekanism

Den verksamma substansen i Imbruvica, ibrutinib, är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinas (BTK)[6, 7]. BTK ingår i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar i B-lymfocyter. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cellsmaligniteter, inklusive KLL. Behandling med ibrutinib orsakar hämning av BTK och nedströms cellsignaleringsvägar med påverkan på malign cellproliferation och antalet cancerceller minskar.

Venclyxto innehåller venetoklax som verksam substans, som är en hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi. Bindningen av venetoklax till bindningsställe för BH3 på BCL-2 tränger bort andra proteiner med BH3-motiv.

Ibrutinib och venetoklax uppges ha synergistiska verkningsmekanismer [8].

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Imbruvica för behandling av KLL är 420 mg (intas oralt) en gång dagligen. Behandling med Imbruvica i monoterapi ska fortsätta till progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet.

Vid behandling med Imbruvica i kombination med venetoklax ska Imbruvica administreras som monoterapi i tre cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med imbruvica plus venetoklax.[4]

[4] 15 cykler x 28 dagar =420 dagar. I syfte att minska risk för tumörlyssyndrom (TLS) administreras Imbruvica i monoterapi de första tre cyklerna.

Den rekommenderad dosen av Venclyxto är 400 mg en gång dagligen (intas oralt). Behandling med Venclyxto påbörjas i cykel fyra enligt dostitreringsschema (20, 50, 100, 200 och 400 mg/dag) över fem veckor.[5]

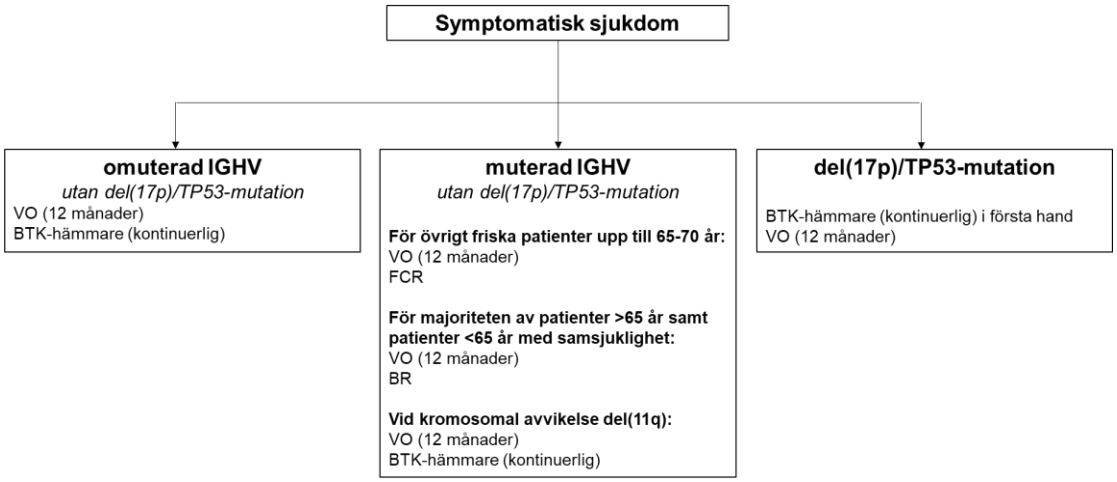
4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det nationella vårdprogrammet för Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) samt remissversion 2023 [1, 2].

Behandling ges endast vid aktiv sjukdom definierat enligt riktlinjer från International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemi (iwCLL) [9]. Vid behov av behandling rekommenderas analys av prognostiska och behandlingsprediktiva markörer.

Rekommendationerna vid primärbehandling utgår från de genetiska avvikelser som detekterats i KLL klonen. Även samsjuklighet, samtidig medicinering och funktionsstatus spelar roll i behandlingsvalet. För behandling av KLL rekommenderas idag så kallad målriktade behandlingar med B-cellsreceptorhämmare och BCL2-hämmare, antingen som singelbehandling eller i kombination med antikropp riktad mot CD20[6], se figur 1. När fler behandlingsalternativ är tillgängliga ska patienten ges förutsättningar att göra egna val av behandling, till exempel önskemål relaterad till tillsvidare per oral behandling eller tidsbegränsad behandling.

Figur 1. Behandlingsrekommendationer i första linjen [2].



BTK= Bruton's tyrosine kinase, VO = venetoklax + obinutuzumab, FCR= fludarabinfosfat + cyklofosfamid + rituximab[7] BR= bendamustin + rituximab[8]

Vid terapival med BTK-hämmare[9] tas särskild hänsyn till blödningsrisk och risk för kardiovaskulära biverkningar. Vid terapival med venetoklax tas särskild hänsyn till risk för tumörlyssyndrom. Vid behandling med CD20-antikropp bör eventuell risk för allvarliga infusionsrelaterade biverkningar beaktas. Obinutuzumab är en mer effektiv behandling än rituximab och ger djupare behandlingsrespons men kan orsaka kraftiga cytokinreaktioner vid start. Behandling med rituximab uppges vara att föredra till sköra patienter.

[5]Den gradvisa dosökningen av Venclyxto syftar till att successivt minska tumörbördan och risken för tumörlyssyndrom (TLS)
[6]Rituximab och obinutuzumab är två olika antikroppar riktade mot cellytestrukturen CD20 som uttrycks av B-lymfocyter.
[7]Fludarabinfosfat+cyklofosfamid+rituximab ges under en fast behandlingstid. Behandlingen ges vanligen i 4–6 cykler.
[8]Bendamustin + rituximab ges under fast behandlingstid. Behandlingen ges vanligen i 4–6 cykler.
[9]BTK-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna med begräsning vid behandling i första linjen är Brukinsa, Calquence och Imbruvica. Brukinsa ingår i läkemedelsförmånerna vid behandling i första linjen av patienter med KLL och påvisad 17p-deletion/TP53-mutation. Behandling med Calquence och Imbruvica subventioneras därutöver i monoterapi för patienter med omuterad IGHV och/eller del(11q).

Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter första linjens behandling
Val av efterföljande behandling styrs av faktorer såsom tidigare val av behandling och erhållet behandlingssvar, eventuella biverkningar samt tidpunkt för recidiv.

Vid refraktär sjukdom eller tidig relaps efter kemoimmunoterapi rekommenderas behandling med BTK-hämmare eller BCL2-hämmare med CD20-antikropp. Venetoklax + rituximab i 24 månader alternativt venetoklax+ obinutuzumab i 12 månader.

Vid terapisvikt på BTK-hämmare övervägs i första hand byte (utan glapp) till venetoklax med CD20-antikropp alternativt, utan CD20-antikropp (tillsvidarebehandling). Vid intolerans mot en typ av BTK-hämmare övervägs byte till annan BTK-hämmare. Vid intolerans mot flera BTK-hämmare rekommenderas byte till venetoklax + CD20-antikropp

Vid terapisvikt (oavsett längden på remission), resistens eller intolerans vid första linjens behandling med venetoklax har byte till BTK-hämmare visat sig vara effektivt. Vid sent recidiv efter tidsbegränsad behandling med venetoklax+ obinutuzumab kan man överväga att upprepa behandlingen.

5 Jämförelsealternativ

Ansökan avser patienter med tidigare obehandlad KLL. Företaget uppger att det relevanta jämförelsealternativet är tidsbegränsad behandling med Venclyxto (venetoklax) och Gazyvaro (obinutuzumab). Val av jämförelsealternativ motiveras utifrån nationella behandlingsriktlinjer samt att behandlingskombinationen sedan 2020 subventioneras för alla patientgrupper med tidigare obehandlad KLL (dnr 863/2020).

Företaget framför att även om BTK-hämmare som kontinuerlig behandling är subventionerade för vissa undergrupper med tidigare obehandlade KLL, är det rimligt att anta att en läkare som förskriver Imbruvica + Venclyxto i första hand har valt mellan detta och Venclyxto + Gazyvaro eftersom båda är tidsbegränsade behandlingar.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2 p. 3, bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Enligt TLV:s anlitade expert går trenden mot att Venclyxto i kombination med Gazyvaro väljs i allt fler fall. Tidsbegränsad kombinationsbehandling (12 månader) med Venclyxto + Gazyvaro ses nu som förstahandsalternativ vid primärbehandling i det uppdaterade vårdprogrammet (remissversion 2023-04-15). TLV:s expert informerar om att Venclyxto + Gazyvaro är en mer intensiv behandling, inte minst på grund av obinutuzumab, än BTK-hämmare i monoterapi (kontinuerlig), vilket gör att Venclyxto + Gazyvaro tolereras sämre av sköra patienter. Kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som primärbehandling rekommenderas därför till en del sköra patienter. TLV har tidigare bedömt att kostnaden för kontinuerlig behandling med BTK-hämmare är rimlig vid primärbehandling av vissa undergrupper av patienter som omfattas av aktuell ansökan.[10]

Enstaka patienter med muterad IGHV-gen kan få FCR (unga utan samsjuklighet) eller bendamustin + rituximab (BR) (äldre eller yngre med samsjuklighet) under en fast behandlingstid.

[10] TLV har efterfrågat en jämförelse mot kontinuerlig behandling med BTK-hämmare i monoterapi. Företaget har valt att inte inkomma med efterfrågat underlag. Företaget antar att tidsbegränsad kombinationsbehandling Imbruvica + Venclyxto är kostnadsbesparande jämfört med såväl Venclyxto + Gazyvaro som kontinuerlig behandling med en BTK-hämmare.

TLV:s expert uppger att tidsbegränsade behandlingar minskar riskerna för resistensutveckling och långtidsbiverkningar såsom kardiovaskulära bieffekter av BTK-hämmare. I ett publicerat svenskt populationsbaserat material hade 46 procent av KLL-patienterna aktuell eller tidigare (inom 10 år från diagnos) kardiovaskulär sjukdom [10].

Sammanfattningsvis konstateras följande. I nationellt vårdprogram rekommenderas tidsbegränsad behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro för samtliga patientgrupper som omfattas av ansökan. TLV har tidigare bedömt att kostnaderna för tidsbegränsad behandling med Venclyxto i kombination med Gazyvaro är rimliga för aktuella patientgrupper (utredning med dnr 863/2020).[11] Sedan TLV:s utredning 863/2020 har det fastställda AUP för Venclyxto sjunkit.

TLV:s bedömning:
Med hänsyn tagen till klinisk relevans och kostnadseffektivitet instämmer TLV med företaget att tidsbegränsad behandling med Venclyxto + Gazyvaro utgör relevant jämförelsealternativ till tidsbegränsad behandling med Imbruvica + Venclyxto. TLV baserar sin bedömning av jämförelsealternativ på nationella behandlingsriktlinjer, konsultation med TLV:s kliniska expert samt med stöd av TLV:s tidigare bedömningar avseende kostnadseffektivitet för jämförelsealternativet (dnr 863/2020).

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Europeiskt marknadsgodkännande avseende behandling med ibrutinib i kombination med venetoklax under en fast behandlingstid för behandlingsnaiva KLL patienter baseras på fas III-studien GLOW (NCT03462719) och fas II-studien CAPTIVATE (NCT02910583). I den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA:s) sammanvägda bedömning har även studieresultat från CLL14, 1130, E1912, 1115, vägts in [7].[12] Det kliniska underlaget i ansökan består primärt av resultat från studierna GLOW och CAPTIVATE (fixed duration kohort).[13]

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (primärt effektmått)
GLOW (CLL3011, NCT03462719) Niemann *et.al.* 2022 [11].	Öppen randomiserad internationell multicenter fas III-studie	Ibrutinib + venetoklax (15 cykler á 28 dagar) n=106 Klorambucil+ Obinutuzumab (6 cykler) n=105	Behandlingsnaiva KLL/SLL patienter ≥65 år eller 18–64 år med samsjuklighet (CIRS >6 /njurfunktion CrCl <70 ml/min) n=211 (“unfit”)	Progressionsfri överlevnad (PFS) Ibrutinib + venetoklax: NR Klorambucil + obinutuzumab: 24 mån Ibrutinib + venetoklax behandling resulterade i en statistiskt signifikant PFS-vinst i förhållande till jämförelsealternativet. Hasardkvot: 0,21 (95%KI: 0,14, 0,33) p<0,0001
CAPTIVATE (PCYC1142, NCT02910583) Tam *et.al.* 2022 [12].	Öppen internationell multicenter fas II-studie	Ibrutinib + venetoklax (15 cykler) Fixed Duration (FD) kohort n= 159	Behandlingsnaiva KLL/SLL patienter ≥18 år och ≤70 år (“fit”)	Andel som uppnått komplett remission (CR): 57% (95%KI: 50, 65)

[11] Inom ramen för ansökan om subvention för Venclyxto i monoterapi (dnr 2750/2017) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företag och regioner.
[12] Utökat marknadsgodkännande för behandlingskombinationen ibrutinib + venetoklax utfärdades i augusti 2022.
[13] Resultat från MRD-kohort (n=164) i CAPTIVATE har inte inkluderats i underlaget.

Metod

GLOW

GLOW är en öppen fas III-studie innefattande patienter ≥65 år eller yngre med komorbiditet (Cumulative Illness Rating Score, CIRS)[14] >6 och/eller CrCl <70 ml/min) och med diagnosen KLL eller småcellig lymfocytär lymfom (SLL)[11, 13, 14]. Till studien rekryterades behandlingsnaiva patienter i behov av behandling i enlighet med riktlinjer från the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), 2008. Patienter med en kromosomavvikelse del(17p) /*TP53*-mutation eller med >2 i funktionsstatus enligt skalan från Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) var exkluderade från studien.

Primärt effektmått i studien är progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt av oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC). Sekundära effektmått i studien inkluderar: prövarbedömd PFS (INV PFS), responsfrekvens (Overall Response Rate, ORR)[15], frekvens av komplett remission (CR/CRi), minimal residual disease (MRD) negativitet, total överlevnad (OS) och tid till nästa behandling (time to next treatment, TTNT). Studien omfattar även incidentrapportering av biverkningar. Patienter randomiserades (1:1) till behandling med antingen ibrutinb + venetoklax (I+V) eller klorambucil + obinutuzumab (K+O). Patienter stratifierades utifrån IGHV status och kromosomavvikelse del(11q) status. Baslinjekarakteristika för GLOW redovisas i bilaga 1.

Behandling med ibrutinb (420 mg per oralt) och venetoklax (400 mg per oralt), skedde i 15 respektive 12 behandlingscykler. Upptrappningen av venetoklax (20–400 mg över fem veckor) påbörjades under cykel fyra. Behandling med klorambucil (0,5 mg/kg per oralt dag 1 och 15) och obinutuzumab (1000 mg[16] intravenöst dag 8 och 15) skedde i sex behandlingscykler.[17]

Den primära analysen var händelsestyrd och baseras på ett datauttag från februari 2021, uppföljningstiden var då 27,7 månader i median. Studieresultat baserade på analyser från utökad uppföljning, datauttag med en median uppföljningstid på 46 månader, presenteras i tabell 1 och 2. Medianåldern för patienter i studien GLOW var 71 år (intervall: 47–93). Tid sedan diagnos var i median 36 månader. Andel med CIRS score >6 var 70 procent för I+V och 58 procent för K+O. Andel med Rai stadium III-IV var mellan 53 och 57 procent. Av de 106 patienter som randomiserades till behandling med ibrutinib + venetoklax fullföljde 82 patienter (77 procent) hela behandlingen.

CAPTIVATE

CAPTIVATE är en enarmad, öppen, fas 2/2-kohort multicenterstudie (n= 323) som utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib i kombination med venetoklax hos yngre (≥18 och ≤70 år) patienter med tidigare obehandlad KLL [12, 15]. Patienter med >2 i ECOG funktionsstatus var exkluderade från studien. I ansökan presenteras resultat från fixed duration (FD) kohort. FD-kohorten inkluderar 159 patienter, varav 27 patienter med bekräftad del(17p) /*TP53*-mutation, i behov av behandling.

Behandling med ibrutinib (420 mg per oralt) gavs som monoterapi under de första tre cyklerna och därefter i kombination med venetoklax (400 mg per oralt) under de efterföljande 12 behandlingscyklerna. Upptrappningen av venetoklax (20–400 mg över fem veckor) påbörjades under cykel fyra. Primärt effektmått i studien är andel som uppvisar komplett remission, (Complete response, CR/CRi rate) utvärderat av prövare (per investigator assessment, INV) enligt iwCLL 2008 kriterier. Sekundära effektmått i studien inkluderar: PFS, MRD negativitet, OS och ORR utvärderat av en oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC).

---

[14] Cumulative Illness Rating Score (CIRS)-skalan anges mellan 0–56, där en högre poäng indikerar en mer omfattande påverkan på olika organsystem.

[15] ORR definieras som andel patienter som uppvisat CR, CR med inkomplett återhämtning av benmärgen (CRi), partiell remission (PR) eller nodulär partiell remission (nPR) enligt kriterier från iwCLL.

[16] Efter upptrappning av dos enligt: iv infusion 100 mg dag 1, 900 mg dag 2.

[17] Cykelintervall: 28 dagar

Patienter i studien var i median 60 år (intervall: 33–71). Av de 159 patienter som påbörjade behandlingen med ibrutinib + venetoklax fullföljde 147 patienter (92 procent) hela behandlingen. Sammanställning av baslinjekarakteristika för patienter i CAPTIVATE finns i bilaga 1. Den primära analysen baseras på ett datauttag från november 2020 (uppföljningstiden var då 27,9 månader i median, intervall: 0,8–33,2). Studieresultat, baserade på ett datauttag från augusti 2021 med en uppföljningstid på 38,7 månader i median (intervall: 1–41) redovisas i tabell 1 och 2.

Resultat

Behandlingsrespons

Frekvens av komplett remission (CR/CRi) avser andelen patienter som uppvisat CR/CRi innan en efterföljande behandling påbörjats. I CAPTIVATE var andel som uppnått CR för ITT och patientgrupp med del(17p) /TP53-mutation 57 respektive 56 procent. Andelen som uppnått CR i ITT-population konstaterades vara signifikant bättre än förspecificerad tröskelnivå på 37 procent och historiska kontroller för FCR. Vid primär analys av GLOW var andel som uppnått CR/CRi 39 procent vid behandling med ibrutinib + venetoklax (I+V) och 11 procent vid behandling med klorambucil + obinutuzumab (K+O). CR/CRi, PR och ORR från analyser vid utökad uppföljning/senare databrytpunkt redovisas i tabell 2.

Minimal residual disease (MRD)

Minimal residual disease (MRD)-analys av blod- och benmärgsprover inkluderas i båda studierna. MRD-negativ definierats som färre än en KLL-cell per 10 000 leukocyter (<0,01 %). Andelen patienter i GLOW som uppvisar MRD-negativitet i benmärg var 56 procent vid behandling med ibrutinib + venetoklax och 21 procent vid behandling med klorambucil + obinutuzumab. För studien CAPTIVATE uppvisade 60 procent MRD-negativitet i benmärg. Resultat från MRD-analys vid två tidpunkter efter att behandlingen avslutats redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Översikt av resultat från GLOW (46 månader) och CAPTIVATE (39 månader)

Effektdata	**CAPTIVATE**	**GLOW**	
	I+V	I+V	K+O
Antal patienter (n)	159	106	105
Svarsfrekvens (%) ORR (CR, CRi, nPR, PR) CR/CRi	 96,2 57,2	 [-----] [-----]	 [-----] [-----]
Progressionsfri överlevnad enligt IRC*, median (mån)	NR	NR	24
		HR: 0,214 (95%KI: 0,138, 0,334, p<0,0001)	
Andel progressionsfria (%) vid 24 mån 30 mån 42 mån	 89	 84 81 75	 44 36 25
Frekvens MRD negativitet (%) Benmärg/ Perifert blod (10^{-4})	59,7/76,7	55,7/59,4	21
Frekvens MRD negativitet (%) EOT+3 mån Benmärg/ Perifert blod	52,2/56,6	51,9/54,7	17,1/39
Frekvens MRD negativitet (%) EOT+12 mån perifert blod	[-----]	49,1	12,4
Total överlevnad (OS), median (mån)	NR	NR	NR
		HR: 0,487 (95%KI: 0,262, 0,907, p=0,0205)	
OS (%) vid 24 mån 30 mån 42 mån	 98	 90 90 88	 91 88 78
Andel som avbröt behandling på grund av biverkningar (%)	5	10,4	1,9

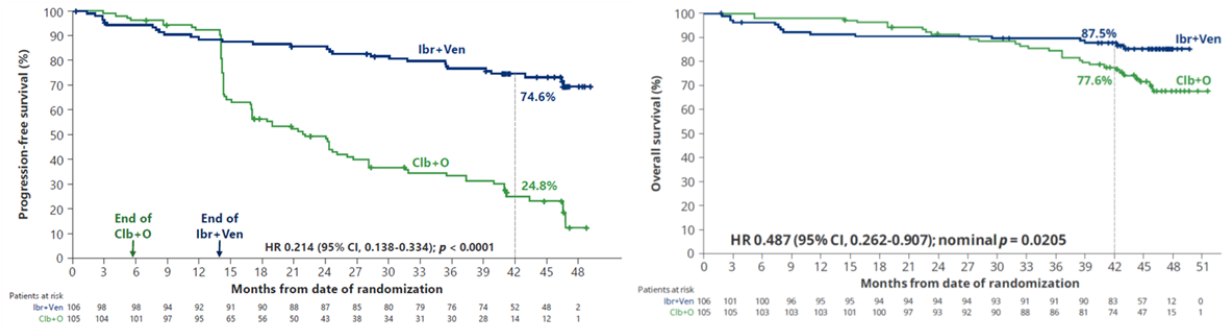
*IRC bedömd PFS enligt IWCLL kriterier 2008. NR: Not reached. ORR= Overall Response Rate (CR, CRi, nPR, PR) NGS= Next-generation sequencing CR=complete response, CRi=complete response with incomplete bone marrow recovery, nPR= Nodular partial response, PR= Partial response, EOT = end of therapy, MRD= minimal residual disease.

Progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS)
PFS definierades som tid från randomisering (GLOW) /första behandlingstillfället (CAPTIVATE) fram till och med dokumenterad progression eller fram till död, oavsett orsak. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle. OS definierades som tid från randomisering eller första behandlingstillfället fram till död. Vid en median uppföljningstid om 46 månader i studien GLOW observerades en signifikant fördel i PFS efter behandling med ibrutinib + venetoklax, HR=0,214 (95%KI:0,138 - 0,334, p<0,0001). I CAPTIVATE var estimerad PFS och OS vid 36 månader 88 respektive 98 procent, se även figur 3.

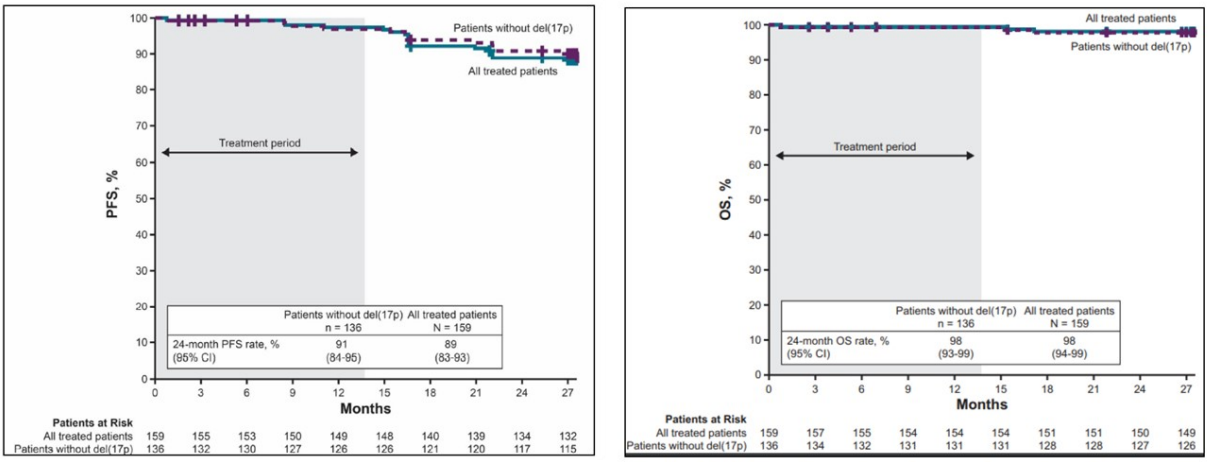
Överlevnadsdata är omogna i båda studierna.

En bättre överlevnad har observerats vid behandling med Ibrutinib + venetoklax jämfört med klorambucil + obinutuzumab i studien GLOW. Flera infektionsrelaterade dödsfall observerades hos den patientgrupp som erhållit klorambucil + obinutuzumab.

Figur 2. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri- och total överlevnad (utvärderat av IRC) över tid (månader) (n=211) vid en median uppföljningstid på 46 månader. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 15 (14,2%) dödsfall rapporterats hos patientgrupp som behandlats med Ibrutinib + venetoklax (Ibr + Ven) jämfört 30 (28,6 %) dödsfall hos patientgruppen behandlade med klorambucil + obinutuzumab (Clb + O). Majoriteten av rapporterade dödsfall uppges vara orsakade av andra orsaker än sjukdomsprogression. Fyra infektionsrelaterade dödsfall rapporterades hos patienter behandlade med Ibrutinib + venetoklax. 11 infektionsrelaterade dödsfall rapporterades hos patienter behandlade med klorambucil + obinutuzumab.



Figur 3. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri- och total överlevnad över tid (månader) i CAPTIVATE studien, FD-kohort (n=159) vid en median uppföljningstid på 27,9 månader.



Biverkningar
Biverkningsbilden var liknande den som visats tidigare för ibrutinib respektive venetoklax i monoterapi. Biverkningar av grad 3/4 som rapporterats förekomma i studierna GLOW och/eller CAPTIVATE hos ≥5 procent av patienterna behandlade med ibrutinib i kombination med venetoklax är neutropeni, infektioner, diarré, högt blodtryck, förmaksflimmer, lunginflammation, trombocytopeni och elektrolytrubbning i form av hyponatremi. Till skillnad från studien CAPTIVATE, var patienter i GLOW äldre och erfarade oftare biverkningar. Bland annat rapporterades förmaksflimmer oftare som en biverkan i studien GLOW jämfört med CAPTIVATE (5,9 vs 1,5 procent). Fyra dödsfall relaterade till hjärt- och kärlsjukdom rapporterades vid behandling med ibrutinib + venetoklax i studien GLOW. I CAPTIVATE-studien rapporterades ett hjärt- och kärlsjukdom relaterat dödsfall.

I studien GLOW rapporterades tumörlyssyndrom hos 5,7 procent av patienterna behandlade med klorambucil + obinutuzumab, men inte hos någon patient som erhållit ibrutinib + venetoklax.

Utsättning av ibrutinib på grund av biverkningar skedde hos 19,8 procent av patienterna i GLOW-studien och hos 5,9 procent i CAPTIVATE-studien.

EMA:s Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) utvärdering
I CHMP:s bedömningsrapport konstateras att behandling med ibrutinib + venetoklax ger en progressionsfri överlevnad som är överlägset bättre än vid behandling med klorambucil + obinutuzumab [7]. Behandlingskombinationen uppges ha effekt i flera undergrupper av patienter, inklusive patienter med högrisksjukdom.

Biverkningsprofilen för ibrutinib + venetoklax är acceptabel men mindre gynnsam än vissa andra mindre effektiva behandlingsregimer. För de patienter som bedöms tolerera behandlingskombinationen kan behandling innebära ökad bekvämlighet då behandlingen pågår under en begränsad tidsperiod, samt att båda läkemedlen intas peroralt.

I CHMP:s bedömningsrapport lyfts svagheter såsom att GLOW-studien omfattar relativt få patienter och att det saknas direkt jämförande studier som kan utröna effekten och säkerhetsprofilen av de ingående läkemedlen separat. Vidare lyfts att det är osäkert hur ihållande behandlingseffekten av ibrutinib + venetoklax är då uppföljningstiden i studierna fortfarande är relativt begränsad.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt i den hälsoekonomiska analysen

Det finns inte någon klinisk studie som direkt jämför effekten av ibrutinib + venetoclax (I+V) med venetoklax + obinutuzumab (V+O). Företaget har i stället inkommit med indirekta jämförelser i form av en MAIC (matching adjusted indirect comparison)[18] av studierna GLOW och CLL14, se tabell 3 för studieöversikt och bilaga 1 för baslinjedata. Då GLOW- och CLL14 innefattar en gemensam komparator har företaget låtit göra en förankrad jämförelse enligt metod som beskrivs i Signorovitch *et al.* 2012 [16]. Utfallsmått från studierna som analyserats i den indirekta jämförelsen är PFS (primärt effektmått i båda studier), TTNT och OS.

CLL14
CLL14 (NCT02242942), en randomiserad (1:1) och öppen fas III-studie, har jämfört effekten av behandling med venetoklax + obinutuzumab (V+O) med klorambucil + obinutuzumab (K+O) hos patienter (≥18 år) med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet [17, 18]. Samsjuklighet definierades som mer än sex poäng på Cumulative Illness Rating Score (CIRS)

[18] Matchning syftar till att utfallen av behandlingarna ska kunna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer.

alternativt, ett kreatininclearance lägre än 70 ml/min. Behandling med venetoklax pågick i upp till 12 fyraveckorscykler. Under de sex inledande cyklerna behandlades patienter med venetoklax i kombination med obinutuzumab. Därefter erhöll patienterna venetoklax i monoterapi. Behandling i jämförelsegruppen pågick också i upp till 12 fyraveckorscykler. Under de sex inledande cyklerna behandlades patienter med klorambucil i kombination med obinutuzumab. Därefter erhöll patienterna klorambucil som monoterapi.

Tabell 3. Studieöversikt GLOW- och CLL14 studier.

	GLOW n=211 (NCT03462719)	**CLL14** n= 432 (NCT02242942)
Studiedesign	Randomiserad (1:1) öppen fas 3	Randomiserad (1:1) öppen fas 3
Tidsperiod för rekrytering av patienter	2018–2021	2015–2016
Inklusionskriterier	Tidigare obehandlade patienter ≥65 år eller 18–64 år med CIRS >6 och/eller CrCl <70 ml/ml ECOG ≤2	Tidigare obehandlade patienter ≥18 år med CIRS >6 och/eller CrCl<70 ml/min Adekvat leverfunktion
Exklusionskriterier	CNS-engagemang/ Richter's transformation Del17p/TP53 mutation	CNS-engagemang/Richter's transformation
Behandling interventionsarm En cykel är 28 dagar	Ibrutinib: 3+12 cykler 420 mg/dag Venclyxto: 12 cykler 20–400 mg/dag (upptrappning i 5 veckor och därefter 400 mg)	Venclyxto:12 cykler 20–400 mg/dag (upptrappning cykel 1–2 och därefter 400 mg/dag) Obinutuzumab: 6 cykler 1000 mg IV.
Komparator	Klorambucil: 6 cykler 0,5 mg/kg dag 1 och 15/cykel Obinutuzumab: 6 cykler 1000 mg IV	Klorambucil: 12 cykler 0,5 mg/kg dag 1 och 15/cykel Obinutuzumab: 6 cykler 1000 mg IV
Primärt effektmått	IRC bedömd PFS enligt iwCLL kriterier 2008	Prövarbedömd (INV) PFS enligt iwCLL kriterier 2008
Uppföljning av behandlingsrespons	Bilddiagnostik utförs regelbundet och vid protokollstyrda tillfällen, oavsett om det fanns symptom på progress eller inte.	Bilddiagnostik utförs vid symptom på progress.
Median/maximal uppföljningstid för studier vid databrytpunkt för MAIC	46/49 mån	52/56 mån

Resultat från CLL14 vid senare datauttag har presenterats. Estimerad andel progressionsfria vid fyra år var för patienter (ITT) behandlade med V+O 74 procent och med K+O 35 procent (median uppföljningstid 65,4 månader). Tid till nästa behandling var signifikant längre efter behandling med V+O jämfört med K+O (HR 0,42, 95KI 0,31, 0.57). Andelen patienter som efter behandling med V+O påbörjat en efterföljande behandling var 6,5 procent och för K+O 25 procent. Majoriteten erhöll ibrutinib som efterföljande behandling. Översikt av studieresultat för CLL14-studien baserat på ett datauttag i november 2021, median uppföljningstid 65 mån, presenteras i tabell 4 tillsammans med resultat från studien GLOW, median uppföljningstid 46 månader.

Tabell 4. Behandlingsrespons rapporterad från CLL14 och GLOW (ojusterade data) [11, 13, 14, 17]

Effektdata	***CLL14***		***GLOW***	
	V+O	*K+O*	*I+V*	*K+O*
Antal patienter (n)	*216*	*216*	*106*	*105*
PFS, median (mån)	Median: NR	36 mån	Median: NR	24 mån
	HR: 0,35 (95KI: 0,26 -0,46, p<0,0001)		*HR: 0,21 (95KI: 0,14 -0,33, p<0,0001)*	
Andel progressionsfria (%) 24 mån 42 mån 60 mån	 88 78 63	 64 39 27	 85 75 -	 46 25 -

Svarsfrekvens (%) ORR (CR, CRi, nPR, PR) CR/CRi	NR	NR	[-----] [-----]	[-----] [-----]
Frekvens MRD negativitet (%) BM/perifert blod (NGS, Tröskelnivå: 10^{-4})	Uppföljning 2 mån efter avslutad behandling 57/75	Uppföljning 2 mån efter avslutad behandling NA/33	Uppföljning 3 mån efter avslutad behandling 52/55	Uppföljning 3 mån efter avslutad behandling 17/39
Frekvens MRD negativitet i perifert blod (%) ett år efter avslutad behandling (NGS, Tröskelnivå: 10^{-4})	58*	10*	49	12
OS (%) vid 42 mån 60 mån	NR 82 %	NR 77%	88% -	78% -
	HR: 0,72 (95KI: 0,48, 1,09)		*HR 0,49 (95KI: 0,26, 0,91)*	
Uppföljningstid i median	65 mån		46 mån	

NR – inte rapporterad (not reported)
*uppföljningsmånad 12

Företaget har valt att göra en MAIC för att kunna justera för skillnader i baslinjekarakteristika mellan GLOW och CLL14. Skillnader i studiepopulationer justeras i GLOW-studien där företaget har tillgång till individnivådata. Patienter i studien GLOW som inte uppfyllde inklusions- och exkluderingskriterierna i CLL14 inkluderades inte i analyserna.[19] Patienter i GLOW-studien (n=174) viktades avseende nio olika kovariater i syfte att återspegla det som rapporterats för patienter i CLL14. Patientpopulationen i GLOW viktats så att medelvärdet motsvara rapporterade baslinjekarakteristika i CLL14-studien. Följande nio variabler omfattades av matchningen; ålder, ECOG, CIRS, TP53- och IGHV-status, kreatininclearance, kön, β2-mikroglobulin, tid sedan första diagnos. På uppdrag från företaget har kovariaterna rangordnats av kliniska experter. I känslighetsanalyser undersöktes effekten av färre matchade variabler i populationerna.

Resultat
Resultat från företagets indirekta jämförelser var till fördel för tidsbegränsad behandling med I+V, se figur 4 och 5. Efter matchning [----------]. Viktning för samtliga listade kovariater resulterar i att antalet patienter i GLOW [----------] (Neff, effective sample size).

[19] Patienter vars CIRS score var <6 eller vars CrCl var <70 ml/ml

Figur 4. Resultat från jämförelse av progressionsfri överlevnad (PFS) i förankrad MAIC.
N är antalet patienter i GLOW-studien. Neff (effective sample size) indikerar grad av överlapp mellan studier.

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

Figur 5. Resultat från jämförelse av tid till nästa behandling (TTNT) i förankrad MAIC

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

TLV:s diskussion

Relativ effekt, ibrutinib + venetoklax kontra venetoklax + obinutuzumab, har utvärderats genom en förankrad matchad indirekt jämförelse av fas III-studierna GLOW och CLL14. En förankrad MAIC bygger på antagandet att jämförelsearmarna är lika. De effektmått som undersökts är PFS, TTNT och OS. Analyserna visar att hasardkvoten som jämför PFS och TTNT bland patienter (”unfit”) som erhållit Ibrutinib + venetoklax vs venetoklax + obinutuzumab är till fördel för Ibrutinib + venetoklax [----------]. Relativ effekt hos patientgrupp ”fit”, ibrutinib + venetoklax kontra venetoklax + obinutuzumab, har inte undersökts. Företaget uppger att de inte finns någon anledning att tro att den relativa effektskillnaden skulle skilja mellan populationerna ”fit” och ”unfit”.

Företaget framhåller i sin ansökan att då ibrutinib + venetoklax är en helt oral behandling finns det fler fördelar jämfört med venetoklax + obinutuzumab, såsom att patienten inte behöver besöka vårdinrättningar i samma omfattning, negativa infusionsrelaterade händelser undviks och behandlingen kan minska risken för TLS.

Indirekta jämförelser är generellt behäftade med stor osäkerhet. Här förekommer bland annat skillnad i metodik för att fastställa sjukdomsprogress[20] samt uppföljningstiden (46 vs 52 månader i median) för studierna. Företaget uppger att metodik för att fastställa sjukdomsprogress innebär en omfattande och systematisk skillnad mellan studierna. Även behandlingslängd för klorambucil i jämförelsearmarna skiljer sig åt. Skillnader i behandlingslängd för klorambucil i jämförelsearmarna i GLOW och CLL14 försvårar också tolkningen av den indirekta jämförelsen.

Tabell 5. Osäkerhet i den kliniska evidensen av den relativa effekten

Grad av osäkerhet	
Hög	Relativ effekt, ibrutinib + venetoklax kontra venetoklax + obinutuzumab, har utvärderats av företaget genom en indirekt jämförelse av två fas III-studier, GLOW and CLL14. Den indirekta jämförelsen är behäftad med stor osäkerhet. Det finns skillnader i studiedesign som försvårar tolkningen av analysen.

TLV:s bedömning:
Tidsbegränsad behandling med ibrutinib + venetoklax har i fas III-studien GLOW visat en effektfördel i PFS jämfört med tidsbegränsad behandling med klorambucil + obinutuzumab. En hög frekvens av komplett remission (CR) och MRD-negativitet hos patienter behandlade med Ibrutinib + venetoklax stödjer de resultat som ses för PFS. Resultat från fas II-studien CAPTIVATE stödjer ovan nämnda slutsatser. Behandlingskombinationen bedöms ha effekt i flera undergrupper av patienter. Uppföljningsdata för behandlingskombinationen Imbruvica + venetoklax är fortfarande relativt begränsad sett utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa medianöverlevnad.

Relativ effekt, ibrutinib + venetoklax kontra venetoklax + obinutuzumab, har utvärderats av företaget genom en förankrad matchad indirekt jämförelse av fas III-studierna GLOW and CLL14. Företagets indirekta jämförelse ger hasardkvoter avseende PFS och TTNT som är till fördel för behandlingskombination ibrutinib + venetoklax. Den indirekta jämförelsen är behäftade med stor osäkerhet. Utifrån befintligt underlag gör TLV bedömningen att det inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende behandlingseffekt. Sammantaget bedömer TLV att effekt av tidsbegränsad behandling med ibrutinib + venetoklax och venetoklax + obinutuzumab i nuläget får anses vara jämförbar.

[20] I GLOW-studien utfördes bilddiagnostik regelbundet och vid protokoll styrda tillfällen, oavsett om läkare bedömde att det fanns symptom på progress eller inte. I CLL14-studien utfördes bilddiagnostik vid misstanke om progress. Det går inte att utesluta att progression som fastställs via röntgen hittas i ett tidigare skede än de symtom som uppstår vid progression och innebär att progression kan fastställas av en prövare.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har redovisat en kostnadsnyttoanalys uppdelad på två subgrupper som baseras på patientpopulationerna i studierna GLOW respektive CAPTIVATE. Patientgrupp ”unfit” utgörs av KLL-patienter som är yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år. Genomsnittsålder vid behandlingsstart i modellen uppgår för dessa patienter till 71 år. Patientgrupp ”fit” utgörs av KLL-patienter mellan 18 och 70 år med ECOG-status 0 till 2 och adekvat lever- och njurfunktion. Genomsnittsålder vid behandlingsstart i modellen uppgår för dessa patienter till 60 år.

Företaget argumenterar för att behandling med Imbruvica + Venclyxto medför längre PFS än behandling med Venclyxto + Gazyvaro. I företagets grundscenario extrapoleras KM-data från GLOW för att skatta PFS för Imbruvica + Venclyxto. PFS för Venclyxto + Gazyvaro har skattats i relation till PFS i Imbruvica-armen genom den hasardkvot som företaget uppmätt i sin matchade, indirekta jämförelse (se avsnitt 6.2).

Enligt företaget har läkemedelskombinationerna olika biverkansprofil. Gazyvaro ges som intravenös behandling, vilket företaget uppger är associerat med en risk för infusionsrelaterade reaktioner, infektioner och skador orsakade av kanylinförsel. Företagets kostnadsnyttoanalys inkluderar kostnader för hantering av biverkningar. I företagets analys antas de aggregerade kostnaderna vara något lägre för patienter som behandlas med Imbruvica + Venclyxto än för patienter som behandlas med Venclyxto + Gazyvaro.

Efter ett uppehåll om 14 cykler om 28 dagar antas samtliga patienter som har progredierat erhålla efterföljande behandling.[21] För att skatta behandlingslängden för efterföljande behandling extrapoleras KM-data över PFS från studien RESONATE (median uppföljningstid 65 månader)[19].

Efter behandling med Imbruvica + Venclyxto antas majoriteten av patienterna få en efterföljande behandling med ny verkningsmekanism (tidsbegränsad behandling med bendamustin + rituximab). Baserat på expertutlåtande antar företaget även att en andel patienter (de som svarat bra på behandling med Imbruvica + Venclyxto i första linjen) kan komma att återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclyxto. Antagandet om hur stor andel patienter som återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclyxto baseras på [----------) i GLOW. Företaget uppger att man inte antagit någon återbehandling med Imbruvica + Venclyxto då behandlingen ligger utanför godkänd indikation i andra linjen.

I de fall Venclyxto + Gazyvaro använts som primärbehandling antas samtliga patienter erhålla efterföljande behandling med ny verkningsmekanism (kontinuerlig behandling med BTK-hämmare). Antagandet baseras på utlåtande från företagets kliniska expert, det nationella vårdprogrammet för KLL och TLV:s utredning av Imbruvica (dnr 520/2022). Företaget antar ingen återbehandling med Venclyxto + Gazyvaro då behandlingen ligger utanför godkänd indikation i andra linjen.

Vid beaktande av kostnader för efterföljande behandlingar anför företaget att behandlingen med Imbruvica + Venclyxto jämfört med Venclyxto + Gazyvaro kommer innebära kostnadsbesparingar totalt sett. Företagets antaganden om efterföljande behandling redovisas i tabell 6 nedan.

[21] Antagandet om 14 cyklers behandlingsuppehåll baseras på NICE:s utredning av Calquence (TA689). https://www.nice.org.uk/guidance/ta689

Tabell 6. Efterföljande behandling i företagets grundscenario

	Efterföljande behandling			
1:a linjens behandling	**Imbruvica monoterapi**	**Bendamustin + rituximab**	**Venclyxto + rituximab**	**Calquence**
Imbruvica + Venclyxto	23,2%	53,6%	23,2%	
Venclyxto + Gazyvaro	50%			50%

Utöver sitt grundscenario har företaget inkommit med ett alternativt scenario gällande hur stor andel patienter som erhåller respektive efterföljande behandling. I det alternativa scenariot antas en större andel patienter återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclyxto efter primärbehandling med Imbruvica + Venclyxto. En viss andel patienter antas även återbehandlas med Venclyxto efter primärbehandling med Venclyxto + Gazyvaro. I företagets alternativa scenario har även efterföljande behandling med BTK-hämmare justerats till att enbart innefatta Imbruvica med anledning av att Calquence omfattas av ett sekretessbelagt avtal (se även avsnitt 7.2.3).

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Imbruvica + Venclyxto har jämförbar effekt med Venclyxto + Gazyvaro baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Då KLL är en obotlig sjukdom och merparten av patienterna med tiden kommer att få ett behandlingskrävande recidiv tas även hänsyn till läkemedels- och administreringskostnader vid efterföljande behandling, i likhet med TLV:s tidigare utredningar av Imbruvica respektive Venclyxto (dnr 520/2022; 863/2020).

TLV bedömer att företagets antagande om andelen patienter som erhåller respektive efterföljande behandling är förenat med osäkerheter. I TLV:s kostnadsjämförelse justeras dessa andelar (se avsnitt 7.2.3). Företagets antagande om 14 cyklers uppehåll mellan första och andra linjen påverkar skattad behandlingslängd för kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare och därmed resultatet i kostnadsjämförelsen. TLV redovisar känslighetsanalyser där antagandet om 14 cyklers uppehåll från konstaterad sjukdomsprogress till start av ny behandling justeras.

I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas inte kostnader för hantering av biverkningar. Uppskattningar om skillnader i kostnad för hantering av biverkningar bedöms vara osäkra. Huruvida kostnader för biverkningar inkluderas eller ej är inte avgörande för ställningstagandet varpå TLV inte har bedömt om de är rimliga eller inte.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Imbruvica + Venclyxto
Rekommenderad dos av Imbruvica är 420 mg dagligen under maximalt 15 cykler om 28 dagar. Efter tre cykler påbörjas kombinationsbehandling med Venclyxto som fortlöper under maximalt 12 cykler om 28 dagar [6, 20]. Startdos av Venclyxto är 20 mg en gång dagligen under 7 dagar som påbörjas dag 1 av cykel 4. Upptrappning är därefter 50 mg en gång dagligen under 7 dagar, följt av 100 mg en gång dagligen under 7 dagar, följt av 200 mg en gång dagligen under 7 dagar. Därefter är rekommenderad dos 400 mg dagligen [21].

Venclyxto + Gazyvaro
Kombinationsbehandling med Venclyxto + Gazyvaro fortlöper under maximalt 12 cykler om 28 dagar. Rekommenderad dos av Gazyvaro är 100 mg dag 1 av cykel 1 och 900 mg dag 2 av cykel 1. Därefter administreras 1000 mg dag 8 och 15 av cykel 1 följt av 1000 mg dag 1 under cykel 2 till 6. Startdos av Venclyxto är 20 mg en gång dagligen under 7 dagar med startdag 22 av cykel 1. Upptrappning är därefter 50 mg en gång dagligen under 7 dagar, följt av 100 mg en

gång dagligen under 7 dagar, följt av 200 mg en gång dagligen under 7 dagar. Därefter är rekommenderad dos 400 mg dagligen [21].

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I tabell 7 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i TLV:s kostnadsjämförelse. Ansökt pris för Imbruvica är 49 097,16 kronor för en förpackning med 28 tabletter om 420 milligram, vilket motsvarar fastställt AUP. För Venclyxto utgörs priserna av fastställt AUP i juni 2023. Priset på Gazyvaro är beräknat utifrån ett genomsnittspris baserat på faktisk försäljning oavsett indikation i samtliga regioner.

Tabell 7. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpacknings-storlek	Pris
Imbruvica	Tablett	420 mg	28 st	49 097,16 kr
Venclyxto	Tablett	10 mg	14 st	668,53 kr
		50 mg	7 st	1 671,31 kr
		100 mg	112 st	49 799,81 kr
Gazyvaro	Koncentrat till infusionsvätska	1000 mg	1 flaska	30 621 kr

I tabell 8 nedan återfinns en översikt av läkemedelskostnader per patient och kur i TLV:s kostnadsjämförelse. Då behandling med Imbruvica + Venclyxto ges under mer än ett års tid tillämpas en diskonteringsränta om tre procent under år två. Relativ dosintensitet baseras på GLOW respektive CLL14 och kostnader för kassation av läkemedel som ges intravenöst beaktas.

Tabell 8. Läkemedelskostnader

Behandling	Maximal behandlingslängd (cykler*)	Relativ dosintensitet	Läkemedelskostnad per kur
I + V			
Imbruvica	Cykel 1-15	[--] %	[--] kr
Venclyxto	Cykel 4-15	[--] %	
V + G			
Venclyxto	Cykel 1-12	95,1 %	[--] kr
Gazyvaro	Cykel 1-6	100 %	

** En cykel = 28 dagar*

Imbruvica och Venclyxto omfattas av sekretessbelagda avtal (sidoöverenskommelser). Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlen är lägre än vad som redovisas i tabellerna ovan. Uppgifter om Imbruvicas återbäringsnivå har tillförts detta ärende och i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas resultatet med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. För Venclyxto redovisas känslighetsanalyser med hypotetiska återbäringsnivåer på läkemedlet. Dessa har en begränsad inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen då Venclyxto ges i båda behandlingsarmarna.

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnad
I TLV:s kostnadsjämförelse antas en administreringskostnad om 6 448 kronor för intravenös administrering av läkemedel, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

Läkemedel som administreras oralt antas inte medföra några administreringskostnader.

Efterföljande behandling
Då KLL är en obotlig sjukdom förutom hos de fåtal patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation, och merparten av patienterna med tiden kommer att få ett behandlingskrävande recidiv, inkluderar TLV:s kostnadsjämförelse läkemedels- och administreringskostnader vid efterföljande behandling, i likhet med TLV:s tidigare utredningar av Imbruvica respektive Venclyxto (dnr 520/2022; 863/2020). Kostnader för efterföljande behandlingslinjer är förenat med hög osäkerhet då det är ovisst hur stor andel patienter som erhåller respektive behandling i svensk klinisk praxis. Andelen patienter som förväntas erhålla BTK-hämmare i monoterapi (kontinuerlig behandling) har stor inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen.

Enligt TLV:s kliniska expert är behandlingsprinciper vid KLL ett område med pågående förändring. En grundprincip är att man vid refraktär sjukdom eller tidig relaps byter till en behandling med en ny verkningsmekanism. Hos patienter som uppnår remission på primärbehandling med Imbruvica + Venclyxto eller Venclyxto + Gazyvaro och sedan får ett sent återfall kan man dock överväga att upprepa samma primärbehandling. Terapisvar, responsduration och toxicitet är vägledande för val av terapi vid återfall. Vidare anser TLV:s kliniska expert att andelen patienter som erhåller efterföljande behandling med bendamustin i kombination med rituximab efter Imbruvica + Venclyxto är något överskattad i företagets grundscenario samt att andelen patienter som erhåller Venclyxto i kombination med rituximab eller Gazyvaro är något underskattad.

Av vårdprogrammet för KLL framgår att Venclyxto i kombination med Gazyvaro eller rituximab alternativ Venclyxto i monoterapi i första hand övervägs vid terapisvikt på BTK-hämmare. Vid terapisvikt, resistens eller intolerans vid första linjens behandling med Venclyxto har byte till BTK-hämmare visat sig vara effektivt. Vid relaps efter lång remission efter Venclyxto + Gazyvaro kan behandlingen upprepas [2].

Utöver sitt grundscenario har företaget inkommit med ett alternativt scenario för efterföljande behandling. I det alternativa scenariot utgår företaget från data [----------], uppmätt i GLOW-studien, för att uppskatta andelen patienter som förväntas få respektive behandling. I det alternativa scenariot antas följaktligen en större andel patienter återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclyxto efter primärbehandling med Imbruvica + Venclyxto. I företagets alternativa scenario antas också en viss andel patienter återbehandlas med Venclyxto efter primärbehandling med Venclyxto + Gazyvaro. Antaganden om efterföljande behandling efter Venclyxto + Gazyvaro baseras på TLV:s tidigare utredningarna av Imbruvica och Venclyxto (dnr 520/2022; 863/2020).

Företagets alternativa scenario tillämpas i TLV:s kostnadsjämförelse. I TLV:s kostnadsjämförelse antas inga patienter återbehandlas med Venclyxto + Gazyvaro eller Imbruvica + Venclyxto. Att återbehandling med Venclyxto + Gazyvaro eller Imbruvica + Venclyxto inte inkluderats som efterföljande behandling anses dock ha en mindre påverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen då resultatet främst drivs av antaganden om andelen patienter som erhåller kontinuerlig behandling med BTK-hämmare.

Sedan den 1 juni 2023 finns sidoöverenskommelser som omfattar all försäljning av BTK-hämmarna Calquence och Brukinsa inom läkemedelsförmånen. Innehållet i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess och kan inte tillföras detta ärende. I TLV:s kostnadsjämförelse antas därför samtlig användning av BTK-hämmare utgöras av Imbruvica. Uppgifter om Imbruvicas återbäringsnivå har tillförts detta ärende.

Tabell 9. Efterföljande behandling i TLV:s kostnadsjämförelse

	Efterföljande behandling		
1:a linjens behandling	**Imbruvica monoterapi**	**Bendamustin + rituximab**	**Venclyxto + rituximab**
Imbruvica + Venclyxto	[--] %	[--] %	[--] %
Venclyxto + Gazyvaro	[--] %		[--] %

I TLV:s kostnadsjämförelse, likt företagets kostnadsnyttoanalys, skattas behandlingslängden för kontinuerlig efterföljande behandling med modellerad PFS från studien RESONATE. Då TLV bedömer att Imbruvica + Venclyxto och Venclyxto + Gazyvaro har jämförbar effekt, antas behandlingslängden för efterföljande behandling vara densamma i båda behandlingsarmarna. Genomsnittlig behandlingslängd för kontinuerlig efterföljande behandling uppgår till [-------] år, med hänsyn tagen till behandlingsuppehållet om 14 cykler från konstaterad sjukdomsprogress till start av ny behandling. En årlig diskonteringsränta om tre procent tillämpas.

Relativ dosintensitet för Imbruvica i monoterapi antas uppgå till 94,5 procent och baseras på uppmätt användning i studien RESONATE [19]. Relativ dosintensitet för bendamustin + rituximab och Venclyxto + rituximab antas uppgå till 94,3 respektive 97 procent och baseras på studien ECOG1912 och NICE:s utredning av Venclyxto i kombination med rituximab [22, 23]. Kostnader för kassation av läkemedel som ges intravenöst beaktas.

I tabell 10 återfinns en översikt av läkemedelskostnader för efterföljande behandling i TLV:s kostnadsjämförelse.

Tabell 10. Läkemedelskostnader för efterföljande behandling

1: a linjens behandling	**Total läkemedelskostnad per patient**
Imbruvica + Venclyxto	[--] kr
Venclyxto + Gazyvaro	[--] kr

Imbruvica och Venclyxto omfattas av sekretessbelagda avtal (sidoöverenskommelser). Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlen är lägre än vad som redovisas i tabellerna ovan. Uppgifter om Imbruvicas återbäringsnivå har tillförts detta ärende och i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas resultatet med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. TLV redovisar även känslighetsanalyser med hypotetiska återbäringsnivåer för Venclyxto. Dessa har en begränsad inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen då Venclyxto ges i båda behandlingsarmarna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om efterföljande behandling är förenat med hög osäkerhet. Antaganden om hur stor andel patienter som förväntas få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare har stor inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen. Även antaganden om behandlingslängd med BTK-hämmare påverkar resultatet.

I TLV:s kostnadsjämförelse justeras andelen patienter som erhåller respektive efterföljande behandling i enlighet med det alternativa scenario företaget inkommit med. Antaganden om andelen patienter som erhåller respektive efterföljande behandling samt behandlingslängd med BTK-hämmare justeras även i TLV:s känslighetsanalyser.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

8.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

- Relativ dosintensitet för första linjens behandling baseras på uppmätt användning i GLOW respektive CLL14.
- Läkemedelskostnaderna för efterföljande behandling har beräknats med modellerad PFS från RESONATE-studien som antas vara densamma i båda behandlingsarmarna. Ett behandlingsuppehåll om 14 cykler från konstaterad sjukdomsprogress till start av ny behandling inkluderas i beräkningarna.
- Cirka [--] procent av patienterna som behandlats med Imbruvica + Venclyxto antas erhålla efterföljande behandling med BTK-hämmare (kontinuerlig).
- [--] procent av patienterna som behandlats med Venclyxto + Gazyvaro antas erhålla efterföljande behandling med BTK-hämmare (kontinuerlig).
- Kostnader för kassation av läkemedel som ges intravenöst beaktas.

8.1.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Nedan redovisas resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse med och utan hänsyn tagen till Imbruvicas sidoöverenskommelse.

I TLV:s kostnadsjämförelse redovisas endast resultatet för patientgruppen ”unfit”. Genomsnittsålder vid behandlingsstart är i modellen högre för dessa patienter (71 år) än för patientgruppen ”fit” (60 år). Detta innebär en kortare behandlingslängd för kontinuerlig efterföljande behandling. Skillnaden i läkemedelskostnader för efterföljande behandling mellan behandlingsarmarna kommer således att vara större för patientgruppen ”fit”, vilket resulterar i en större kostnadsbesparing för Imbruvica + Venclyxto totalt sett. Detta illustreras i en känslighetsanalys (se avsnitt 8.1.3).

Tabell 11. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, exklusive sidoöverenskommelse, SEK

	Imbruvica + Venclyxto	**Venclyxto + Gazyvaro**	**Skillnad (ökning/minskning)**
Läkemedelskostnader, 1:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Läkemedelskostnader, 2:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader, 1:a och 2:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr

Tabell 12. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, inklusive sidoöverenskommelse, SEK

	Imbruvica + Venclyxto	**Venclyxto + Gazyvaro**	**Skillnad (ökning/minskning)**
Läkemedelskostnader, 1:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Läkemedelskostnader, 2:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader 1:a och 2:a linjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr

Totala kostnader	1 393 022 kr	1 435 843 kr	-42 820 kr

8.1.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser illustrerar att antaganden om andelen patienter som erhåller kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare har stor inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen. Även antaganden om behandlingslängd för kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare är av betydelse för resultatet. En längre behandlingslängd innebär en större kostnadsbesparing för Imbruvica + Venclyxto totalt sett. Detta beror på att längre behandlingslängd främst påverkar de totala kostnaderna för Venclyxto + Gazyvaro, där en större andel patienter antas erhålla kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser, inklusive sidoöverenskommelse, SEK

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad
Grundscenario			**-42 820 kr**
Återbäringsnivå på Venclyxto	0% (AUP)	20%	-47 826 kr
		40%	-52 831 kr
		60%	-57 837 kr
Andel patienter som erhåller kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare	**Företagets alternativa scenario:** **I + V:** [--] % kontinuerlig behandling med BTK-hämmare **V + G:** [--] % kontinuerlig behandling med BTK-hämmare	**Företagets grundscenario:** **I + V:** 23% kontinuerlig behandling med BTK-hämmare **V + G:** 100% kontinuerlig behandling med BTK-hämmare	-280 750 kr
Behandlingslängd för efterföljande behandling			
Tidsperiod mellan konstaterad sjukdomsprogress och start av efterföljande behandling	14 cykler om 28 dagar	7 cykler om 28 dagar	-66 767 kr
		21 cykler om 28 dagar	-20 805 kr
Patientgrupp i kostnadsjämförelsen	”Unfit” (behandlingslängd [----] år)	”Fit” (behandlingslängd [------] år)	-100 518 kr

8.1.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Kostnader för efterföljande behandling	*Hög*	Kostnader för efterföljande behandlingslinjer omgärdas av hög osäkerhet då det är ovisst hur stor andel patienter som erhåller respektive behandling i svensk klinisk praxis. Andelen patienter som förväntas erhålla BTK-hämmare i monoterapi (kontinuerlig behandling) som efterföljande behandling har störst inverkan på resultatet.
ii) Behandlingslängd för efterföljande behandling	*Medelhög*	Antaganden om behandlingslängd för kontinuerlig efterföljande behandling med BTK-hämmare är av betydelse för resultatet. En längre behandlingslängd innebär en större kostnadsbesparing för Imbruvica + Venclyxto totalt sett.

8.1.5 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Då merparten av patienter med KLL med tiden kommer att få ett behandlingskrävande recidiv tas även hänsyn till läkemedels- och administreringskostnader vid efterföljande behandling, i likhet med TLV:s tidigare utvärderingar av Imbruvica respektive Venclyxto (dnr 863/2020; 520/2022). Liksom i tidigare utredningar av Imbruvica och Venclyxto bedömer TLV att antaganden om efterföljande behandling i nuvarande utredning är förenade med hög osäkerhet.

Primärbehandling antas påverka valet av efterföljande behandling. Vid refraktär sjukdom eller tidigt recidiv byter man i regel behandlingsterapi. Vid sena relaps kan primärbehandlingen upprepas. Det är dock ovisst hur stor andel patienter som vid recidiv erhåller respektive behandling i svensk klinisk praxis.

Enligt TLV:s kliniska expert är andelen patienter som erhåller efterföljande behandling med bendamustin i kombination med rituximab efter Imbruvica + Venclyxto något överskattad i företagets grundscenario. TLV:s kostnadsjämförelse utgår från företagets alternativa scenario där en större andel patienter återbehandlas med BTK-hämmare eller Venclyxto efter primärbehandling med Imbruvica + Venclyxto jämfört med i företagets grundscenario. I kostnadsjämförelsen antas även en viss andel patienter återbehandlas med Venclyxto efter primärbehandling med Venclyxto + Gazyvaro.

Till följd av att en ny tidsbegränsad behandling introduceras antas färre patienter få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som efterföljande behandling. Det innebär en kostnadsbesparing avseende total behandlingskostnad under vårdförloppet vid KLL. Det är dock osäkert hur stor andel patienter som vid recidiv förväntas få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (i monoterapi). Andelen patienter som får kontinuerlig behandling med BTK-hämmare som efterföljande behandling har stor inverkan på resultatet i kostnadsjämförelsen. Även antaganden om behandlingslängd med BTK-hämmare påverkar resultatet. TLV har i känslighetsanalyser undersökt hur antaganden om efterföljande behandling med BTK-hämmare påverkar resultatet. Med beaktande av befintlig sidoöverenskommelse visar TLV:s kostnadsjämförelse att kostnaden för Imbruvica + Venclyxto är lägre än, eller i nivå med, kostnaden för Venclyxto + Gazyvaro.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

[1] RCC, "Nationellt vårdprogram kronisk lymfatisk leukemi, KLL Version: 6.0," 2022-01-25.

[2] RCC, "Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Remissversion," 2023-04-15.

[3] R. c. S. Gotland, "Nationellt Kvalitetsregister för KLL, sammanfattning av den interaktiva årsrapporten för 2021," 2021.

[4] M. Mattsson, "Svenska KLL-registret Stora förändringar i behandlingsmönster kan följas över tid. Oss Hematologer Emellan (OHE)," 2021.

[5] M. Mattsson, F. Sandin, E. Kimby, M. Hoglund, and I. Glimelius, "Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study," *Am J Hematol,* vol. 95, no. 2, pp. E36-E38, Feb 2020, doi: 10.1002/ajh.25681.

[6] EMA, "Imbruvica: EPAR - Product Information (Produktresumé)," 24/4 2023.

[7] EMA, "EPAR - Public Assessment Report Imbruvica. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070, Variation assessment report.," 23 June 2022.

[8] P. Ghia *et al.*, "First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study," *Blood,* vol. 138, no. Supplement 1, pp. 68-68, 2021, doi: 10.1182/blood-2021-144544.

[9] M. Hallek *et al.*, "iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL," *Blood,* vol. 131, no. 25, pp. 2745-2760, Jun 21 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

[10] K. Larsson, J. Soderling, M. Hoglund, I. Glimelius, and M. Mattsson, "Cardiovascular disease in patients with chronic lymphocytic leukemia: A Swedish nationwide register study with matched comparators," *Am J Hematol,* vol. 97, no. 7, pp. E255-E257, Jul 2022, doi: 10.1002/ajh.26558.

[11] C. U. Niemann *et al.*, "Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study," *Blood,* vol. 140, no. Supplement 1, pp. 228-230, 2022, doi: 10.1182/blood-2022-156070.

[12] C. S. Tam *et al.*, "Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort," *Blood,* vol. 139, no. 22, pp. 3278-3289, Jun 2 2022, doi: 10.1182/blood.2021014488.

[13] A. P. Kater *et al.*, "Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities," *NEJM Evidence,* vol. 1, no. 7, p. EVIDoa2200006, 2022, doi: doi:10.1056/EVIDoa2200006.

[14] T. Munir *et al.*, "Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* p. JCO2202283, Jun 6 2023, doi: 10.1200/JCO.22.02283.

[15] W. G. Wierda *et al.*, "Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study," *Journal of Clinical Oncology,* vol. 39, no. 34, pp. 3853-3865, 2021, doi: 10.1200/jco.21.00807.

[16] J. E. Signorovitch *et al.*, "Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research," *Value Health,* vol. 15, no. 6, pp. 940-7, Sep-Oct 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.

[17] O. Al-Sawaf *et al.*, "Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia," *Nature communications,* vol. 14, no. 1, p. 2147, Apr 18 2023, doi: 10.1038/s41467-023-37648-w.

[18] O. Al-Sawaf *et al.*, "Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study," *Journal of Clinical Oncology,* vol. 39, no. 36, pp. 4049-4060, 2021, doi: 10.1200/jco.21.01181.
[19] T. Munir *et al.*, "Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma," *Am J Hematol,* vol. 94, no. 12, pp. 1353-1363, Dec 2019, doi: 10.1002/ajh.25638.
[20] FASS, "Imbruvica " 20230613.130122-efde8766 2023. [Online]. Available: https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131109000036&userType=0.
[21] FASS, "Venclyxto," 20230613.130122-efde8766 2023. [Online]. Available: https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20151017000041&userType=0.
[22] T. D. Shanafelt *et al.*, "Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial," *Blood,* vol. 140, no. 2, pp. 112-120, Jul 14 2022, doi: 10.1182/blood.2021014960.
[23] NICE, "Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia, Technology appraisal guidance [TA561]," 27 February 2019.

Bilaga 1

Baslinjekarakteristika för klinisk fas III-studie GLOW [13].

Characteristics	Ibrutinib + Venetoclax (n=106)	Chlorambucil + Obinutuzumab (n=105)
Age, median (range)	71.0 (47-93)	71.0 (57-88)
≥ 65 years, %	84.9	89.5
≥ 75 years, %	33.0	35.2
Male, %	55.7	60.0
Diagnosis		
CLL, %	90.6	96.2
SLL, %	9.4	3.8
Median time from diagnosis, months	35.8	35.4
ECOG PS, %		
0	33.0	37.1
1	54.7	51.4
2	12.3	11.4
CIRS Total Score		
≤6, %	30.2	41.9
>6, %	69.8	58.1
Median CrCl (range), mL/min	66.5 (34.0-168.1)	63.2 (32.3-180.9)
Rai stage III-IV, %	57.3	52.5
Binet stage C	44.8	39.6
Bulky disease		
≥5cm, %	39.0	36.2
Elevated LDH, %	33.0	48.6
IGHV status		
Mutated *IGHV*, %	25.5	25.7
Unmutated *IGHV*, %	51.9	51.4
Unknown *IGHV* status (%)	22.6	22.9
Del(11q), %	18.9	17.1
TP53 mutation[a], %	6.6	1.9
Serum β_2 microglobulin >3.5mg/l, %	69.8	73.3

[a]Although patients with del17p or known TP53 mutation at baseline were excluded from the study, patients with unknown TP53 mutation status were allowed to participate.

CIRS=cumulative illness rating scale; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CrCl=creatinine clearance; ECOG PS=European Cooperative Oncology Group performance status; IGHV=immunoglobulin variable heavy chain; LDH=lactate dehydrogenase; SLL=small lymphocytic lymphoma.

Baslinjekarakteristika för klinisk fas II-studie CAPTIVATE, FD-kohort [7, 12].

Characteristic	Total treated population (n=159)	Non-del17p population (n=136)
Median age, years (range)	60.0 (33-71)	59.5 (33-71)
Male, n (%)	106 (66.7)	88 (64.7)
Rai stage III/IV, n (%)	44 (27.7)	34 (25)
High-risk features		
Unmutated IGHV	89 (56.0)	78 (57.4)
Del(17p)/TP53 mutation	27 (17.0)	7 (5.1)
Del(17p)[a]	20 (12.6)	0 (0)
Del(11q)[a]	28 (17.6)	28 (20.6)
Complex karyotype[b]	31 (19.5)	25 (18.4)
Any cytopenia, n(%)	54 (34.0)	45 (33.1)
Absolute neutrophil count ≤ $1.5x10^9$/L	13 (8.2)	13 (9.6)
Hemoglobin count ≤ 11g/dL	37 (23.3)	30 (22.1)
Platelet count ≤ $100x10^9$/L	21 (13.2)	18 (13.2)
Lymph node diameter ≥ 5cm, n(%)	48 (30)	44 (32.4)
Absolute lymphocyte count (ALC), median (range)	70 (1-503)	73.0 (1-429)
ALC ≥ $25x10^9$/L, n(%)	120 (75)	105 (77.2)

[a]Per Dohner hierarchy. [b]Defined as ≥3 abnormalities by conventional CpG-stimulated cytogenetics by central lab. ALC=absolute lymphocyte count; del(11q)=11q deletion; del(17p)=17p deletion; IGHV=immunoglobulin variable heavy chain region

Sammanställning av baslinjekarakteristika för patienter i GLOW respektive CLL14 [13, 18].

	GLOW[6,21]		CLL14[8]	
	I+V (n=106)	C+O (n=105)	V+G (n=216)	C+O (n=216)
Median age, years (range)	71 (47 - 93)	71 (57 – 88)	72 (43–89)	71 (41–89)
Male	56%	60%	68%	66%
ECOG PS				
0	33%	33%	41%	48%
1	55%	51%	46%	40%
2	12%	11%	12.5%	12%
3	Excluded	Excluded	0.5%	0%
del17p	Excluded	Excluded	9%	7%
TP53 mutation	7%	2%	11%	8%
Unmutated IGHV	52%§	51%§	61%	59%
RAI stage 3-4	57%	53%	Not reported	Not reported
Binet stage C	44.8%	39.6%	43.1%	42.6%
Bulky disease ≥5cm	39%	36%	Not reported	Not reported
del11q	19%	17%	18%	20%
Complex karyotype	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
CIRS >6	70%	58%	86%	82%
Median CIRS	9	8	9.0	8.0
CrCl <60ml/min	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
CrCl <70ml/min	Not reported	Not reported	60%	55%
Median CrCl	66.5	63.2	65.2	67.5
B2-M (>3.5mg/L) (n, %)	70%	73%	59%	62%
Median time from CLL diagnosis (months)	35.8	35.4	31.2	29.2

§ - total sample includes patients with missing result (23% missing in each arm)

CIRS=cumulative illness rating scale; CrCl=creatinine clearance; C+O=chlorambucil+obinutuzumab; del11q=deletion of q arm of 11th chromosome; del17p=deletion of p arm of 17th chromosome; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IGHV=immunoglobulin heavy-chain variable region; I+V=ibrutinib+venetoclax; TP53mut=tumour protein 53 mutation; V+G=venetoclax+obinutuzumab; β2-M=β-2 microglobulin