

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Imbruvica (ibrutinib)

Indikation

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

Utvärderad del av indikation

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

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Imbruvica
Aktiv substans	ibrutinib
ATC-kod	LO1EL01
Beredningsform	Kapsel/Tabletter
Företag	Janssen
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-10-30
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Venclyxto (venetoklax) i kombination Gazyvaro (obinutuzumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka 550–600 personer insjuknar årligen i KLL. Andel patienter med en omuterad IGHV-gen ligger mellan 40 och 50 procent. Kromosomal avvikelse del(11q) observeras hos strax under 20 procent av patienterna. Överlapp av genetiska avvikelser förekommer.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Med ett tillägg av [--] nyinsatta patienter per år (företagets uppskattning) ökar årlig kostnad med ca. [--] SEK (AIP)
Terapiområdets omsättning per år	[----- ----- ----- -----].

Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom), Lena Telerud Vaerlien (jurist) och Jonas Nilsson (analytiker).

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. Expertens har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 520/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, 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 **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter med

1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation, 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

Villkorstext

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

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancer som har sitt ursprung i en klonal expansion av mogna B-lymfocyter i blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller annan lymfoid vävnad.
- Aktiv substans i Imbruvica är ibrutinib, en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK ingår i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar i B-celler. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive KLL. Bindningen av ibrutinib till BTK leder till att cancercellens överaktiva signalvägar stängs av och antalet cancerceller minskar.
- Imbruvica som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Imbruvica ingår i förmånerna sedan tidigare med begränsad subvention för patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; del (17p) eller en genmutation i *TP53*-genen (dnr 4876/2014). Aktuell subventionsansökan avser en begränsad patientgrupp inom indikationen för KLL, nämligen behandling med Imbruvica i monoterapi hos KLL patienter med omuterad IGHV och/eller kromosomal avvikelse del(11q). Mutationsstatus hos immunoglobulinens variabla del av den tunga kedjan (IGHV) och kromosomala avvikelser, såsom del(11q), är prognostiska markörer som vid behov av behandling ger viss information om till exempel risken för sjukdomsprogress och återfall.
- Svårighetsgraden för KLL-patienter med omuterad IGHV och/eller kromosomal avvikelse del(11q) bedöms på gruppnivå som mycket hög.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Imbruvica utgörs av Venclyxto (venetoklax) i kombination Gazyvaro (obinutuzumab) (VO).
- Effekten av behandling med Imbruvica har bekräftats i flera studier och för olika patientgrupper. Företagets analyser avseende behandlingseffekten baseras i huvudsak på två öppna fas III-studier (RESONATE-2 och ECOG1912). I RESONATE-2 studien utvärderades effekt och säkerhet av Ibrutinib som monoterapi jämfört med klorambucil hos tidigare obehandlade patienter ≥ 65 år. I studien ECOG1912 utvärderades effekt och säkerhet av ibrutinib + rituximab jämfört med kemoimmunoterapi (fludarabin + cyklofosamid + rituximab) hos patienter ≤ 70 år. Med stöd av resultat från en annan fas III-studie (ALLIANCE) framhåller företaget att rituximab inte ger någon signifikant tilläggseffekt vid behandling med ibrutinib. Data från patienter behandlade med ibrutinib + rituximab (ECOG1912 studien) används därför som proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi. Företagets hälsoekonomiska analys baseras på

effektdata från patientgrupp med omuterade IGHV. Effekten av ibrutinib antas vara likvärdig i subgrupp med kromosomal avvikelse del(11q).

- Data från direkt jämförande studier av Imbruvica och VO finns inte tillgängligt. Företaget utvärderar i stället effekten av Imbruvica i förhållande till VO hos subgruppen med omuterad IGHV genom naiva indirekta jämförelser. För KLL-patienter med omuterad IGHV bedöms effekten vara till viss fördel för ibrutinib. Den förmodade effektfördelen kommer primärt av skillnader i progressionsfri överlevnad som observerats vid långtidsuppföljning. Den exakta storleken av effektfördelen är dock svårvärderad utifrån befintligt underlag. Naiva indirekta jämförelser är alltid förknippade med mycket hög osäkerhet. Därutöver baseras effekten på subgruppsanalyser på relativt små patientgrupper med begränsad statistisk styrka.
- Läkemedelskostnaden för Imbruvica uppgår till cirka 46 000 kronor per patient och månad vid ansökt AUP.
- TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Imbruvicas långvariga behandlingseffekt.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användningen minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 945 000 för patientgrupp 1 (äldre och/eller sköra) respektive 850 000 kronor för patientgrupp 2 (yngre och för övrigt friska) vid jämförelse mot Venclyxto i kombination med Gazyvaro, när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen. Eftersom den relativa effekten är osäker är även den uppskattade kostnaden per QALY förknippad med betydande osäkerhet. Majoriteten av känslighetsanalyserna visar dock en kostnad per QALY för behandling som inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med tillägg av följande begränsning och villkor till den befintliga subventionsbegränsningen. Subventioneras i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk lymfatisk leukemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	19
3.1	Patientgrupp 1 (äldre och/eller sköra).....	20
3.2	Patientgrupp 2 (yngre och för övrigt friska).....	27
4	Resultat	33
4.1	Företagets grundscenario.....	33
4.2	TLV:s grundscenario.....	35
4.3	Budgetpåverkan.....	39
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	40
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	40
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	40
6	Regler och praxis.....	41
6.1	Den etiska plattformen	41
6.2	Författningstext m.m.	41
7	Sammanvägning.....	41
8	Referenser.....	43
	Bilagor	46
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	46
	Bilaga 2 - Förskrivningsdata från Socialstyrelsens hälsodataregister	47

1 Bakgrund

Företaget har i en tidigare subventionsansökan (dnr 4876/2014) ansökt om att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL). TLV beslutade i juni 2015 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till 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 2522/2019) där man ansökt om att en ny styrka (560 mg) av Imbruvica filmdragerade tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna vid R/R MCL. Ansökan begränsades under ärendets gång till att endast avse patienter med MCL som inte svarat tillfredsställande på kemoimmunterapi. TLV beslutade i mars 2020 att avslå företagets ansökan.

Företaget ansöker (dnr 520/2022) nu om en utökad subvention för en begränsad patientgrupp inom indikationen för KLL. Ansökan avser Imbruvica i monoterapi vid behandling av KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse del(11q).

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som 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 [1-3]. 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 [2, 4].¹

Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor [1]. Medianålder vid diagnos för patienter rapporterade till nationellt kvalitetsregister för KLL är 72 år. Andel rapporterade patienter <65 år vid diagnostillfället ligger runt 25 procent.

KLL behandlas endast när sjukdomen ger symtom eller besvär för patienten [1]. Symtom och fynd kan innefatta lymfocytos, anemi, förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever, feber, vikt-nedgång och infektionskänslighet. Ungefär 60 procent av patienterna utvecklar ett behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. Cirka 15 procent av patienter är i behov av behandling vid diagnostillfället [3]. Observerad relativ² femårsöverlevnad vid start av behandling ligger på 83 procent för patienter yngre än 65 år. För de äldre patienterna (≥ 65 år) är observerad relativ femårsöverlevnad 59 procent [2]. KLL karakteriseras av relativt lång medianöverlevnad och där uppföljning måste göras över långa tidsperioder för att kunna följa eventuella förändringar i till exempel överlevnad.

Vid behov av behandling rekommenderas analys av prognostiska och behandlingsprediktiva markörer [1]. *TP53*-mutation och omuterad *IGHV*³ samt kromosomala avvikelser i form av

¹ Prevalensen av KLL i Sverige ökade från 33 till 52 per 100 000 invånare mellan åren 2000–2015. En fortsatt ökning i prevalens/förekomst förväntas vilket innebär ett ökat antal patienter som lever med sjukdomen.

² Med relativ överlevnad är överlevnad ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori.

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

del(17p)⁴, del(11q), är förenat med en sämre prognos. Flera avvikelserna kan påvisas samtidigt hos samma patient. Analys av *IGHV*-genmutationsstatus rekommenderas i svenska behandlingsriktlinjer sedan 2019 och används som vägledning inför val av behandling. Omuterad *IGHV* (u*IGHV*) är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunterapi [1, 5, 6]. 40–50 procent av patienter med KLL förväntas ha omuterad *IGHV*. Även kromosomavvikelse del(11q) har rapporterats vara förenat med kortare remissioner vid behandling med kemoimmunoterapi. Avvikelse i form av del(11q) förekommer hos strax under 20 procent av patienterna [2]. Analys för kromosomavvikelse del(11q) rekommenderas också i svenska behandlingsriktlinjer, men i klinisk praxis har dess förekomst en underordnad betydelse vid val av primärterapi.

2.2 Läkemedlet

Imbruvica innehåller den aktiva substansen ibrutinib. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Imbruvica (kapslar 140 mg) utfärdades ett marknads-godkännande 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.

Indikation

För behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har Imbruvica följande indikationer⁵:

- 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 (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

Verkningsmekanism

Ibrutinib är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK ingår i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar i B-celler. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive KLL. Behandling med ibrutinib orsakar hämning av BTK och nedströms cellsignaleringsvägar med påverkan på malign proliferation och antalet cancerceller minskar [7].

Dosering/administrering

Rekommenderad dos för behandling av KLL, som monoterapi, är 420 mg (intas oralt) en gång dagligen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) version 6.0 från 2022-01-25 [1].

⁴ Del(17p) och del(11q) innebär att en del av kromosom 17 respektive 11 saknas.

⁵ Imbruvica som monoterapi är även indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt (R/R) MCL samt även patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. Imbruvica i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

Behandling ges vid aktiv sjukdom definierat enligt riktlinjer från iwCLL [8].⁶ Studier har inte kunnat påvisa någon vinst med tidigt insättande av behandling hos patienter som är asymtomatiska. Inför behandlingsval tas hänsyn till avvikelser i form av del(17p), *TP53*-mutation, *IGHV*-genmutationsstatus, samsjuklighet och ålder.

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

Vid omuterad *IGHV* hos tidigare obehandlad patient görs individuell bedömning om behandling med kemoimmunoterapi eller venetoklax⁷ + obinutuzumab (VO). Nationellt vårdprogram innehåller inga specifika behandlingsrekommendationer för patienter för vilket kromosomavvikelse del(11q) detekterats.

För behandling av KLL rekommenderas idag kemoimmunoterapi eller s.k. målriktade behandlingar med B-cellsreceptorhämmare och BCL2-hämmare, antingen som singelbehandling eller i kombination med CD20-antikroppar. Vid behandling av patienter utan kromosomal avvikelse del(17p)/*TP53*-mutation rekommenderas följande behandlingar enligt individuell bedömning:

Muterad IGHV

- Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder rekommenderas behandling med Fludarabin (fludarabinfosfat) + Sendoxan (cyklofosamid) + rituximab (FCR).
- Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas behandling med bendamustin + rituximab (BR), Venclyxto (venetoklax) + Gazyvaro (obinutuzumab⁸) (VO) i 12 månader eller klorambucil i kombination med CD20-antikropp.

Omuterad IGHV (uIGHV)

- Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder rekommenderas behandling med FCR eller VO.
- Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år rekommenderas VO eller BR.

Riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO), från oktober 2020, utfärdar inte någon tydlig rekommendation om användning av kombinationen VO till yngre och för övrigt friska KLL patienter eftersom det ännu inte finns några data från kliniska studier tillgängliga för den subgruppen [5]. Samtidigt skriver man att kombinationen VO förväntas visa överlägsenhet i effekt även hos yngre och för övrigt friska patienter.

Behandlingsmål

Vid behandling med kemoimmunoterapi och BCL2-hämmare är målsättningen vanligen att uppnå god och långvarig remission (normalisering av blodvärden och förstörd lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom) medan vid behandling med B-cellsreceptorhämmare är målet i dagsläget oftast symtomfrihet och normaliserande av blodvärden men inte komplett remission [1].

Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter första linjens behandling

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

⁶ International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemia.

⁷ Venetoklax är en hämmare av proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2).

⁸ Gazyvaro är en humaniserad monoklonal antikropp mot CD20.

TP53-status, samsjuklighet och förutsättningar för allogen stamcellstransplantation ska värderas. Vid intolerans/terapisvikt på BTK-hämmare rekommenderas byte (utan glapp) till venetoklax (24 månader) med eller utan CD20-antikropp. I andra hand kan behandling med idelalisib (PI3-kinashämmare) i kombination med CD20-antikropp övervägas. Vid behandling med BTK-hämmare (ibrutinib, akalabrutinib) och indikation på terapisvikt kan det vara av värde att analysera eventuell förekomst av förvärvad BTK- och/eller fosfolipas C gamma 2 (PLCG2)-mutation.⁹ Resistensmutationer i relativt låg andel av tumörcellerna har visats kunna driva återfall [1].

Vid terapisvikt (oavsett längden på remission), resistens eller intolerans vid första linjens behandling med venetoklax har byte till ibrutinib alternativt akalabrutinib visat sig vara effektivt. Vid sent recidiv efter tidsbegränsad behandling med venetoclax kan även upprepad behandling med BCL2-hämmare + CD20-antikropp övervägas. Dock saknas data för upprepning av venetoklax efter lång remission.

Jämförelsealternativ

Företaget motiverar val av jämförelsealternativ utifrån gällande svenska behandlingsriktlinjer från 2022-01-25. Analyserad patientpopulation är uppdelad i två subgrupper utifrån ålder och eventuell samsjuklighet. För den subgrupp av patienter som är yngre och som för övrigt är friska anges kemoimmunoterapi i form av fludarabin (fludarabinfosfat) + cyklofosamid + rituximab (FCR) som jämförelsealternativ till Imbruvica. För äldre och/ eller sköra patienter med samsjuklighet uppger företaget att Venclxyto (venetoklax) + Gazyvaro (obinutuzumab) (VO) utgör det relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s diskussion

Vid beräkningen av kostnader och hälsoeffekter för användning av ett läkemedel bör TLV jämföra med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingalternativen. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.¹⁰

TLV har i tidigare subventionsbeslut (dnr 863/2020) bedömt att kostnaden för behandling med Venclxyto i kombination med Gazyvaro i första behandlingslinjen är rimlig i förhållande till nyttan hos patienter med tidigare obehandlad KLL. TLV:s utredning av Venclxyto hos yngre för övrigt friska patienter utan del(17p)/*TP53*-mutation visade bättre effekt för VO jämfört med FCR avseende PFS. Avseende OS ansågs VO och FCR ha jämförbar effekt. Bedömningarna baserades på en nätverksmetaanalys rörande behandlingseffekt. Nätverksmetaanalysen innefattande samtliga patienter oberoende av mutationsstatus för *IGHV* och/eller kromosomavvikelse del(11q). Eventuella effektskillnader kopplat till *IGHV*-status och del(11q) utvärderades inte. TLV är medveten om brist på evidens, i form av kliniska studier, för behandling med VO hos yngre och för övrigt friska patienter. Samtidigt har Kommittén för humanläkemedel (CHMP) uttryckt i sin bedömningsrapport för Venclxyto (EMA/166265/2020) att effektiviteten av behandlingen kan extrapoleras till population av yngre och friskare patienter.

TLV:s expert uppger att utifrån sin erfarenhet av praxis vid kliniker i mellan-Sverige så används huvudsakligen Venclxyto i kombination med en anti-CD20 antikropp¹¹ för att behandla båda patientgrupper. TLV:s kliniska expert bekräftar därmed att VO är ett kliniskt relevant behandlingalternativ även för yngre och friskare patienter med omuterad *IGHV*/kromosomavvikelse del(11q). TLV:s expert uttrycker att användningen av FCR stadigt minskar. Orsak till FCRs minskande popularitet uppges vara toxicitet, främst cytopenier och

⁹ Uppkomst av mutationer i PLCG2, en gen som kodar för enzymet 1-Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate Phosphodiesterase Gamma-2, har associerats med sjukdomsprogression vid behandling med BTK-hämmare (Källa: Nationellt kvalitetsregister KLL version 6.0).

¹⁰ Se TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2017:1).

¹¹ TLV:s expert uppger att en del kliniker hellre kombinerar Venclxyto med rituximab än obinutuzumab.

ibland långvarig immunhämning och infektioner. Vid behandling med FCR finns även en oro för långsiktiga biverkningar i form av sekundära maligniteter.

TLV:s expert uppger vidare att i klinisk praxis har fynd av del(11q), till skillnad från mutationsstatus hos *IGHV*-gener, en underordnad betydelse vid val av primärterapi. Fyndet av del(11q) kan dock ses som "pusselbit" som kan ha betydelse om det står och väger mellan kemoimmunoterapi och målriktad behandling.

Data från Socialstyrelsens patient- och läkemedelsregister visar att det sker förskrivning av Venclyxto även till yngre (0–64 år) patienter diagnostiserade med KLL. Data från Socialstyrelsens hälsodataregister visar att förskrivning av Venclyxto har ökat något med tiden, se bilaga 2. Socialstyrelsens register omfattar inga molekyldiagnostiska variabler och det går således inte att uttala sig om patienters *IGHV/TP53*-mutationsstatus. Inhämtade data möjliggör inte heller slutsatser om behandlingslinje eller samsjuklighet.

Hos äldre patienter uppger TLV:s expert att även BR eller klorambucil i kombination med Gazyvaro används och därmed kan utgöra jämförelsealternativ till Imbruvica. I tidigare subventionsbeslut (dnr 863/2020) betraktades behandlingskombinationen VO som kostnadsbesparande jämfört med BR och klorambucil i kombination med Gazyvaro. Venclyxto (venetoklax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab) bör således utgöra jämförelsealternativ till Imbruvica i båda subgrupperna.

TLV:s bedömning: Relevant jämförelsealternativ till Imbruvica vid behandling av patienter med omuterad *IGHV* eller kromosomavvikelse del(11q) utgörs av Venclyxto (venetoklax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab).

Svårighetsgrad för tillståndet

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

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

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

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

Det kliniska underlaget i ansökan består huvudsakligen av två öppna, randomiserade fas III-studier, RESONATE-2 [9-12] och ECOG1912 [13, 14]. Som stödjande underlag inkluderas data från ytterligare två öppna, randomiserade fas III-studier, ALLIANCE [15-17] och ILLUMINATE [18, 19].

Tabell 1 Sammanfattning av kliniska studier som inkluderats i underlaget

Studie	Studiedesign	Behandlingar som jämförs	Population	Utfall
RESONATE-2 (PCYC-1115/1116) NCT01722487 /01724346	Randomiserad öppen, tvåarmad internationell multicenter fas-III studie	- ibrutinib - klorambucil	Behandlingsnaiva ≥65 år med KLL/SLL n=269 (ITT)	PFS (5 år) ITT Ibrutinib: 70% Klorambucil: 12% HR: 0,15, 95%KI 0,098, 0,22. OS (5 år) ITT Ibrutinib: 83% Klorambucil: 68% HR: 0,45, 95%KI: 0,27, 0,76.
ECOG1912 NCT02048813	Randomiserad, öppen, tvåarmad fas-III studie	- ibrutinib+rituximab - fludarabin+cyklofosfamid+ rituximab (FCR)	Behandlingsnaiva <70 år med KLL/SLL n= 529 (ITT)	PFS (4,8 år) ITT Ibrutinib+R: 76% FCR: 43% HR: 0,24, 95%KI: 0,15, 0,39. OS (4,8 år) ITT Ibrutinib+R: 96% FCR: 88% HR: 0,208, 95%KI: 0,072, 0,6.
ALLIANCE A041202, NCT01886872	Randomiserad öppen, trearmad fas-III studie	- ibrutinib - bendamustin+rituximab (BR) - ibrutinib+rituximab (IR)	Behandlingsnaiva ≥65 år med KLL n= 547 (ITT)	PFS (4 år) ITT Ibrutinib: 76% IR: 76% BR: 47% HR ibrutinib vs. BR: 0,36, 95%KI: 0,26, 0,52. OS (4 år) ITT Ibrutinib: 85% IR: 86% BR: 84%
iLLUMINATE PCYC-1130 NCT02264574	Randomiserad, öppen, tvåarmad fas-III internationell multicenter, studie	- ibrutinib+obinutuzumab (IO) - klorambucil+obinutuzumab (KO)	Behandlingsnaiva ≥65 år /<65 år med samsjuklighet och/eller högrisk KLL/SLL n= 229 (ITT)	PFS (3,5 år) ITT IO: 74% KO: 33% HR IO vs. KO: 0,23, 95%KI: 0,15, 0,37. OS (3,5 år) ITT IO: 82% KO: 81%

Förkortningar: KLL, kronisk lymfatisk leukemi, SLL, småcellig lymfocytär lymfom, HR, hasardkvot, PFS, progressionsfri överlevnad, OS, total överlevnad, ITT, Intention-to-treat, analys som avser patientgrupp enligt ursprunglig randomisering.

Metod

RESONATE-2

I RESONATE-2 studien utvärderas effekt och säkerhet av ibrutinib i monoterapi jämfört med klorambucil hos äldre (≥ 65 år) patienter med diagnosen KLL eller småcellig lymfocytär lymfom (SLL). Till studien rekryterades totalt 269 behandlingsnaiva patienter (Intention-to-treat, ITT) i behov av behandling i enlighet med riktlinjer från iwCLL.¹² Patienter randomiserades 1:1 och stratifierades utifrån kliniskt stadium enligt Rai¹³ och funktionsstatus enligt skalan från Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).¹⁴ Ibrutinib, 420 mg per dag, intas fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Behandling med klorambucil gavs i upp till 12 behandlingscykler. En behandlingscykel motsvarar 28 dagar, se figur 1 för fler studiedetaljer. Patienter med en kromosomavvikelse del(17p) var exkluderade från studien. Patienter i studien kunde dock vara TP53-muterade. Patienter i studien rekryterades under perioden mars 2013 till februari 2014.

Responsutvärdering av en oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC) genomfördes när 15 månader hade förflutit sedan den sista personen randomiserats i studien (brytpunkt var maj 2015) i enlighet med riktlinjer från iwCLL 2008. Vid bekräftad sjukdomsprogression erbjöds patienter i klorambucil-armen ibrutinib som efterföljande behandling (överkorsning/cross-over). Av de patienter som initialt behandlats med klorambucil, korsade 59 procent (78/133) över till efterföljande behandling med ibrutinib.

Vid en uppföljningstid på 5 år i median gjordes ett tillägg av studieprotokollet för uppföljning av PFS och OS hos patienter behandlade med ibrutinib i upp till 10 år. Responsvärdering vid långtidsuppföljning sker av prövare (investigator assessment) enligt riktlinjer från iwCLL 2008. Företagets underlag och hälsoekonomiska analys baseras på studiedata med en medianuppföljningstid på 6 år (intervall: 0,1–86,8 mån, median 75 mån) [9, 10]. Studieresultat baserat på en längre uppföljningstid av studien har nyligen publicerats [20]. Mediantiden för uppföljning var vid senaste databrytpunkt närmare 7 år (intervall: 0,1–96,6 mån, median 83 mån).

ECOG1912

Studien ECOG1912 är en prövarinitierad studie¹⁵ där effekt och säkerhet av ibrutinib + rituximab vs kemoimmunoterapi (fludarabin + cyklofosfamid + rituximab) utvärderas hos behandlingsnaiva patienter med KLL eller SLL ≤ 70 år och utan samsjuklighet. Studien inkluderar totalt 529 patienter (ITT). Patienter randomiserades 2:1 till behandling med Ibrutinib + rituximab (IR) i sex cykler (behandlingscykel 2–7), följt av ibrutinib i monoterapi fram till progression (n= 354) alternativt, fludarabin + cyklofosfamid + rituximab (FCR) i sex cykler (n= 175). Se figur 1 för fler detaljer gällande studien. Patienterna stratifierades med avseende på ålder (<60 år vs. 60–70 år), funktionsstatus enligt ECOG (0–1 vs. ≥ 2), klinisk stadiindelning enligt Rai (0-II vs. III-IV) samt närvaro av eventuell kromosomavvikelse del(11q). Patienter med kromosomavvikelse del(17p) var exkluderade från studien. Vid responsutvärdering följdes riktlinjer från iwCLL 2008/2018. Överkorsning (cross-over) från FCR-arm till interventionsarm var formellt inte en del av studieprotokollet [21]. Ibrutinib i monoterapi har i några fall dokumenterats som efterföljande behandling (salvage-terapi) hos patienter i FCR-armen.

¹² Behandlingsindikation definieras i enlighet med riktlinjer publicerade av the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008.

¹³ Klinisk stadiindelning kan göras enligt Rai som baseras på förekomst av palpabel lymfadenopati, splenomegali och hepatomegali samt analys av hemoglobin och trombocyter.

¹⁴ Funktionsstatus/performance scores är en bedömning av patientens allmäntillstånd. Bedömning av patientens allmäntillstånd görs ofta enligt en skala 0–5 (WHO/ECOG) där 5 är död. ECOG0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppegående. ECOG2 innebär att patienten är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.

¹⁵ Investigator-Initiated Trial, "The ECOG-ACRIN Cancer Research Group".

Patienter rekryterades till studien ECOG1912 mellan mars 2014 och juni 2016. Företagets underlag och hälsoekonomiska analys baseras på en databrytpunkt där uppföljningstiden i studien var närmare 4 år (45 månader i median) för ITT [14]. Resultat baserat på en längre uppföljningstid av studien har nyligen publicerats [21]. Mediantiden för uppföljning var då 6 år.

ALLIANCE

Studien ALLIANCE¹⁶ utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib i monoterapi, ibrutinib + rituximab (IR) och bendamustin + rituximab (BR) hos tidigare behandlingsnaiva patienter, 65 år eller äldre (randomiserade 1:1:1). Till studien rekryterades 547 patienter (ITT) i behov av behandling. Bendamustin och rituximab gavs i upp till sex behandlingscykler. Vid bekräftad sjukdomsprogression tilläts överkorsning från behandling med BR till behandling med ibrutinib i monoterapi. Vid brytpunkt för datainsamling hade 30/183 (16 procent) patienter som erhållit BR som initialbehandling korsat över till behandling med ibrutinib. Patienter rekryterades till studien mellan december 2013 och maj 2016. Uppföljningstid för patienter i ALLIANCE studien var i median 55 månader för ITT [17].

Med stöd av resultat från ALLIANCE-studien framhåller företaget att rituximab inte ger någon signifikant tilläggseffekt vid behandling med ibrutinib. Data från patientgrupp i ECOG1912-studien som erhållit behandling med ibrutinib + rituximab används därför som proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi. ALLIANCE studien används även som stödjande underlag för att styrka effekt av ibrutinib hos subgrupper av patienter med omuterad IGHV och/eller del(11q).

iLLUMINATE

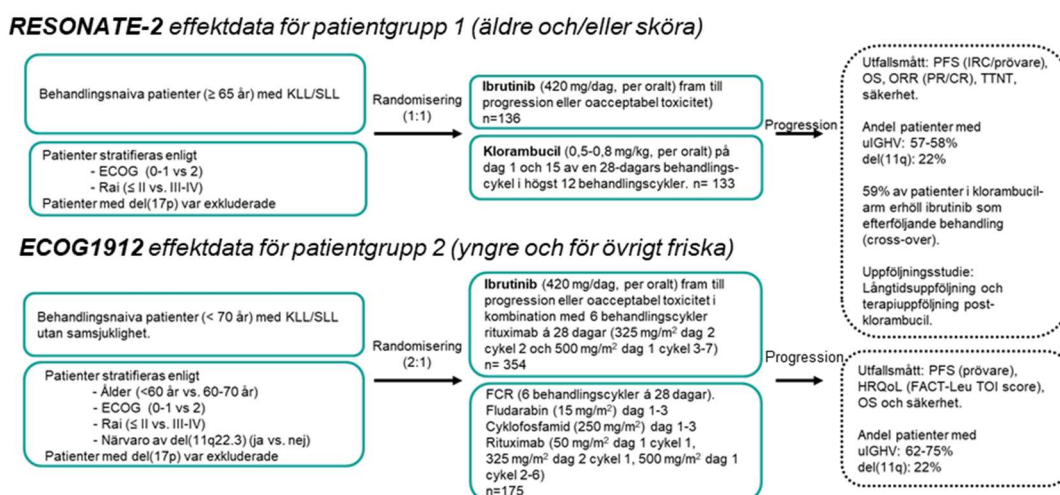
Studien iLLUMINATE utvärderar effekt och säkerhet av behandling med ibrutinib + obinutuzumab (IO) och klorambucil + obinutuzumab (KO) hos behandlingsnaiva patienter ≥ 65 år alternativt, < 65 år och samsjuklighet eller högriskprofil¹⁷ (randomiserade 1:1). Studien omfattar totalt 229 patienter (ITT). Patienterna fick ibrutinib 420 mg en gång dagligen fram tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. KO gavs i upp till sex 28-dagars cykler. Vid bekräftad sjukdomsprogression tilläts överkorsning från behandling med KO till ibrutinib i monoterapi. 43 procent (50/116) av patienterna påbörjade behandling med ibrutinib i andra linjen. Medianuppföljningstiden vid brytpunkt för datainsamling i underlag från företaget är 45 månader (ITT)[17]. Patienter rekryterades till iLLUMINATE-studien mellan oktober 2014 och oktober 2015. Data från iLLUMINATE används som stödjande underlag för att styrka effekt av ibrutinib hos subgrupp av patienter med omuterad IGHV.

Primärt effektmått i ovan nämnda fas III-studier är progressionsfri överlevnad (PFS) enligt riktlinjer från iwCLL 2008. Total överlevnad (OS) var ett sekundärt effektmått. Hälsorelaterad livskvalitet till följd av behandling har utvärderats i studierna ECOG1912 (FACT-Leukemia), RESONATE-2 (EQ-5D-5L) och iLLUMINATE (EQ-5D-5L).

¹⁶ Investigator-Initiated Trial, "The Alliance for Clinical Trials in Oncology". Studien är sponsrad av National Cancer Institute.

¹⁷ Med minst ett av följande villkor uppfyllda: kumulativ sjukdomscore > 6 , kreatininclearance < 70 ml/min, del(17p)/TP53-mutation bekräftad genom FISH/sekvensering.

Figur 1. Studieöversikt av fas III-studierna RESONATE-2 och ECOG1912.



Förkortningar: KLL, kronisk lymfatisk leukemi, SLL, småcellig lymfocytär lymfom, ECOG PS, The Eastern Cooperative Oncology Group performance status, Rai, FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab, PFS, progressionsfri överlevnad, OS, total överlevnad, ORR, PR, partiell respons, CR, komplett respons, TTNT, tid till nästa behandling, uIGHV, omuterad IGHV-gen, HRQoL, hälsorelaterad livskvalitet, FACT-Leu TOI, Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia trial outcome index.

Resultat

Baslinjekaraktistika

Behandlingsgrupper i studierna RESONATE-2 och ECOG1912 var väl matchade med avseende på t.ex. demografi, sjukdomsstadium och funktionsstatus, se tabell 2. Fördelningen av patienter utifrån genmarkörer och kromosomala avvikelser är delvis svårvärderad då kromosomana-lys/molekylärgenetiska analys inte gjorts på alla patienter.

Medianålder för patienter som ingick i studien RESONATE-2 var 73 år (intervall: 65–90 år). 70 procent av patienterna i studien var över 70 år. Tid sedan diagnos var i median 31 månader (intervall: 1–241 mån). 118 av totalt 204 (58 procent) IGHV-testade patienter visade sig ha en omuterad IGHV-gen. 54 av 251 patienter hade kromosomavvikelsen del(11q). Efter en uppföljningstid på i median 6,2 år (intervall:0,1–86,8 mån) stod 47 procent av patienterna kvar på första linjens behandling med ibrutinib.

Vid en senare databrytpunkt, med en uppföljningstid på närmare 7 år i median (intervall: 0,1–96,6 mån), stod 42 procent kvar på behandling med ibrutinib [20]. Behandlingstid med ibrutinib var i median 6,2 år (intervall:0,06–8,1 år). Vid databrytpunkten hade närmare 60 procent (78/133) av patienterna korsat över från klorambucil-armen till behandling med ibrutinib.

Medianålder för patienterna i ECOG1912 studien var 58 år (intervall:28–70 år). Efter en uppföljningstid på närmare 6 år i median stod 60 procent (214/354) av patienterna kvar på behandling med ibrutinib [21]. Utav de patienter som erhållit behandling med FCR är 66 procent (115/175) fortfarande under uppföljning.

Tabell 2 Baslinjekarakteristika för studiepopulationer i fas III-studierna RESONATE-2 och ECOG-1912.

Studie	Resonate-2		ECOG1912	
Behandling:	Ibrutinib n=136	Klorambucil n= 133	IR n=354	FCR n=175
Ålder i median	73	72	58	57
Andel män %	65	61	67	69
Sjukdomsstadium Rai %				
0-II	N/A	N/A	3	5
I-II	N/A	N/A	53	54
III-IV	44	47	44	41
ECOG PS n (%)				
0	60 (44)	54 (41)	226 (64)	109 (62)
1	65 (48)	67 (50)	119 (34)	63 (36)
2	11 (8)	12 (9)	9 (3)	3 (2)
Andel patienter med SLL	10	5	12	11
IGHV mutationsstatus antal (%)				
Muterad			70 (25)	44 (38)
Omuterad (uIGHV)	58/101 (57)	60/103 (58)	210 (75)	71 (62)
Okänd/ej undersökt			74	60
TP53 mutationsstatus antal (%)				
Muterad	11/124 (10)	3/94 (3)	27(9)	4(3)
Omuterad			272 (91)	130 (97)
Okänd/ej undersökt	N/A	N/A	55	41
Antal (%) patienter med kromosomal avvikelse i form av				
del(11q)	29/130 (22)	25/121 (21)	78 (22)	39 (22)
del(17p)	-	-	2 (1)	0 (0)

Förkortningar: ECOG PS, The Eastern Cooperative Oncology Group performance status, N/A, inte tillgänglig IGHV, Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja, TP53, gen som kodar för tumörsuppressorsprotein 53, Rai, graderingsystem för att klassificera patienterna i olika riskgrupper.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

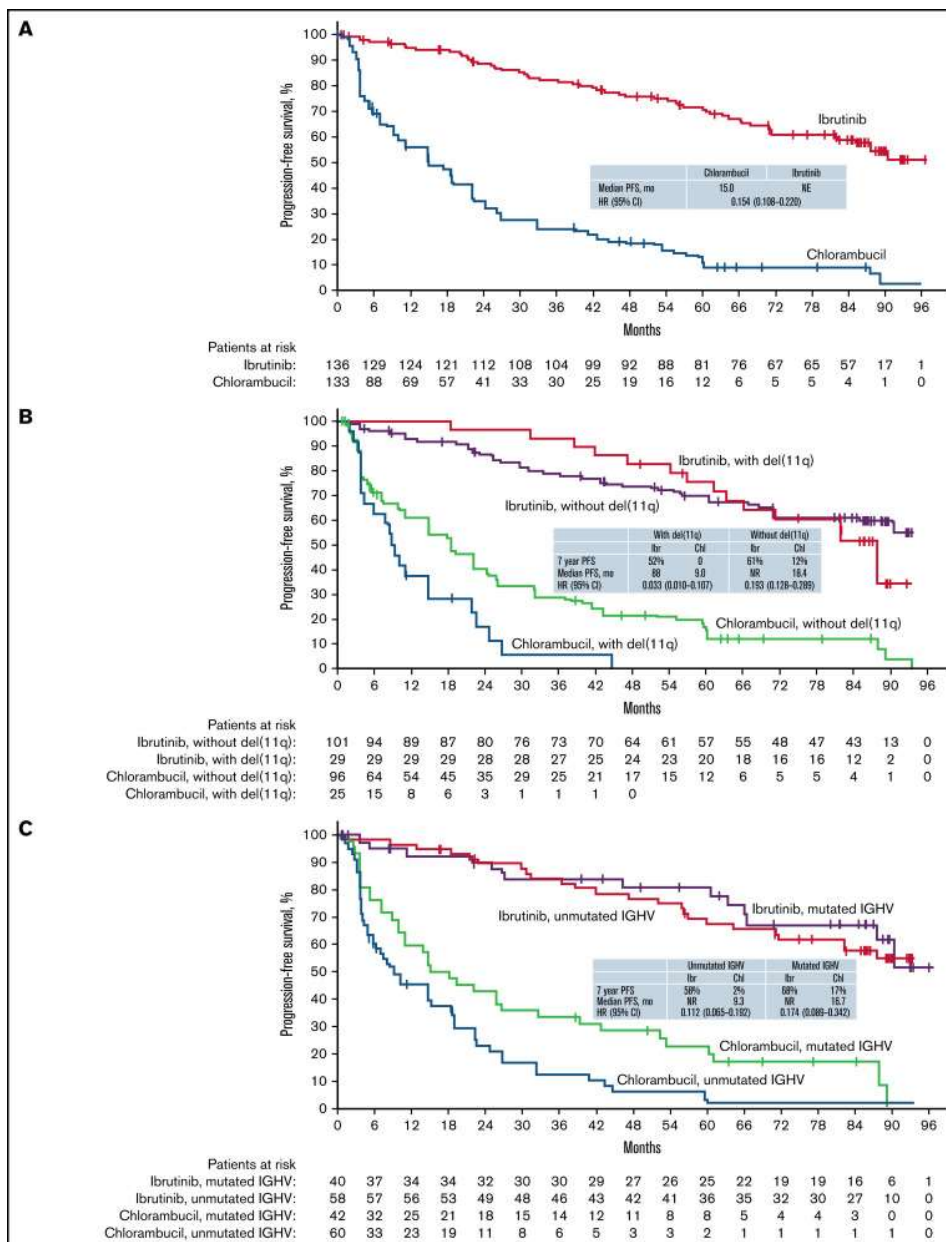
Det primära effektmåttet i alla studier var progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från randomisering till tidpunkt för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död (enligt iwCLL 2008-kriterierbedömning).

RESONATE-2 (patientgrupp 1, äldre patienter)

Vid en uppföljningstid på i median 6 år uppvisar ibrutinib en bättre PFS än klorambucil för ITT-populationen och aktuella subgrupper [10]. Estimerad andel progressionsfria för ITT-populationen behandlade med ibrutinib eller klorambucil är 61 respektive 9 procent, se även tabell 1. Median-PFS är ännu inte uppnådd för ibrutinib-armen. Hasardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, uppgår till 0,16 (95% KI: 0,11, 0,23) till förmån för ibrutinib. Estimerad andel progressionsfria vid uIGHV var vid behandling med ibrutinib 62 procent. Andel progressionsfria vid behandling med klorambucil var 2 procent. Estimerad andel progressionsfria vid subgruppsanalys av patienter med del(11q) vid behandling med ibrutinib var 60 procent.

Kaplan-Meierestimat för PFS som visas i figur 2 a-c baseras på data från en senare databrytpunkt där patienter följts upp i nästan 7 år (median) [20]. Estimerad andel progressionsfria vid 7 år för ITT-populationen behandlade med ibrutinib eller klorambucil var 59 respektive 9 procent. Estimerad andel progressionsfria efter 7 år vid uIGHV var 58 procent vid behandling med ibrutinib. Estimerad andel progressionsfria efter 7 år vid del(11q) vid behandling med ibrutinib var 52 procent.

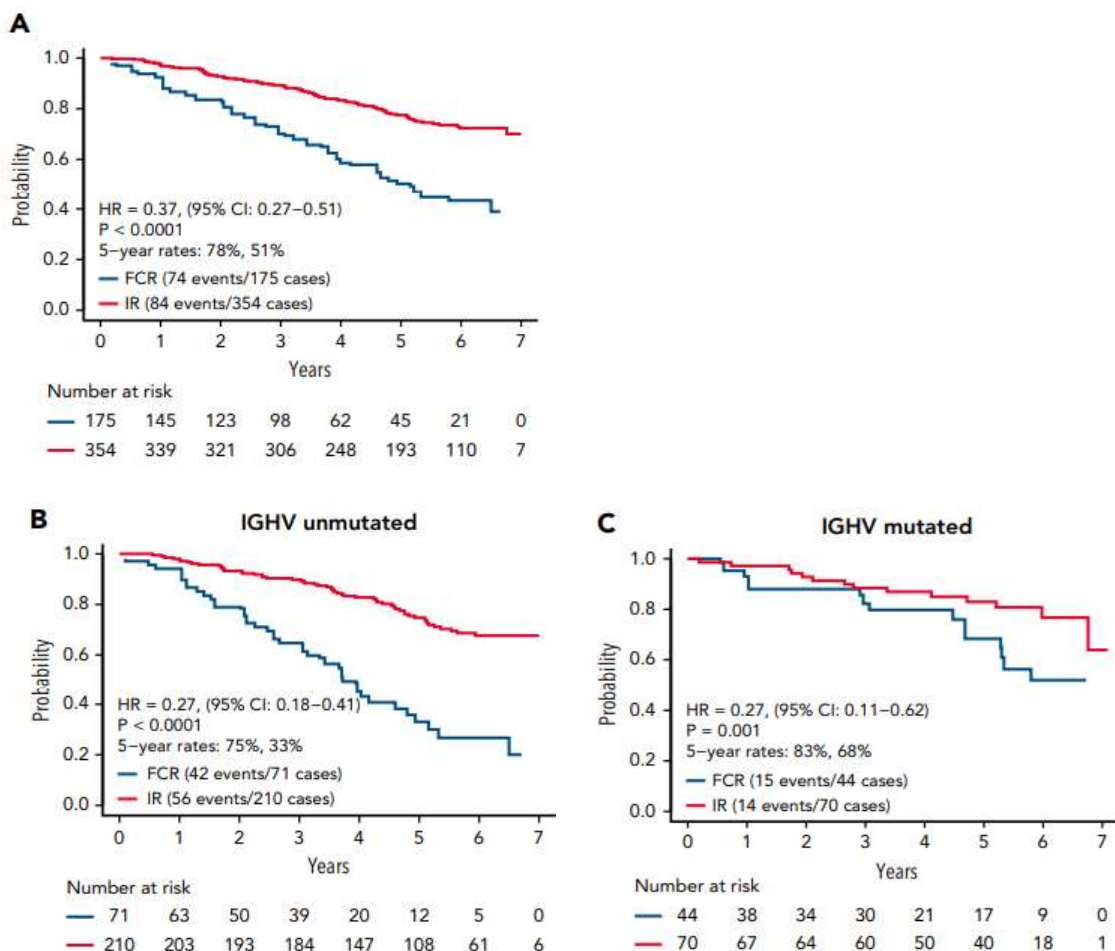
Figur 2. RESONATE-2 - Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid i månader för ITT(A), patienter med kromosomal avvikelse del(11q) (B) och/eller omuterat IGHV (C). PFS per investigator assessment. Patienter censurerades vid sista tidpunkt för kontakt. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Uppföljningstid vid databrytpunkt var i median 6,9 år [20].



ECOG1912 (patientgrupp 2, yngre och för övrigt friska)

Vid en uppföljningstid på närmare 4 år observerades en PFS-fördel för behandlingskombinationen IR jämfört med FCR (HR=0.39; 95%KI: 0.26-0.57; p<0.0001). En subgruppsanalys av patienter med uIGHV visade liknande resultat (HR=0,28, 95% KI: 0,17, 0,48; p<0,0001 [14]. Kaplan-Meierestimat för PFS i figur 3 a-c är från en senare dataanalys där uppföljningstiden för patienter i median var 5,8 år [21]. Efter fem år var andelen progressionsfria vid behandling med IR 75 procent för uIGHV patienter. För uIGHV patienter behandlade med FCR var andelen progressionsfria patienter efter fem år 33 procent. Inga subgruppsanalyser för patienter med del(11q) har redovisats.

Figur 3. ECOG1912 – Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid i månader för ITT (A) och subgrupp med omuterat IGHV (B) respektive muterad IGHV (C). PFS per investigator-assessment enligt iwCLL 2008-kriterierbedömning. Medianuppföljningstid vid databrytpunkt var 5,8 år. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzonen. Förkortningen CI står för konfidensintervall [21].



ALLIANCE

I den trearmade studien ALLIANCE studeras effekt av ibrutinib i monoterapi, ibrutinib + rituximab (IR) samt bendamustin + rituximab (BR) vid behandling av patienter äldre än 65 år. Studien visade en längre PFS för ibrutinib vs. BR, dock syns ingen ytterligare tilläggs effekt av rituximab. Andel progressionsfria efter 2 år för ibrutinib i monoterapi och ibrutinib + rituximab var 87 respektive 88 procent (HR=0,99; 95%KI 0,66, 1,48, p=0,96). För patienter som erhållit BR var andelen progressionsfria efter två år 74 procent. Effekten av ibrutinib observeras även hos en subgrupp av patienter med uIGHV [15].

Total överlevnad (OS)

Total överlevnad var ett sekundärt effektmått i studierna. OS definierades som tid från randomisering fram till död, oavsett orsak. Patienter vid liv censureras vid datum för sista uppföljningstillfälle.

RESONATE-2 (patientgrupp 1, äldre patienter)

I RESONATE-2 studien var estimerad OS efter 5 år för patienter behandlade med ibrutinib eller klorambucil 83 respektive 68 procent (ITT), se figur 4 [9]. [-----]. Vid det senaste analystillfället efter en uppföljningstid på närmare 7 år, var OS för ITT-populationen behandlad med

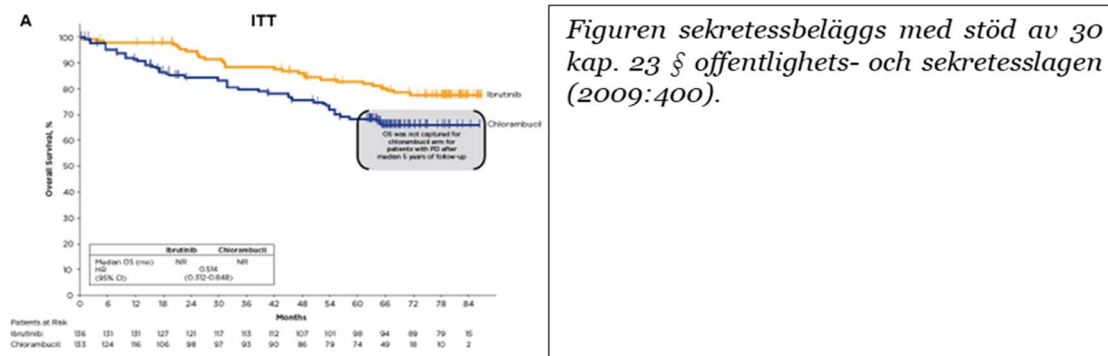
ibrutinib 78 procent (HR=0,45; 95%KI 0,28, 0,743). En subgruppsanalys för patienter med del(11q) avseende OS har inte redovisats.

ECOG1912 (patientgrupp 2, yngre och för övrigt friska)

I ECOG1912 studien observeras bättre överlevnad för patienter som erhållit ibrutinib+rituximab jämfört med FCR, se tabell 1. Även vid subgruppsanalys av patientgrupp med omuterade IGHV observeras en skillnad i OS till fördel för ibrutinib (HR=0,208 95%KI: 0,072, 0,6) vid 4 år uppföljning i median. Antal observerade OS händelser är dock få. Resultat från databrytpunkt med en medianuppföljningstid på 5,8 år visas i figur 5 [21].

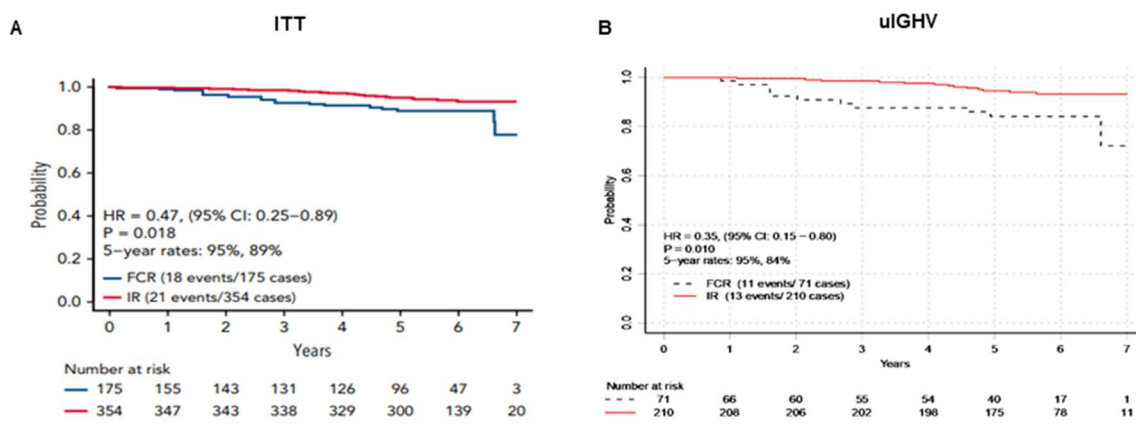
I ALLIANCE-studien, där patienter äldre än 65 år behandlats med ibrutinib, ibrutinib+rituximab eller BR, har det däremot inte observerats några skillnader i total överlevnad [15]. Estimerad OS efter 4 års uppföljning i studien varierar mellan 84 och 86 procent för de olika behandlingsalternativen, se även tabell 1.

Figur 4. RESONATE-2 - Kaplan-Meierestimat för total överlevnad (OS) över tid i månader för ITT (patienter randomiserade till ibrutinib eller klorambucil)(A) och subgrupp med omuterad IGHV (B). Uppföljningstid var strax över 6 år (75 månader) i median [9]. OS för klorambucil-armen har inte följts upp längre än fem år. Av de patienter som initialt behandlats med klorambucil, korsade 78/133 över till efterföljande behandling med ibrutinib. Under grafer redovisas antal individer i riskzonen. Förkortningen CI står för konfidensintervall.



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

Figur 5. ECOG1912 - Kaplan-Meierestimat för total överlevnad (OS) över tid i månader för ITT (A) och subgrupp med omuterat IGHV (B). Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzonen. Medianuppföljningstid vid databrytpunkt var 5,8 år [21]. Förkortningen CI står för konfidensintervall.



Objektiv responsfrekvens (ORR)

I RESONATE-2 var ORR (per investigator) för ibrutinib 92 procent (PR/nPR: 59 procent och CR/Cri: 34 procent), mediantid för uppföljning var 7 år [20].

Biverkningar

Övergripande säkerhetsprofil för ibrutinib som redovisas i produktresumén baseras på data från 1 552 patienter som behandlats med ibrutinib i tio kliniska fas 2/3-studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion [7]. Kliniska studier omfattar patienter med mantelcellslymfom (MCL), Waldenströms Makroglobulinemi (WM), KLL och SLL. Patienter behandlade för MCL i kliniska studier har erhållit 560 mg ibrutinib en gång dagligen. Patienter behandlade för KLL eller WM erhöill 420 mg ibrutinib en gång dagligen. I datasetet var medianbehandlingstid med ibrutinib för patienter med KLL/SLL 18,2 månader.

Biverkningar som rapporterats förekomma hos ≥ 20 procent av patienterna behandlade med ibrutinib är övre luftvägsinfektioner, feber, illamående och diarré, utslag, blödning (t.ex. blåmärken), muskuloskeletal smärta och smärta i leder, neutropeni och trombocytopeni. Neutropeni, lymfocytos, hypertoni, pneumoni och trombocytopeni är de vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3/4 (≥ 5 procent).

Utsättning av läkemedel på grund av biverkningar skedde hos 23 procent av patienter behandlade med ibrutinib i RESONATE-2 (medianålder för patienter i studien var 73 år). Behandlingen avbröts vanligen inom fyra år från start. Behandlingsuppehåll och dosreduktion beskrivs i produktresumén som alternativ för att hantera viss toxicitet. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 23 procent av patienterna behandlade med ibrutinib i RESONATE-2.

TLV:s diskussion

Effekten av ibrutinib har bekräftats i flera studier och för olika patientgrupper och har följts upp under lång tid (upp till 8 års uppföljningsdata). Rapporterade biverkningar av ibrutinib bedöms av CHMP vara acceptabla.

Data visar att ibrutinib har en bättre effekt än FCR och klorambucil avseende PFS vid uIGHV och/eller del(11q). Effekten av ibrutinib tycks vara oberoende av IGHV/del(11q) status. Effekten baseras emellertid på subgruppsanalyser med små patientgrupper och begränsad statistisk styrka. Effekten av ibrutinib hos subgrupp med del(11q) stöds av en poolad analys av långtidsuppföljning i tre kliniska studier [22]. Data är dock begränsad för patienter med del(11q). Företaget använder därför endast effektdata från subgrupp med omuterade *IGHV*-gen i den hälsoekonomiska analysen. Vidare antar företaget att ibrutinib-rituximab kan användas som proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi. Företagets antagande medför ytterligare osäkerhet vid bedömning om effekt.

Överlevnadsdata från ECOG1912-studien är svårtolkad då informationen om efterföljande behandling är begränsad. Då behandlingsregimer med olika behandlingstid jämförs, skulle till exempel tiden till nästa behandling påbörjas (time-to-next-treatment, TTNT) och PFS för andra linjens behandling vara intressanta utfallsmått att granska. TLV:s kliniska expert har poängterat vikten av att komma ihåg att progress och TTNT är olika saker. Det kan gå tid mellan det att progressen konstateras (patienten kan då kanske fortfarande vara symptomfri) och att andra linjens behandling startar.

I ECOG1912 studien konstateras det att patienter i kontrollarmen (behandlade med FCR) inte erhållit målinriktat behandlingsalternativ vid refraktär sjukdom/återfall, i samma utsträckning som vid senare studier [23]. Behandling med målinriktade läkemedel i andra linjen är idag klinisk praxis. ECOG1912-studien kan därför ha överskattat skillnaden i överlevnad mellan ibrutinib- och FCR-arm.

Kontrollarmen i RESONATE-2, klorambucil i monoterapi, anses inte längre vara en tillräckligt potent behandling. I senare studier av ibrutinib jämförs i stället ibrutinib med andra behandlingsalternativ [24].

TLV:s bedömning:

Effekten av ibrutinib har bekräftats i flera studier och för olika patientgrupper. Baserat på befintligt underlag tycks effekten av ibrutinib vara oberoende av patientens IGHV/del(11q) status. Behandlingseffektens storlek bedöms dock vara osäker med anledning av att subgruppsanalyserna har begränsad statistisk styrka och att ibrutinib i kombination med rituximab delvis används som en proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det finns ännu inga data att tillgå från kliniska studier där effekten av kontinuerlig behandling med ibrutinib direkt jämförts med venetoclax + obinutuzumab.¹⁸ Relativ effekt har i stället utvärderats genom en indirekt jämförelse (indirect treatment comparison, ITC).

ITC: ibrutinib vs. venetoclax-obinutuzumab (VO) (patientgrupp 1, äldre patienter)

Företaget har genom en naiv icke förankrad indirekt jämförelse av studierna CLL14 (NCT02242942)[25, 26] och RESONATE-2 [10] gjort antaganden om relativ effekt för behandlingarna ibrutinib kontra venetoclax+obinutuzumab hos patienter med omuterad IGHV/del(11q).

CLL14, en randomiserad och öppen fas III-studie, har jämfört effekten av behandling med venetoclax + obinutuzumab (VO) kontra klorambucil + obinutuzumab (KO) hos patienter (≥ 18 år) med tidigare obehandlad KLL och samsjuklighet [25-29]. Samsjuklighet definierades som mer än sex poäng på Cumulative Illness Rating Score (CIRS)¹⁹ alternativt, ett kreatininclearance lägre än 70 ml/min. I studien erhöll patienter behandling med venetoclax i upp till 12 cykler (6 cykler VO, följt av 6 cykler venetoclax i monoterapi). 432 patienter rekryterades till studien mellan december 2014 och augusti 2016. Patienterna behövde ha en behandlingskrävande sjukdom enligt iwCLL:s kriterier. Medianålder för patienter som enrollerats i studien var 72 år (intervall:41–89 år).

CHMP har vid tidigare risk-nyttabedömning uttryckt att effekten av VO kan extrapoleras till yngre patienter med mindre samsjuklighet, mot bakgrund av att säkerhetsprofilen inte antas vara mindre fördelaktig för dessa patienter (EMA/166265/2020).

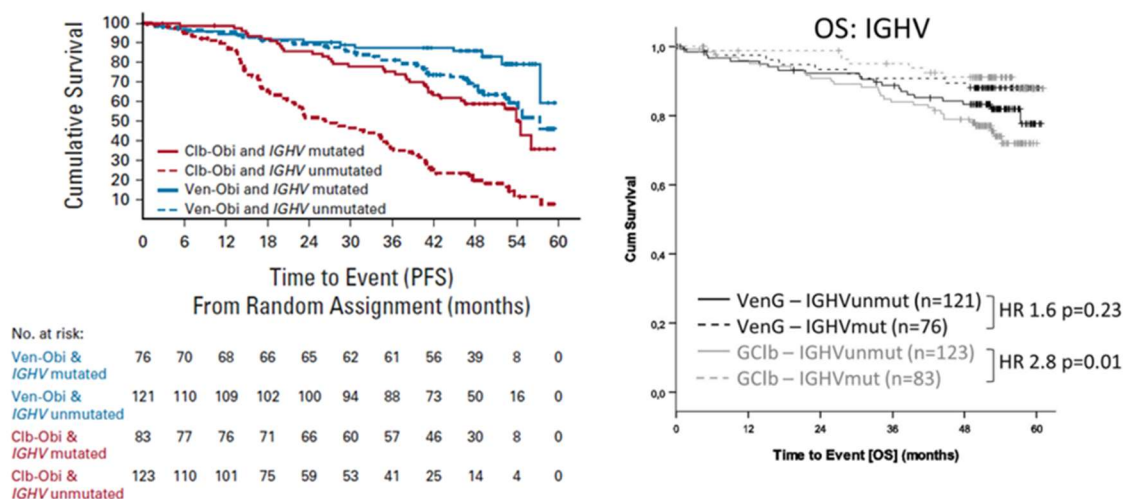
Estimerad andel progressionsfria efter fyra år för VO respektive KO var 74 och 35 procent hos ITT populationen. Vid databrytpunkten var medianuppföljningstid 52 månader. Andelen patienter som påbörjat andra linjens behandling efter VO respektive KO var 6,5 och 25 procent. Majoriteten erhöll ibrutinib som efterföljande behandling. Estimerad OS efter fyra år för patienter som erhållit VO respektive KO var 85 och 83 procent (HR=0,85 95% KI: 0,54, 1,35).

Oavsett behandlingsregim hade patienter i CLL14-studien med omuterad IGHV (n=244) kortare PFS jämfört med patienterna med muterad IGHV, se figur 6. För de med omuterad IGHV var estimerad PFS efter fyra år för VO 68 procent och för KO 20 procent. För patienter med kromosomavvikelse del(11q) (n=74) var estimerad progressionsfri överlevnad 72 procent för de som erhållit VO och 26 procent vid KO.

¹⁸ Det finns en pågående klinisk studie (CLL17, NCT04608318) där effekten av behandling med ibrutinib, venetoclax+ obinutuzumab och ibrutinib + venetoclax jämförs. Data över progressionsfri överlevnad (primärt utfallsmått) har ännu inte gjorts tillgängligt från studien.

¹⁹ Cumulative Illness Rating Score (CIRS)-skalan anges mellan 0–56, där en högre poäng indikerar en mer omfattande påverkan på olika organsystem.

Figur 6. Kaplan-Meierestimat för PFS och OS över tid i månader för subgrupp med muterad respektive omuterad IGHV. Under graf för PFS redovisas antalet individer fortfarande i riskzon. För patienter med uIGHV var estimerad andel progressionsfria efter fyra år vid behandling med VO respektive KO 68 och 20 procent. För patienter med uIGHV var estimerad OS efter fem år vid behandling med VO är strax under 80 procent. Subgruppsanalys relaterat till IGHV-mutationsstatus visade att patienter med uIGHV hade en kortare överlevnad vid behandling med KO (HR=2,8, p= 0,01). Fram till brytpunkten för datainsamling hade 35 händelser av progression och 34 dödsfall (16 procent) rapporterats vid behandling med VO. Uppföljningstiden var i median 52 månader. Alla patienter hade vid tillfället som minst tre års uppföljningsdata efter avslutad behandling [25, 26]. För ITT hade totalt 199 händelser av PFS och 75 dödsfall rapporterats.



Förkortningar: Ven-Obi/VenG, vencylxto+gazyvaro, Clb-Obi/GClb, klorambucil+gazyvaro PFS, progressionsfri överlevnad OS, total överlevnad, HR, Hasardkvot, IGHVunmut, omuterad IGHV, IGHVmut, muterad IGHV.

Resultat

Det är vissa skillnader i inklusions- och exklusionskriterier mellan studierna RESONATE-2 och CLL-14. Studiepopulationerna är således inte helt överlappande. I RESONATE-2 erhöll patienter ibrutinib fram till progression. Patienter på VO behandlades i ett år varefter de fram till sjukdomsprogression inte fick någon annan aktiv behandling. I tabell 3 visas baslinjekarakteristika för ITT och KM-estimat för progressionsfri överlevnad från RESONATE-2 respektive CLL14-studien. De ingående studierna skiljer sig åt avseende andelen patienter med samsjuklighet (CIRS >6) och del(17p) för ITT. I företagens ITC användes data från subgrupp med omuterad IGHV [25, 26]. Baslinjekarakteristika för subgrupp av patienter med uIGHV i CLL14-studien är inte tillgängliga.

KM-uppskattningarna av PFS för ibrutinib och VO i subgrupp med uIGHV följs åt i cirka 36 månader (jämför figur 2 och 6 eller se avsnitt 3.1 figur 9). Därefter minskar dock andelen progressionsfria över tid mer för gruppen med uIGHV i CLL14-studien. Uppskattad andelen progressionsfria efter 54 månader är strax under 60 procent vid behandling med VO. Andel progressionsfria efter 54 månader vid behandling med ibrutinib i RESONATE-2-studien är ungefär 75 procent, se även tabell 3. PFS för patienter med uIGHV och behandlade med VO var i median 57 månader. Median-PFS för patienter med uIGHV och behandlade med ibrutinib i RESONATE-2-studien har vid en medianuppföljningstid på närmare 7 år ännu inte uppnåtts. En liten numerisk skillnad i OS observeras hos subgrupp med uIGHV till fördel för ibrutinib. Vid 60 månader uppgår KM-estimat av OS för ibrutinib respektive VO till 82 och 78 procent.

Studieresultat från CLL14, baseras på en databrytpunkt med längre uppföljningstid, har publicerats i samband med en konferens [30]. Mediantiden för uppföljning i CLL14-studien var då 65,4 månader. För subgrupp med uIGHV som erhållit VO var andelen progressionsfria vid fem

är 56 procent. KM-kurvor över PFS/OS för subgrupp med kromosomal avvikelse del(11q) finns inte publicerade från CLL14-studien.

Tabell 3 Baslinjekarakteristika och studieresultat från studier som används för naiv indirekt jämförelse

Variabel	RESONATE-2		CLL14	
Behandling	ibrutinib	klorambucil	VO	KO
Ålder median	73 år (intervall: 65–90 år)		72 (Intervall: 41–89 år)	
Andel män	65	61	68	66
Andel med Rai stadium III-IV/ Binet C	44	47	43	43
Andel patienter med ECOG PS				
0	44	41	48	41
1-2	56	59	52	59
Antal patienter i studien (n)	136	133	216	216
Antal (%) med:				
uIGHV	58/101 (57)	60/103 (58)	121/200 (60,5)	123/208 (59,1)
del(11q)	29/130 (22)	25/121 (21)	36/200 (18)	38/193 (19,7)
del(17p)	0	0	17/200 (8,5)	14/193 (7,3)
TP53 mutation	12/124 (10)	3/94 (3)	19/171 (11,1)	13/157 (8,3)
Antal (%) patienter med CIRS >6	42(31)	44(33)	186 (86,1)	177 (81,9)
Antal månader i median sedan diagnos vid start av behandling	31 (intervall: 1-241 mån)		30 (intervall: 8-63 mån)	
Median uppföljningstid i månader vid databrytpunkt	83		52	
Medianvärde för PFS för ITT	N/R	15,0 mån	N/R	36,4 mån
HR (KI95)	0,15 (0,11, 0,22)		0,33 (0,25, 0,45)	
PFS median för del(11q)	88,0 mån	9,0 mån	N/A	N/A
HR (KI95)	0,033 (0,01, 0,11)		0,21 (0,10, 0,44)	
PFS median för uIGHV	N/R	9,3 mån	57,3 mån	26,9
HR (KI95)	0,11 (0,06, 0,19)		0,25 (0,17, 0,37)	
KM-estimat över andelen pro- gressionsfria vid uIGHV:	RESNOATE-2		CLL14	
	ibrutinib		VO	
36 månader	84		81	
48 månader	77		67	
54 månader	75		60	

N/R- not reached, N/A- not available.

ITC: ibrutinib vs venetoclax-obinutuzumab (VO) (patientgrupp 2, yngre och för övrigt friska)
Relativ effekt, ibrutinib vs VO, hos yngre patienter uppskattas genom tillämpning av resultat från en ojusterad nätverksmetaanalys (NMA) som använts vid TLV:s utvärdering av VO mot FCR (dnr 863/2020). Den relativa effekten av VO jämfört med FCR appliceras sedan mot underliggande data för subgruppen av patienter med uIGHV som behandlats med FCR i ECOG1912-studien.

Resultat

NMA från tidigare utredning (dnr 863/2020) omfattade en bredare patientpopulation, t.ex. omfattas även patienter med muterad *IGHV*. Heterogenitet har tidigare konstaterats mellan de ingående studierna i NMA (dnr 863/2020), bl.a. avseende medianålder, samsjuklighet (CIRS-poäng), del(17p)/*TP53*-mutationsstatus och andel med omuterad *IGHV*. NMA visade bättre progressionsfri överlevnad efter behandling med VO jämfört med FCR. Estimerad hasardkvot för PFS på 0,258 har företaget hämtat från motsvarande utredning av VO av NICE [31]. Hasardkvoterna har även tillämpats i TLV:s utredning av Venclxyto (dnr 863/2020). Effekten av VO begränsades i TLV:s utredning och antogs vara den samma som FCR ($HR_{PFS} = 1$) efter sex år. NMA kunde inte fastställa några skillnader i OS mellan behandlingsalternativen och till följd av det var $HR_{OS} = 1$ för VO vs FCR.

TLV:s diskussion

Företaget utvärderar effekten av ibrutinib i förhållande till VO hos patienter med omuterad IGHV genom naiva indirekta jämförelser. Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån befintligt underlag att ibrutinib troligen har en viss effektfördel jämfört med VO hos patienter med omuterad IGHV. Den förmodade effektfördelen kommer primärt av skillnader som observerats avseende PFS vid långtidsuppföljning för äldre patienter med omuterad IGHV (RESONATE-2 vs CLL14).

Då data över patienter med kromosomal avvikelse del(11q) är begränsad har den relativa effekten av ibrutinib vs venetoclax + obinutuzumab, för subgrupp med kromosomal avvikelse del(11q) inte analyserats.

TLV:s bedömning: Vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med omuterad IGHV anser TLV att effekten av ibrutinib är fördelaktig i förhållande till aktuellt jämförelsealternativ. Storleken på effektfördelen är emellertid svårvärderad utifrån befintligt underlag eftersom naiva indirekta jämförelser är förknippade med mycket hög osäkerhet. Den relativa effekten av ibrutinib vs venetoclax + obinutuzumab för subgrupp med kromosomal avvikelse del(11q) har inte analyserats men antas ligga i nivå med subgruppen med omuterad IGHV.

3 Hälsoekonomi

I företagets kostnadsnyttoanalys har patienterna delats upp i två subgrupper som baseras på behandlingsrekommendationerna i vårdprogrammet för KLL från 2022 [1]. Patientgrupp 1 utgörs av KLL-patienter med uIGHV/del(11q) som är yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år (äldre och/eller sköra). Patientgrupp 2 utgörs av KLL-patienter med uIGHV/del(11q) som är för övrigt friska och upp till 65–70 års ålder (yngre och friska).

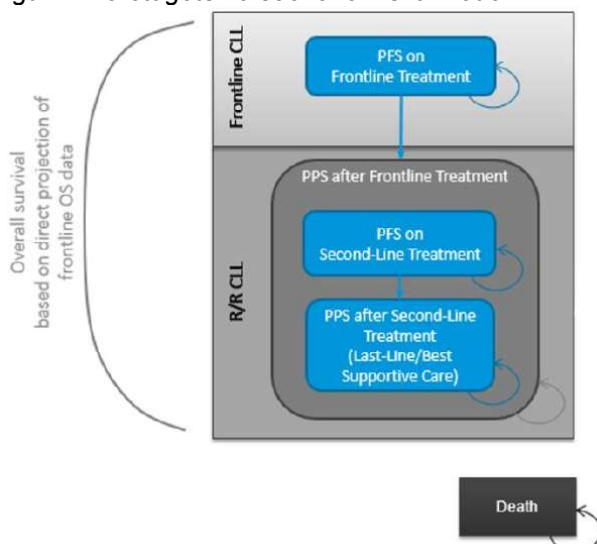
För de två patientgrupperna tillämpar företaget olika antaganden om klinisk effekt, hälsorelaterad livskvalitet och kostnader. Resultatet i företagets analys presenteras sedan för hela patientpopulationen genom att vikta utfallen för patientgrupp 1 (60 %) och patientgrupp 2 (40 %). Företaget menar att ett viktat resultat för patientgrupp 1 och 2 är i linje med TLV:s etiska plattform. Separata beräkningar av kostnadseffektiviteten hos de två grupperna riskerar att leda till att yngre patienter prioriteras över äldre. Patientgruppernas storlek har företaget skattat med hjälp av vårdprogrammet för KLL och nationellt kvalitetsregister för kronisk lymfatisk leukemi (KLL-registret)[1, 3].

Den hälsoekonomiska analysen för patientgrupp 1 och 2 presenteras i avsnitt 3.1 respektive 3.2.

Modellen är en partitioned survival-modell, se figur 7. Denna består av tre hälsotillstånd: progressionsfri, progredierad och död. De tre hälsotillstånden är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet i första linjen. Patienterna kan sedan avlida eller förflytta sig till det progredierade hälsotillståndet där de antas erhålla behandling i andra linjen och därmed återigen bli progressionsfria. Patienterna kan därefter avlida eller erhålla efterföljande behandling i form av bästa understödande vård i tredje och sista linjen.

Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent. Längden på en cykel i modellen motsvarar fyra veckor och halvcykelkorrigering tillämpas.

Figur 7. Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultaten i den hälsoekonomiska analysen bör presenteras separat för de två patientgrupperna och således inte vikts baserat på gruppernas storlek. Vårdprogrammet har utfärdat rekommendationer om behandlingsval baserat på ålder och samsjuklighet. Patientgrupperna anses vara tydligt separerbara i klinisk praxis. Vidare är separat bedömning av kostnadseffektivitet hos patientgrupperna i linje med TLV:s utredning av Venclxyto (dnr 863/2020).

3.1 Patientgrupp 1 (äldre och/eller sköra)

Patientgrupp 1 utgörs av KLL patienter med uIGHV/del(11q) som är yngre än 65 år med samjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år (äldre och/eller sköra).

I företagets hälsoekonomiska analys jämförs Imbruvica med venetoklax (Venclyxto) i kombination med obinutuzumab (Gazyvaro) (VO). Överlevnad (progressionsfri och total) samt tid på behandling i Imbruvica-armen är modellerade efter Kaplan-Meier (KM)-estimat från studien RESONATE-2. Motsvarande effektmått i kontrollarmen är modellerade efter KM-estimat från studien CLL14. Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 73 år i enlighet med medelåldern för påbörjad behandling i RESONATE-2. Företaget antar en livstidshorisont i sina beräkningar.

Klinisk effekt

Då det saknas en direkt jämförande studie mellan Imbruvica och VO har företaget gjort en naiv indirekt jämförelse (se avsnitt 2.4). Kliniska data från RESONATE-2 som används i den hälsoekonomiska modellen har en medianuppföljningstid om 75 månader. Kliniska data från CLL14 som används i den hälsoekonomiska modellen har en medianuppföljningstid om 52,5 månader.

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från studierna som ligger till grund för effekttuppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till KM-estimaterna utifrån AIC- och BIC-värden och visuell inspektion. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera OS och PFS med Gompertzfördelning, se figur 8 och 9. Detta resulterar i båda behandlingsarmarna i de mest konservativa skattningarna av de presenterade. Som förklaring till den branta PFS-kurvan i kontrollarmen hänvisar företaget till den observerade nedgång i PFS efter cirka 36 månader hos uIGHV-patienter i CLL14-studien [26].

Enligt företaget är det rimligt att anta en effektfördel med avseende på mortalitetsrisk för patienter i Imbruvica-armen så länge de är progressionsfria. För att ta hänsyn till att mortalitetsrisken ökar vid progression antar företaget att Imbruvicas effektfördel börjar avta efter åtta år och att mortalitetsrisken är densamma i båda armarna efter 20 år ($HR_{OS} = 1$). Vid tidpunkten då hasardkvoten sätts till 1 har majoriteten av patienterna i båda armarna progredierat. Företaget menar att detta är ett konservativt antagande då det resulterar i att den progredierade överlevnaden i Imbruvica-armen är betydligt kortare än i kontrollarmen. Antagandet om $HR_{OS} = 1$ först efter 20 år har en mycket liten påverkan på kostnaden per vunnen QALY jämfört med om man tillämpar en evig effektfördel för Imbruvica-armen.

Korrigerig av OS-och PFS-kurvor

Företagets antar att mortalitetsrisken i båda behandlingsarmarna inte kan underskrida mortalitetsrisken hos normalbefolkningen.

Figur 8. Extrapolerad OS och KM-estimat i företagets grundscenario

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

Figur 9. Extrapolerad PFS och KM-estimat i företagets grundscenario

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

TLV:s diskussion

Extrapolering av OS

Gompertzfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bra statistisk passform till KM-estimaterna från RESONATE-2 och CLL14. TLV är enigt med företaget om att den är bäst lämpad, då andra mindre konservativa extrapoleringsfördelningar resulterar i en modellerad överlevnad som ligger mycket nära den hos normalbefolkningen.

TLV:s kliniska expert anser att företagets modellering av OS ter sig rimlig och menar att med dagens utbud av förbättrade behandlingar av KLL kan man förvänta sig att en liten del av patienterna uppnår långtidsöverlevnad (definierat som 20 år efter diagnos).

Företaget antar en effektfördel för Imbruvica-armen, med avseende på mortalitetsrisk, under 20 år. Antagandet illustreras av ett tydligt och relativt konstant avstånd mellan OS-kurvorna för respektive behandlingsarm under majoriteten av modellens tidshorisont. Det är utifrån KM-estimaterna från RESONATE-2 och CLL14 svårt att utläsa huruvida patienter som erhållit Imbruvica i första linjen också erhåller en längre total överlevnad och antagandet anses därför vara förenat med stor osäkerhet. KM-estimaterna från de två studierna ligger mycket nära varandra och konvergerar vid två tillfällen (efter cirka 30 respektive 50 månader). Patienter som erhållit behandling med Imbruvica i första linjen erhåller efterföljande behandling med Venclyxto medan patienter som erhållit behandling med VO i första linjen erhåller efterföljande behandling med Imbruvica. Detta talar för en avtagande effektfördel i Imbruvica-armen över tid.

För att hantera osäkerheten begränsas Imbruvica-armens effektfördel ytterligare i TLV:s grundscenario. Det görs genom att anta att mortalitetsrisken i båda behandlingsarmarna är densamma efter 10 år i stället för 20 år. Justeringen resulterar i att avståndet mellan OS-kurvorna för respektive behandlingsarm minskar något.

Extrapolering av PFS

Gompertzfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bra statistisk passform till KM-estimatens från RESONATE-2 och CLL14. Företagets antagande om en stor skillnad i effekt mellan Imbruvica- och kontrollarmen är dock förenat med hög osäkerhet då det saknas data över klinisk effekt av VO bortom de kliniska studiernas uppföljningstid och analysen baseras på en naiv, indirekt jämförelse. Vidare är den uppmätta effekten vid behandling med både Imbruvica och VO förenad med viss osäkerhet då resultaten baseras på subgruppsanalyser (av patienter med omuterad IGHV-gen) med begränsad statistisk styrka. I företagets grundscenario skattas andelen progressionsfria patienter i kontrollarmen efter fem år till cirka [--] procent. Uppdaterade studiedata från CLL14, med en medianuppföljningstid om 65,4 månader, redovisar en PFS om 56 procent [30].

Även Weibullfördelningen uppvisar bra statistisk passform till KM-estimatens från CLL14, men modellerar en betydligt längre PFS i kontrollarmen än Gompertzfördelningen. TLV har efterfrågat en komplettering av företagets hälsoekonomiska modell för att undersöka hur resultatet påverkas då PFS-kurvan för kontrollarmen justeras så att den placeras någonstans mellan vad som observeras med Gompertz- respektive Weibullfördelningen. TLV har även efterfrågat att företaget redovisar hur resultatet påverkas om slutet av KM-kurvan, där patientantalet är litet, exkluderas vid extrapoleringen.

Företaget menar att median-PFS i CLL14 var uppnådd, vilket innebär att data är att betrakta som förhållandevis mogna, samt att metoden som används för extrapolering redan tar hänsyn till att färre händelser sker i observerade data vid senare tidpunkter. Företaget har inkommit med en figur som visar skattningen av PFS då endast datapunkter fram till 49 månader används. Företaget har valt att inte uppdatera sin hälsoekonomiska modell då de menar att denna justering har en mycket liten påverkan på resultatet i analysen.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario, likt företagets, extrapoleras OS med en Gompertzfördelning. Imbruvicas effektfördel, med avseende på mortalitetsrisk, börja avta efter åtta år. Efter 10 år antas mortalitetsrisken i båda armarna vara densamma. Med anledning av det presenterade i TLV:s diskussion gör TLV för PFS en viktad modellering som är ett medelvärde av Gompertzfördelningen och Weibullfördelningen.

Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för RESONATE-2 har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L. Företaget har sedan omvandlat dessa data till nyttovikter för det progressionsfria tillståndet. Nyttovikterna har viktats med hjälp av den brittiska tariffen och medelvärdet uppgår till 0,78. Företaget menar att skattningen möjligtvis är för hög då den resulterar i en skillnad om endast 0,03 mellan patientgrupperna (se avsnitt 3.2.2), trots att patienterna i grupp 1 i genomsnitt är 15 år äldre än patienterna i grupp 2. Företaget har därför valt att istället skatta nyttovikter i det progressionsfria tillståndet genom att åldersjustera de nyttovikter som skattats för patientgrupp 2, med hjälp av en regression av Ara och Brazier [32].

En majoritet av patienterna i RESONATE-2 hade ännu inte progredierat vid mättillfället. För att skatta nyttovikter i det progredierade tillståndet har företaget antagit att den relativa skillnaden i livskvalitet mellan det progressionsfria och progredierade tillståndet motsvarar den som rapporteras i Beusterien *et al.* [33].

Samma nyttovikter tillämpas i båda behandlingsarmarna. Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Nyttovikter i företagets grundscenario

Tillstånd	Nyttovikt
Progressionsfri	0,740
Progredierad sjukdom	0,645

Biverkningar

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Vid inträffande av biverkningar under behandling i det progressionsfria tillståndet görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna. Dessa avdrag påverkar resultatet i liten utsträckning.

TLV:s diskussion

Det medför osäkerhet att nyttovikterna som företaget skattat i det progressionsfria tillståndet inte baseras på uppmätt livskvalitet i RESONATE-2. TLV är enigt med företaget om att skattningen baserad på dessa data möjligtvis är för hög då den endast resulterar i en skillnad om 0,03 mellan patientgrupp 1 och 2.

Skattad livskvalitet hos normalbefolkningen i motsvarande ålder som genomsnittspatienten i företagets modell (73 år) uppgår till cirka 0,77 [32]. TLV:s kliniska expert menar att patienter med tidigare obehandlad KLL sannolikt mår något sämre än normalbefolkningen och nyttovikterna som företaget tillämpar ter sig därför rimliga.

Nyttovikterna är högre än vad TLV antagit i utredningen av Venclxyto (dnr 863/2020), där utvärderad indikation var patienter med tidigare obehandlad KLL. Detta indikerar enligt TLV att nyttovikterna i företagets grundscenario möjligen är överskattade, men det är osäkert i vilken utsträckning.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar samma nyttovikter som företaget, men justerar dessa i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

I tabell 5 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs priset av fastställt AUP.

Tabell 5. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Imbruvica	Kapsel	420 mg	28 st	49 097,16 kr
Obinutuzumab	Koncentrat till infusionsvätska	1000 mg	1 st (40 ml)	31 763 kr
Venetoklax	Tablett	100 mg	112 st	53 424 kr

TLV:s diskussion

Venetoklax (Venclxyto) omfattas av ett sekretessbelagt avtal. Detta innebär att den reella kostnaden för läkemedlet är lägre än vad som redovisas i tabellen ovan. Då venetoklax även ges som efterföljande behandling i Imbruvica-armen har detta dock en begränsad påverkan på

kostnaden per vunnen QALY. För att illustrera detta redovisar TLV känslighetsanalyser där priset på venetoklax varieras.

TLV bedömer att priset på obinituzumab (Gazyvaro) bör vara beräknat utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser i Sveriges regioner. Företaget och TLV har tagit fram avtalade priser för fem regioner, baserad på total försäljning oavsett indikation. Det viktade genomsnittliga priset för obinituzumab som används i TLV:s grundscenario blir därmed 30 898 kronor per förpackning. Denna justering har en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

Företaget antar att inga förpackningar delas mellan patienter. Det ökar mängden läkemedel som kasseras. För obinituzumab, vars dosering beror på patientens storlek, har företaget utgått från en patient med en kroppsytta på 1,86 m². Detta antagande baseras på storleken på medelpatienten i RESONATE-2. Den relativa dosintensiteten för Imbruvica baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i RESONATE-2. Relativ dosintensitet för VO baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i CLL-14.

I tabell 6 återfinns läkemedelskostnader per patient och månad i företagets grundscenario.

Tabell 6. Läkemedelskostnad per patient och månad

Behandling	Cykel*	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och månad
Imbruvica	Samtliga	420 mg dagligen	[-]	46 397 kr
VO				
Venetoklax	0	140 mg	95,1%	636 kr
	1	5 250 mg		23 834 kr
	2-12	11 200 mg		50 846 kr
Obinituzumab	1	3 000 mg		90 620 kr
	2-6	1 000 mg	30 207 kr	

* En cykel = 28 dagar

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna från den 1 oktober 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Imbruvica till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i Imbruvica-armen baseras på en TTD-kurva. TTD är en förkortning för *time to treatment discontinuation*, vilket betyder tid till avslut av behandling. TTD-kurvan är baserad på TTD-data från RESONATE-2. I företagets grundscenario extrapoleras TTD med en Gompertzfördelning. Modelleringen resulterar i att hasarden för TTD, risken för att avbryta behandling, når hasarden för PFS efter cirka sex år. Risken för att avbryta behandling och risken för att progrediera är densamma efter denna tidpunkt då företaget antar att risken för att avsluta behandling aldrig kan vara lägre än risken för att progrediera. Detta beror på att behandling med Imbruvica endast ska fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

Behandlingsduration i kontrollarmen baseras på PFS-kurvan från CLL14 studien fram till tidpunkten då samtliga patienter avbrutit behandling enligt studieprotokollet (48 veckor).

TLV:s diskussion

Gompertzfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bra statistisk passform till KM-estimatören från RESONATE-2. Vidare är TLV enigt med företaget om att det generellt sett är lämpligt att tillämpa samma extrapoleringsfördelning för TTD som för PFS, då behandling med

Imbruvica ska fortgå till progression eller oacceptabel toxicitet. TLV har inga invändningar mot företagets antaganden.

Det medför viss osäkerhet att företaget modellerat behandlingsduration i kontrollarmen efter PFS-kurvan från CLL14 studien. Detta innebär att läkemedelskostnaderna i kontrollarmen sannolikt överskattas något. Då inga patienter behandlas med VO längre än 48 veckor har detta dock sannolikt en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård, se tabell 7. Bortsett från läkemedelskostnaderna utgör dessa majoriteten av de totala kostnaderna i företagets analys. Antal vårdbesök är baserade på utlåtanden från företagets kliniska expert och TLV:s tidigare utredning av Imbruvica (dnr 4876/2014). Kostnaderna för respektive vårdbesök är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021, Region Skånes prislister för klinisk patologi och klinisk genetik från 2021 samt TLV:s prisdatabas.

Tabell 7. Enhetskostnader för vårdbesök

Besök	Enhetskostnad
Blodprov	449 kr
Hematolog	3 245 kr
Telefonkontakt hematolog	1 867 kr
Specialistsjuksköterska	628 kr
Blodtransfusion	7 310 kr
G-CSF	426 kr
Blodplättstransfusion	7 310 kr
Benmärgsbiopsi	3 707 kr
Del 17p och TP53 mutationstest	10 992 kr

Kostnaderna för rutin- och sjukhusvård i respektive sjukdomsstadium, per patient och månad presenteras i tabell 8. Utöver dessa inkluderar företaget även engångskostnader för rutin- och sjukhusvård i samband med progression och byte av behandling i första respektive andra linjen.

Tabell 8. Vårdkostnader per patient och månad

Sjukdomsstadium	Kostnad
Progressionsfri sjukdom, första linjen	2 746 kr
Progressionsfri sjukdom, andra linjen	6 463 kr
Progredierad sjukdom	11 295 kr

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företaget sannolikt har överskattat antalet årliga besök hos hematolog i det progressionsfria tillståndet något. Vidare menar TLV:s kliniska expert att användningen av G-CSF²⁰ i klinisk praxis är något lägre än i företagets grundscenario. Justering av dessa parametrar har dock en marginell påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

²⁰ Granulocyt kolonistimulerande faktorer som används för att minska graden och varaktigheten av neutropeni.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario hämtas kostnader för rutin- och sjukhusvård från Södra sjukvårdsregionens och Region Skånes prislister från 2022. TLV justerar de totala kostnaderna för rutin- och sjukhusvård i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

Efterföljande behandling

Företaget inkluderar kostnader för efterföljande behandling. Dessa baseras på tiden patienten befinner sig i det progredierade tillståndet, vilken bestäms av de modellerade PFS- och OS-kurvorna. Företagets val av efterföljande behandlingar illustreras i tabell 9 nedan.

Tabell 9. Efterföljande behandling

1:a linjens behandling	Efterföljande behandling
Imbruvica	Venclyxto + Rituximab
Venclyxto + Gazyvaro	Imbruvica

För att skatta behandlingens längd för andra linjens behandling med Imbruvica nyttjar företaget PFS-data från en subgrupp patienter i studien RESONATE (NCT01578707) som erhållit en till två tidigare linjers behandling [34, 35]. PFS extrapoleras med en exponentialfördelning. Den relativa dosintensiteten för Imbruvica i andra linjen baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i RESONATE-2.

För att skatta den maximala behandlingens längd för andra linjens behandling med Venclyxto och rituximab (V+R) applicerar företaget en konstant hasardkvot på ovan nämnda PFS-kurva från RESONATE. Hasardkvoten uppgår till [--] och har utvunnits ur en matchad, indirekt jämförelse mellan studierna MURANO och HELIOS [36, 37]. Vidare tillämpar företaget en stoppregel vid 108 veckor vid behandling med V+R i andra linjen, i enlighet med studieprotokollet i MURANO. Detta innebär att ingen patient behandlas med dessa läkemedel längre än 108 veckor, oberoende av huruvida patienten har progredierat eller inte. Relativ dosintensitet för V+R i andra linjen baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen av VO i CLL14.

Inga läkemedelskostnader för tredje behandlingslinjen (bästa understödande vård) inkluderas i företagets modell.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företagets val av efterföljande behandling är rimliga, men påpekar att patienter som är äldre och har väsentlig komorbiditet även kan erhålla efterföljande behandling i form av bendamustin och rituximab eller klorambucil och rituximab efter behandling med Imbruvica.

Företagets skattning av maximal behandlingens längd hos patienter som erhåller behandling med V+R i andra linjen är förenad med vissa osäkerheter. Justering av hasardkvoten har dock en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY då ingen patient behandlas med V+R längre än 108 veckor.

TLV bedömer att priset på rituximab bör vara beräknat utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser i Sveriges regioner. Företaget och TLV har tagit fram avtalade priser för fem regioner, baserad på total försäljning oavsett indikation. Det viktade genomsnittliga priset för rituximab som används i TLV:s grundscenario blir därmed 1 888 kronor per förpackning.

TLV:s bedömning: TLV justerar de totala kostnaderna för efterföljande behandling i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

Administreringskostnader

Modellen antar en administreringskostnad om 5 878 kronor för intravenös dosering med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en kostnad om 6 037 kronor för intravenös administrering med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022.

Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader som uppkommer till följd av biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i dessa kostnader varför TLV inte har utrett huruvida de är rimliga eller ej.

Företaget antar en engångskostnad om 63 438 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Ribovact (dnr 1314/2013).

Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

TLV:s bedömning: Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s grundscenario.

3.2 Patientgrupp 2 (yngre och för övrigt friska)

Patientgrupp 2 utgörs av KLL patienter med uIGHV/del(11q) som är för övrigt friska och upp till 65–70 års ålder (yngre och friska).

I företagets analys tillämpades initialt fludarabin i kombination med cyklofosfamid och rituximab (FCR) som jämförelsealternativ. Då TLV bedömer att VO utgör relevant jämförelsealternativ för båda patientgrupperna (se avsnitt 2.3.2) har företaget på TLV:s begäran även inkommit med en komplettering i form av en analys där Imbruvica i stället jämförs mot VO. TLV redovisar endast resultat från denna analys i beslutsunderlaget.

Företaget menar att det är ett konservativt antagande att använda den relativa effekten mellan VO och FCR baserat på ITT-data då jämförelsen mot Imbruvica görs i subgrupp med omuterad IGHV. Företaget anser att jämförelsen snarare bör ses som en känslighetsanalys.

Överlevnad (progressionsfri och total) samt tid på behandling är modellerade efter KM-estimat från ECOG1912-studien [14] Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 58 år i enlighet med medelåldern för påbörjad behandling i ECOG1912. Företaget antar en livstidshorisont i sina beräkningar.

Klinisk effekt

Då det saknas en direkt jämförande studie mellan Imbruvica och VO har företaget gjort en indirekt jämförelse (se avsnitt 4.2). Kliniska data från ECOG1912 som används i den hälsoekonomiska modellen har en medianuppföljningstid om 48 månader.

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från studien som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till

KM-estimat utifrån AIC- och BIC-värden och visuell inspektion. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera PFS och OS i Imbruvica-armen med Weibullfördelning, se figur 10 och 11.

Företaget har även extrapolerat data från kontrollarmen i ECOG1912, där patienterna behandlas med FCR, med en Weibullfördelning. OS och PFS för VO har sedan skattats med hjälp av konstanta hasardkvoter (HR) som appliceras på de extrapolerade överlevnadskurvorna för FCR från ECOG1912 studien. Hasardkvoterna har utvunnits ur en nätverksmetaanalys och företaget har hämtat dessa från NICE:s utredning av VO [31]. Hasardkvoterna har även tillämpats i TLV:s utredning av Venclyxto (dnr 863/2020). HR_{OS} för VO i relation till FCR uppgår till 1 under hela modellens tidshorisont och företaget antar således att risken för att avlida är densamma för patienter som behandlas med VO som med FCR. HR_{PFS} uppgår till 0,258. Efter sex år antas HR_{PFS} uppgå till 1, i enlighet med vad som antogs i TLV:s utredning av Venclyxto. Företaget antar således att risken för att progrediera är densamma för patienter som behandlas med VO som med FCR efter sex år.

Företaget gör samma antagande gällande effektfördelen med avseende på mortalitetsrisk i Imbruvica-armen som för patientgrupp 1, det vill säga att Imbruvicas effektfördel börjar avta efter åtta år och att mortalitetsrisken är densamma i båda armarna efter 20 år ($HR_{OS} = 1$). Att hasardkvoten sätts till 1 efter 20 år har en större inverkan på resultatet för patientgrupp 2 än för patientgrupp 1, då cirka 40 respektive 20 procent av patienterna i Imbruvica- respektive kontrollarmen fortfarande är vid liv efter 20 år.

Figur 10. Extrapolerad PFS och KM-estimat i företagens grundscenario

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

Figur 11. Extrapolerad OS och KM-estimat i företagens grundscenario

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

TLV:s diskussion

Extrapolering av PFS

Weibullfördelningen uppvisar bra statistisk passform till KM-estimaterna för Imbruvica i ECOG1912. Den naiva, indirekta jämförelsen som används för att skatta relativ effekt är dock förknippad med hög osäkerhet. Vidare är den uppmätta effekten vid behandling med både Imbruvica och VO förenad med viss osäkerhet då resultaten baseras på subgruppsanalyser (av patienter med omuterad IGHV-gen) med litet patientantal och begränsad statistisk styrka.

TLV:s kliniska expert anser att företagets skattning av PFS i Imbruvica-armen är något optimistisk och menar att det är osäkert om patienter fortfarande kan förväntas vara progressionsfria efter mer än 200 månader (cirka 17 år). Weibullfördelningen som företaget tillämpar resulterar dock i den näst mest konservativa skattningen av PFS i Imbruvica-armen. Gompertzfördelningen, som medför den mest konservativa skattningen, medför en kortare PFS än för patientgrupp 1, vilket inte är rimligt då patienterna i grupp 2 är yngre och/eller friskare.

Extrapolering av OS

Företagets val av extrapoleringsfördelning resulterar i den näst mest konservativa skattningen av OS i Imbruvica-armen. Gompertzfördelningen, som medför den mest konservativa skattningen, resulterar i en OS som ligger mycket nära den för patientgrupp 1 vilket inte är rimligt då patienterna i patientgrupp 2 är yngre och/eller friskare.

Företaget har påpekat att de behandlingsalternativ som använts i andra linjen i ECOG1912 skiljer sig något från nuvarande klinisk praxis. Företaget menar att skillnaden eventuellt kan innebära att extrapolering av överlevnaden kan vara något underskattad i den hälsoekonomiska analysen, men att detta inte bör ha någon stor inverkan på kostnaden per vunnen QALY eftersom så är fallet i båda behandlingsarmarna.

TLV:s kliniska expert anger att man kan förvänta sig en något längre total överlevnad hos patienter som behandlas med Imbruvica, då Imbruvica uppvisat en bättre effekt med avseende på PFS i ECOG1912. Studien påbörjades dock innan målinriktade behandlingar hade införts och etablerats som behandling i andra linjen. De patienter som ingick i ECOG1912 har vid recidivbehandling eller refraktär sjukdom således erhållit målinriktade behandlingsalternativ i begränsad utsträckning. Behandling med målinriktade läkemedel i andra linjen är klinisk praxis idag. Med anledning av detta bedömer TLV att företaget sannolikt har underskattat den totala överlevnaden i kontrollarmen och därmed överskattat skillnaden i total överlevnad mellan behandlingsarmarna.

För att hantera osäkerheten justeras kontrollarmens hasard i TLV:s grundscenario. Det görs genom att anta att mortalitetsrisken i kontrollarmen börjar avta efter fem år. Efter sju år antas mortalitetsrisken i kontrollarmen vara densamma som i Imbruvica-armen. Justeringen resulterar i att skillnaden i total överlevnad mellan behandlingsarmarna minskar jämfört med i företagets grundscenario.

Figur 12. Extrapolerad OS och KM-estimat i TLV:s grundscenario

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

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario, likt företagets, extrapoleras PFS och OS med en Weibullfördelning. Mortalitetsrisken i kontrollarmen antas börja avta efter fem år. Efter sju år antas mortalitetsrisken i båda armarna vara densamma.

Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet uppmättes inte hos patienterna i ECOG1912-studien. Företaget har därför i stället valt att använda EQ-5D-5L-data från studien iLLUMINATE. Data har viktats för att ta hänsyn till den yngre och friskare patientpopulationen i ECOG1912.

En majoritet av patienterna i iLLUMINATE hade ännu inte progredierat vid mättillfället. För att skatta nyttovikter i det progredierade tillståndet har företaget därför tillämpat samma tillvägagångssätt som för patientgrupp 1 (se avsnitt 3.1.2).

Samma nyttovikter tillämpas i båda behandlingsarmarna. Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 10.

Tabell 10. Nyttovikter i företagets grundscenario

Tillstånd	Nyttovikt
Progressionsfri	0,810
Progredierad sjukdom	0,706

Biverkningar

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Vid inträffande av biverkningar under behandling i det progressionsfria tillståndet görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna. Dessa avdrag påverkar resultatet i liten utsträckning.

TLV:s diskussion

Det medför osäkerhet att nyttovikterna som företaget tillämpar inte baseras på data från samma kliniska studie som använts för att skatta Imbruvicas behandlingseffekt (ECOG1912).

Skattad livskvalitet hos normalbefolkningen i motsvarande ålder som genomsnittspatienten i företagets modell uppgår till cirka 0,84 [32]. TLV:s kliniska expert menar att patienter med tidigare obehandlad KLL sannolikt mår något sämre än normalbefolkningen och nyttovikterna som företaget tillämpar ter sig därför rimliga.

Nyttovikterna är något högre än vad TLV antagit i utredningen av Venclxyto (dnr 863/2020), där utvärderad indikation var patienter med tidigare obehandlad KLL. Detta indikerar enligt

TLV att nyttovikterna i företagets grundscenario möjligen är överskattade, men det är osäkert i vilken utsträckning.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar samma nyttovikter som företaget, men justerar dessa i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

3.2.3. Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Läkemedelspriserna som inkluderas i företagets hälsoekonomiska analys motsvarar de som inkluderas för patientgrupp 1 (se avsnitt 3.1.3).

Företaget antar att inga förpackningar delas mellan patienter. Detta ökar mängden läkemedel som kasseras. För obinutuzumab, vars dosering beror på patientens storlek, har företaget utgått från en patient med en kroppsytta på 2,06 m². Detta antagande baseras på storleken på medelpatienten i ECOG1912. Den relativa dosintensiteten för Imbruvica respektive VO baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i ECOG1912 respektive CLL14.

I tabell 11 återfinns läkemedelskostnader per patient och månad i företagets grundscenario.

Tabell 11. Läkemedelskostnad per patient och månad

Behandling	Cykel*	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och månad
Imbruvica	Samtliga	420 mg dagligen	[-]	45 660 kr
VO				
Venetoklax	0	140 mg	95,1%	636 kr
	1	5 250 mg		23 834 kr
	2-12	11 200 mg		50 846 kr
Obinutuzumab	1	3 000 mg		90 620 kr
	2-6	1 000 mg		30 207 kr

* En cykel = 28 dagar

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Imbruvica inom läkemedelsförmånerna från den 1 oktober 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Imbruvica till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i Imbruvica-armen baseras på en TTD-kurva. TTD är en förkortning för *time to treatment discontinuation*, vilket betyder tid till avslut av behandling. TTD-kurvan är baserad på TTD-data från ECOG1912 som företaget återskapat genom att digitalisera KM-kurvan från studien. TTD extrapoleras med en Weibullfördelning.

Behandlingsduration i kontrollarmen baseras på PFS-kurvan fram till tidpunkten då samtliga patienter avbrutit behandling enligt studieprotokollet (48 veckor).

TLV:s diskussion

Weibullfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bra statistisk passform till KM-estimatören från ECOG1912. Vidare är TLV enligt med företaget om att det generellt sett är lämpligt att tillämpa samma extrapoleringsfördelning för TTD som för PFS, då behandling med Imbruvica

ska fortgå till progression eller oacceptabel toxicitet. TLV har inga invändningar mot företagets antaganden.

Det medför viss osäkerhet att företaget modellerat behandlingsduration i kontrollarmen efter PFS-kurvan. Detta innebär att läkemedelskostnaderna i kontrollarmen sannolikt överskattas något. Då inga patienter behandlas med VO längre än 48 veckor har detta dock sannolikt en mycket begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård. Dessa motsvarar kostnaderna som inkluderas för patientgrupp 1 (se avsnitt 3.1.3).

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario hämtas kostnader för rutin- och sjukhusvård från Södra sjukvårdsregionens och Region Skånes prislister från 2022. TLV justerar kostnader för rutin- och sjukhusvård i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

Efterföljande behandling

Företaget inkluderar kostnader för efterföljande behandling. Dessa baseras på tiden patienten befinner sig i det progredierade tillståndet, vilken bestäms av de modellerade PFS- och OS-kurvorna. Företaget gör samma antaganden som för patientgrupp 1 för att skatta kostnader för efterföljande behandling (se avsnitt 3.1.3).

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företagets val av efterföljande behandling är rimliga.

Företagets skattning av maximal behandlingslängd hos patienter som behandlas med V+R i andra linjen är förenad med vissa osäkerheter. Detta då hasardkvoten har utvunnits ur en indirekt jämförelse. Justering av hasardkvoten har dock en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY då ingen patient behandlas med V+R längre än 108 veckor.

TLV bedömer att priset på rituximab bör vara beräknat utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser i Sveriges regioner. Företaget och TLV har tagit fram avtalade priser för fem regioner, baserad på total försäljning oavsett indikation. Det viktade genomsnittliga priset för rituximab som används i TLV:s grundscenario blir därmed 1 888 kronor per förpackning. Denna justering har en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

TLV:s bedömning: TLV justerar de totala kostnaderna för efterföljande behandling i en känslighetsanalys för att ta hänsyn till osäkerheter.

Administreringskostnader

Administreringskostnader motsvarar kostnaderna som inkluderas för patientgrupp 1 (se avsnitt 3.1.3).

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en administreringskostnad om 6037 kronor med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022.

Övriga direkta kostnader

Övriga direkta kostnader motsvarar kostnaderna som inkluderas för patientgrupp 1 (se avsnitt 3.1.3).

Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

TLV:s bedömning: Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s grundscenario.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

I företagets grundscenario tillämpades initialt FCR som jämförelsealternativ till Imbruvica för yngre och friska patienter. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i företagets grundscenario uppgår vid denna jämförelse till cirka 1 miljon kronor då utfallen för patientgrupp 1 (60%) och patientgrupp 2 (40%) viktas.

Då TLV bedömer att VO utgör relevant jämförelsealternativ för båda patientgrupperna (se avsnitt 2.3.2) har företaget på TLV:s begäran även inkommit med en komplettering där Imbruvica i stället jämförs mot VO. TLV redovisar endast resultat från denna analys i beslutsunderlaget.

Enligt resultatet från företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 1,2 miljoner kronor för Imbruvica jämfört med VO då utfallen för patientgrupp 1 (60%) och patientgrupp 2 (40%) viktas. Företaget menar att ett viktat resultat för patientgrupp 1 och 2 är i linje med TLV:s etiska plattform. Separata beräkningar av kostnadseffektiviteten hos de två grupperna riskerar att leda till att yngre patienter prioriteras över äldre.

TLV bedömer att resultaten från den hälsoekonomiska analysen bör presenteras separat för de två patientgrupperna (se avsnitt 3). Med anledning av detta redovisas även företagets grundscenario separat för de två patientgrupperna.

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- OS och PFS i patientgrupp 1 extrapoleras med en Gompertzfördelning.
- OS och PFS i patientgrupp 2 extrapoleras med en Weibullfördelning.
- Modellerad effektfördel för Imbruvica-armen, med avseende på mortalitetsrisk, börjar avta efter åtta år. Efter 20 år antas mortalitetsrisken vara densamma i båda armarna (för patientgrupp 1 och 2).

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario tillämpades initialt FCR som jämförelsealternativ till Imbruvica för yngre och friska patienter.

Då TLV bedömer att VO utgör relevant jämförelsealternativ för båda patientgrupperna (se avsnitt 2.3.2) redovisas endast resultat från företagets kompletterande analys av Imbruvica vs VO i beslutsunderlaget.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario²¹ (viktat), exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr

²¹ I företagets grundscenario tillämpades initialt FCR som jämförelsealternativ till Imbruvica för yngre och friska patienter. Då TLV bedömer att VO utgör relevant jämförelsealternativ för båda patientgrupperna redovisar TLV endast resultat från denna analys i beslutsunderlaget.

Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 164 676 kr		

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenario, äldre och/eller sköra patienter, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 381 233 kr		

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario²², yngre och för övrigt friska patienter, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--]kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 065 330 kr		

²² I företagets grundscenario tillämpades initialt FCR som jämförelsealternativ till Imbruvica för yngre och friska patienter. Då TLV bedömer att VO utgör relevant jämförelsealternativ för båda patientgrupperna redovisar TLV endast resultat från denna analys i beslutsunderlaget.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser. Företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 15.

Tabell 15. Företagets känslighetsanalyser (baserade på viktat grundscenario), exklusive sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			1 164 676 kr
Läkemedelskostnad Imbruvica-armen (patientgrupp 2)	Inkludera endast kostnad för Imbruvica	Inkludera även kostnad för rituximab	[--] kr
Nyttovikter (patientgrupp 1)	0,74 (PFS)	0,78 (PFS)	[--] kr
Relativ effekt, OS	Effektfördel börjar avta efter 8 år, HR=1 efter 20 år	Aldrig	[--] kr
		Effektfördel börjar avta efter 8 år, HR=1 efter 10 år	[--] kr
Extrapolering (patientgrupp 2)	Weibull	Gompertz	[--] kr
Diskontering	3%	0%	[--] kr
		5%	[--] kr
Tidshorisont	27 resp. 40 år	20 år	[--] kr

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- För PFS i kontrollarmen görs en viktad modellering som är ett medelvärde av Gompertzfördelningen och Weibullfördelningen (patientgrupp 1).
- Modellerad effektfördel för Imbruvica-armen, med avseende på mortalitetsrisk, börjar avta efter åtta år. Efter 10 år antas mortalitetsrisken vara densamma i båda armarna (för patientgrupp 1).
- Mortalitetsrisken i kontrollarmen börjar avta efter fem år. Efter sju år mortalitetsrisken vara densamma i båda armarna (för patientgrupp 2).

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

Tabell 16. Resultat i TLV:s grundscenari, äldre eller sköra patienter, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	8,61	5,66	2,94
Levnadsår (odiskonterade)	12,47	11,49	0,97
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	6,74	6,11	0,63
Kostnad per vunnet levnadsår		[--] kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		[--] kr	

Tabell 17. Resultat i TLV:s grundscenari, yngre och för övrigt friska patienter, exklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	10,67	6,90	3,77
Levnadsår (odiskonterade)	24,06	20,39	3,67
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	11,57	9,82	1,75
Kostnad per vunnet levnadsår		[--] kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		[--] kr	

Tabell 18. Resultat i TLV:s grundscenario, äldre eller sköra patienter, inklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	595 812 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	8,61	5,66	2,94
Levnadsår (odiskonterade)	12,47	11,49	0,97
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	6,74	6,11	0,63
Kostnad per vunnet levnadsår		840 242 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		945 670 kr	

Tabell 19. Resultat i TLV:s grundscenario, yngre och för övrigt friska patienter, inklusive sidoöverenskommelse

	Imbruvica	VO	Skillnad
Läkemedelskostnader, första behandlingslinjen	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	1 489 043 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	10,67	6,90	3,77
Levnadsår (odiskonterade)	24,06	20,39	3,67
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	11,57	9,82	1,75
Kostnad per vunnet levnadsår		636 235 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		850 624 kr	

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 20. TLV:s känslighetsanalyser, äldre eller sköra patienter, inklusive sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			945 670 kr
Extrapolering av OS	Gompertz	Gompertz i Imbruvica-armen resp. generaliserad gamma i kontrollarmen	1 048 630 kr
Extrapolering av PFS	Gompertz i Imbruvica-armen resp. medelvärde av Gompertz och Weibull i kontrollarmen	Generaliserad gamma	533 424 kr
		Gompertz	412 426 kr
Relativ effekt, OS	HR=1 efter 10 år	HR=1 efter 7 år	1 039 770 kr
Nyttovikter	Företagets grundscenario	-5%	998 835 kr
Pris på venetoklax	Listpris	80% av listpris	980 192 kr
		60% av listpris	1 014 715 kr
		40% av listpris	1 049 237 kr
Extrapolering av TTD i Imbruvica-armen	Gompertz	Exponential	941 763 kr
		Weibull	914 879 kr
Kostnader för rutin- och sjukhusvård	Företagets grundscenario	+20%	930 687 kr
		-20%	960 654 kr
Kostnader för efterföljande behandling	Företagets grundscenario	+10%	677 301 kr
		-10%	1 214 042 kr
Relativ dosintensitet	Företagets grundscenario	100%	1 014 283 kr
		90%	895 587 kr
		80%	776 892 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	496 217 kr
		5%	1 226 882 kr
Tidshorisont	27 år	20 år	1 193 344 kr

Tabell 21. TLV:s känslighetsanalyser, yngre och för övrigt friska patienter, inklusive sidoöverenskomelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			850 624 kr
Extrapolering av OS	Weibull	Log-logistisk	850 762 kr
		Log-normal	865 313 kr
Relativ effekt, OS	HR=1 efter 7 år	HR=1 efter 5 år	902 332 kr
		HR=1 efter 10 år	711 286 kr
Nyttovikter	Företagets grundscenario	-5%	899 628 kr
Pris på venetoklax	Listpris	80% av listpris	837 229 kr
		60% av listpris	823 834 kr
		40% av listpris	810 440 kr
Extrapolering av TTD i Imbruvica-armen	Weibull	Exponential	857 229 kr
		Gompertz	857 484 kr
Kostnader för rutin- och sjukhusvård	Företagets grundscenario	+20%	864 125 kr
		-20%	837 123 kr
Kostnader för efterföljande behandling	Företagets grundscenario	+10%	759 806 kr
		-10%	941 441 kr
Relativ dosintensitet	Företagets grundscenario	100%	933 515 kr
		90%	846 835 kr
		80%	760 155 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	551 286 kr
		5%	1 057 216 kr
Tidshorisont	40 år	30 år	898 918 kr
		35 år	863 986 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Imbruvicas långvariga behandlingseffekt.

4.3 Budgetpåverkan

Varje år diagnostiseras cirka 550–600 personer i Sverige med KLL [1]. Över tid utvecklar cirka 2/3 av patienterna ett behandlingsbehov. Andelen behandlingsnaiva patienter med uIGHV uppgår till 40–50 procent och/eller kromosomal avvikelse i form av del(11q) förekommer uppskattningsvis hos 10–17 procent av patienterna. Behandlingen av KLL har utvecklats under de senaste 20 åren vilket lett till en successivt förbättrad överlevnad. Idag lever cirka 6000 personer med sjukdomen i Sverige. Estimat av framtida prevalens visar på en sannolik fortsatt ökning av antal patienter som lever med sjukdomen de närmaste 20 åren [1, 3].

Företaget uppger att aktuell subventionsansökan, gällande behandling av KLL-patienter med uIGHV eller del(11q), förväntas resultera i cirka [-] nyinsatta patienter per år i första linjen. Företaget uppger att cirka [-] patienter behandlas med Imbruvica i dag och att detta motsvarar cirka [-] SEK i AIP per år. Med ett tillägg av [-] patienter per år ökar den årliga kostnaden med cirka [-] SEK i AIP. Eftersom patienter som får Imbruvica i första linjens behandling inte kommer få en BTK-hämmare i andra linjens behandling tror dock inte företaget att det totala antalet patienter kommer öka med [-] varje år. Uppskattad budgetpåverkan efter fyra år beräknas av företaget ligga kring [-] SEK.

TLV:s diskussion

Företagets skattning av patientantal kan ses [-----

-----]
-----]

TLV:s bedömning: Företagets uppskattning av antal patienter anses rimligt i nuläget.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Imbruvicas långvariga behandlingseffekt.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 945 000 för patientgrupp 1 respektive 850 000 kronor för patientgrupp 2 när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation, 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV-gen eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

I tabell 22 följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 22. Listpriser för Imbruvica i andra länder

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats. Tumörceller ackumuleras i benmärgen och i blodet och sjukdomsförlopp kan variera från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med snabb progress. KLL behandlas endast när sjukdomen ger symtom eller besvär för patienten. Ungefär 60 procent av patienter utvecklar ett behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. TLV har i tidigare subventionsbeslut (dnr 863/2020) bedömts svårighetsgraden för patienter med tidigare obehandlad KLL som mycket hög.

Företaget har i en tidigare subventionsansökan (dnr 4876/2014) ansökt om att läkemedlet Imbruvica ska ingå i förmånerna för behandling av patienter med KLL. TLV beslutade i juni 2015 att Imbruvica ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; del (17p) eller en genmutation i *TP53*-genen. Aktuell ansökan (dnr 520/2022) avser behandling med Imbruvica i monoterapi vid tidigare obehandlade KLL för patienter med omuterat IGHV-gen och/eller en kromosomavvikelse del(11q). Mutationsstatus hos immunoglobulingenens variabla del av den tunga kedjan (IGHV) och kromosomala avvikelser, såsom del(11q) är två prognostiska markörer.

Aktiv substans i Imbruvica är ibrutinib, en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK). Bindningen av ibrutinib till BTK i elakartade B-celler leder till hämning av överaktiva cellsignaleringsvägar och antalet cancerceller minskar. Vid behandling av KLL uppgår läkemedelskostnaden för Imbruvica till cirka 46 000 kronor per månad.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet för samtliga patienter som avses i ansökan är Venclxyto (venetoklax) i kombination Gazyvaro (obinutuzumab).

Effekten av behandling med Imbruvica har bekräftats i flera studier och för olika undergrupper av patienter. Företagets analyser avseende behandlingseffekten baseras på i huvudsak på två randomiserade öppna fas III-studier: RESONATE-2 och ECOG1912. RESONATE-2 studien utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib som monoterapi jämfört med klorambucil hos tidigare obehandlade patienter ≥ 65 år. ECOG1912-studien utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib plus rituximab jämfört med kemoimmunoterapi (fludarabin + cyklofosfamid + rituximab) hos patienter ≤ 70 år. Med stöd av resultat från fas III-studien ALLIANCE framhåller företaget att det inte är någon skillnad i effekt mellan behandling med ibrutinib i monoterapi och ibrutinib kombination med rituximab. Data från ibrutinib-rituximab i ECOG1912 studien används därför som proxy för behandlingseffekten av ibrutinib i monoterapi. Data avseende patienter med del(11q) är också mycket begränsat och företaget har valt att endast använda effektdata från subgrupp med omuterade IGHV-gen i den hälsoekonomiska analysen

Det saknas direkta jämförelsestudier av Imbruvica och VO. Företaget utvärderar i stället effekten av Imbruvica i förhållande till VO hos patienter med omuterad IGHV genom naiva indirekta jämförelser. Trots de osäkerheter som i regel är förknippade med indirekta jämförelseled bedömer TLV baserat på befintligt underlag att det är troligt att ibrutinib har en viss effektfördel jämfört med VO i subgrupp med uIGHV. Den förmodade effektfördel härrör primärt från de skillnader som observerats avseende KM-uppskattningarna för PFS (i studierna RESONATE-2 vs CLL14) för patienter med omuterad IGHV. Den exakta storleken av effektfördelen är dock mycket svårvärderad utifrån befintligt underlag.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Imbruvica jämförs med Venclxyto i kombination med Gazyvaro. Enligt resultatet från företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,2 miljoner kronor då utfallen för patientgrupp 1 (60%) och patientgrupp 2 (40%) viktas.

TLV bedömer att resultaten från den hälsoekonomiska analysen bör presenteras separat för de två patientgrupperna. TLV har justerat företagets antaganden gällande extrapolerad överlevnad och relativ effekt. Efter TLV:s justeringar visar den hälsoekonomiska analysen, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, på en kostnad per vunnet QALY om 945 000 för patientgrupp 1 respektive 850 000 kronor för patientgrupp 2 vid jämförelse mot Venclxyto i kombination med Gazyvaro. Eftersom den relativa effekten är osäker är även den uppskattade kostnaden per QALY förknippad med betydande osäkerhet. Majoriteten av känslighetsanalyserna visar dock en kostnad per QALY för behandling som inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

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

8 Referenser

- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram kronisk lymfatisk leukemi, KLL Version: 6.0," 2022-01-25.
- [2] M. Mattsson. (2021) Svenska KLL-registret Stora förändringar i behandlingsmönster kan följas över tid. *Oss Hematologer Emellan (OHE)*.
- [3] RCC, "Kvalitetsregisterrapporter KLL, Sammanfattning av den interaktiva årsrapporten för 2020.."
- [4] M. Mattsson, F. Sandin, E. Kimby, M. Hoglund, and I. Glimelius, "Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study," *Am J Hematol*, vol. 95, no. 2, pp. E36-E38, Feb 2020, doi: 10.1002/ajh.25681.
- [5] B. Eichhorst *et al.*, "Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 32, no. 1, pp. 23-33, Jan 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
- [6] K. Fischer *et al.*, "Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial," *Blood*, vol. 127, no. 2, pp. 208-15, Jan 14 2016, doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- [7] EMA, "Imbruvica EPAR - Produktresumé 18/08/2022."
- [8] M. Hallek *et al.*, "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines," *Blood*, vol. 111, no. 12, pp. 5446-56, Jun 15 2008, doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- [9] J. A. Burger *et al.*, "Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study," *Leukemia*, vol. 34, no. 3, pp. 787-798, Mar 2020, doi: 10.1038/s41375-019-0602-x.
- [10] P. M. Barr *et al.*, "Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 15_suppl, pp. 7523-7523, 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7523.
- [11] J. A. Burger *et al.*, "Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia," *The New England journal of medicine*, vol. 373, no. 25, pp. 2425-37, Dec 17 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [12] P. M. Barr *et al.*, "Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2," *Haematologica*, vol. 103, no. 9, pp. 1502-1510, Sep 2018, doi: 10.3324/haematol.2018.192328.
- [13] T. D. Shanafelt *et al.*, "Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia," *The New England journal of medicine*, vol. 381, no. 5, pp. 432-443, Aug 1 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1817073.
- [14] T. D. Shanafelt *et al.*, "Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial," *Blood*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 33-33, 2019, doi: 10.1182/blood-2019-126824.
- [15] J. A. Woyach *et al.*, "Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL," *The New England journal of medicine*, vol. 379, no. 26, pp. 2517-2528, Dec 27 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1812836.
- [16] A. S. Ruppert *et al.*, "Adverse event burden in older patients with CLL receiving bendamustine plus rituximab or ibrutinib regimens: Alliance A041202," *Leukemia*, vol. 35, no. 10, pp. 2854-2861, Oct 2021, doi: 10.1038/s41375-021-01342-x.
- [17] J. A. Woyach *et al.*, "Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy," *Blood*, vol. 138, no. Supplement 1, pp. 639-639, 2021, doi: 10.1182/blood-2021-153146.

- [18] C. Moreno *et al.*, "Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 20, no. 1, pp. 43-56, Jan 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
- [19] C. Moreno *et al.*, "First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase 3 iLLUMINATE trial," *Haematologica*, Jan 13 2022, doi: 10.3324/haematol.2021.279012.
- [20] P. M. Barr *et al.*, "Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia," *Blood Adv*, vol. 6, no. 11, pp. 3440-3450, Jun 14 2022, doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
- [21] 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.
- [22] T. J. Kipps *et al.*, "Long-Term Studies Assessing Outcomes of Ibrutinib Therapy in Patients With Del(11q) Chronic Lymphocytic Leukemia," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 19, no. 11, pp. 715-722 e6, Nov 2019, doi: 10.1016/j.clml.2019.07.004.
- [23] B. Eichhorst, "Ibrutinib frontline in young patients with CLL," *Blood*, vol. 140, no. 2, pp. 80-81, 2022, doi: 10.1182/blood.2022016535.
- [24] M. Hallek and O. Al-Sawaf, "Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures," *Am J Hematol*, vol. 96, no. 12, pp. 1679-1705, Dec 1 2021, doi: 10.1002/ajh.26367.
- [25] E. Tausch, Schneider, C, Yosifov, D, Robrecht, S, Zhang, C, Al-Sawaf, O, Eichhorst, B, Fink, A.-M, Bloehdorn, J, Kreuzer, K.-A, Tandon, M, Jiang, Y, Kim, S. Y, Porro Lura, M, Döhner, H, Fischer, K, Hallek, M, Stilgenbauer, S, "Genetic markers and outcome with front line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax -updated analysis of the CLL14 trial," *Hematological Oncology*, vol. 39, no. S2, 2021.
- [26] 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.
- [27] O. Al-Sawaf *et al.*, "Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 21, no. 9, pp. 1188-1200, Sep 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
- [28] B. Fakhri and C. Andreadis, "CLL14 Trial: Fixed-Duration Chemotherapy-Free Regimen for Frail Patients with Treatment-Naive CLL," *Oncology (Williston Park)*, vol. 33, no. 11, Nov 14 2019.
- [29] O. Al-Sawaf *et al.*, "Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial," *Am J Hematol*, vol. 96, no. 9, pp. 1112-1119, Sep 1 2021, doi: 10.1002/ajh.26260.
- [30] C. Z. Othman Al-Sawaf, Sandra Robrecht, Alex Kotak, Naomi Chang, Anna-Maria Fink, Eugen Tausch, Christof Schneider, Matthias Ritgen, Karl-Anton Kreuzer, Brenda Chyla, Barbara Eichhorst, Yanwen Jiang, Stephan Stilgenbauer, Michael Hallek, Kirsten Fischer, "Ventoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5 years results of the randomized CLL14 study, S148," presented at the EHA 2022, 2022.
- [31] NICE, "Technology appraisal guidance [TA663] Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia," 9 december 2020.
- [32] R. Ara and J. E. Brazier, "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available," *Value Health*, vol. 14, no. 4, pp. 539-45, Jun 2011, doi: 10.1016/j.jval.2010.10.029.

- [33] K. M. Beusterien *et al.*, "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 8, p. 50, May 18 2010, doi: 10.1186/1477-7525-8-50.
- [34] J. C. Byrd *et al.*, "Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab," *Blood*, vol. 133, no. 19, pp. 2031-2042, 2019, doi: 10.1182/blood-2018-08-870238.
- [35] J. C. Byrd *et al.*, "Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia," *The New England journal of medicine*, vol. 371, no. 3, pp. 213-23, Jul 17 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- [36] J. F. Seymour *et al.*, "Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia," *The New England journal of medicine*, vol. 378, no. 12, pp. 1107-1120, Mar 22 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713976.
- [37] M. Hallek *et al.*, "The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia," *Future Oncol*, vol. 11, no. 1, pp. 51-9, 2015, doi: 10.2217/fon.14.119.

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

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 det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 - Förskrivningsdata från Socialstyrelsens hälsodataregister

Bakgrund

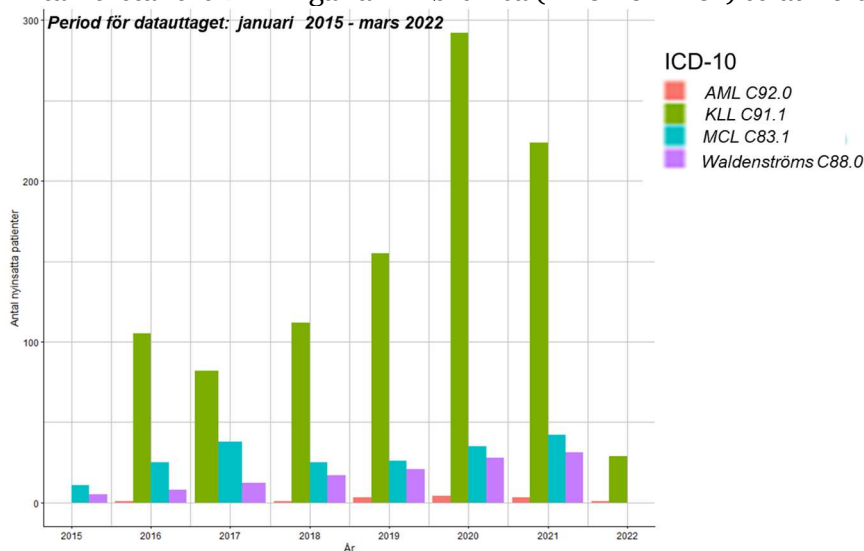
Inom ramen för aktuellt subventionsärende har TLV analyserat data från patientregistret samt läkemedelsregistret (källa: Socialstyrelsen) med syftet att få en förståelse kring i vilken utsträckning, samt till vilken patientgrupp, Imbruvica/Venclyxto förskrivs.

Resultat

För patienter som behandlats med Imbruvica och/eller Venclyxto, registrerade i läkemedelsregistret, hämtades ICD-10 diagnoser registrerade i samband med vårdbesök inom slutenvården eller den specialiserade öppenvården från patientregistret (figur 1). För 2022 finns endast data fram till mars månad. Figur 2 visar antal patienter med KLL nyinsatta på Imbruvica (enligt ATC L01EL01) respektive Venclyxto (L01XX52). I figur 3 och 4 har antal patienter per år stratifierats baserat på tid från diagnos och visar antal nyinsatta patienter på Imbruvica respektive Venclyxto per år.

Figur 1.

Antal första förskrivningar av Imbruvica (ATC L01EL01) stratifierade per diagnos och år.

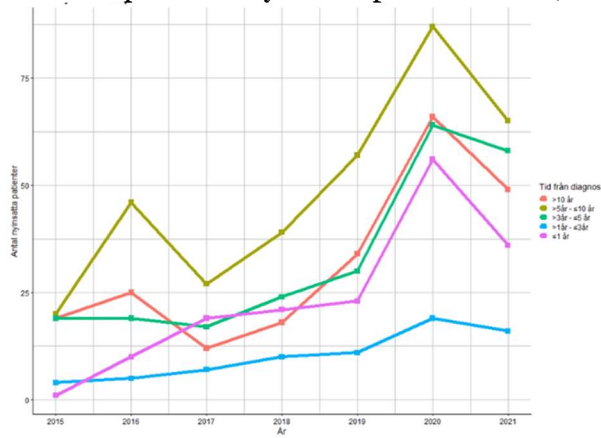


Figur 2.

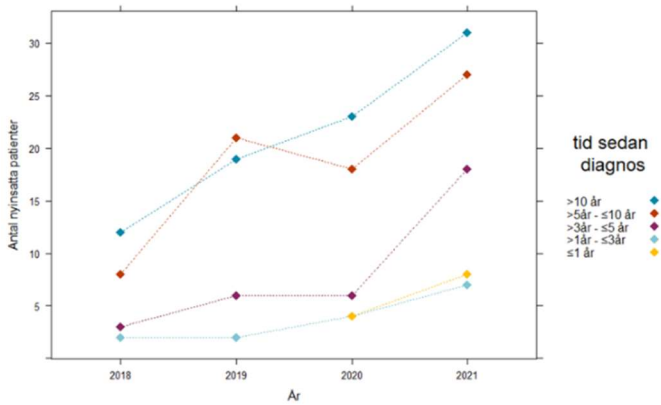
Antal KLL patienter per år nyinsatta på behandling med Imbruvica/Venclyxto



Figur 3.
Antal KLL patienter nyinsatta på Imbruvica (stratifierades per år och utifrån tid sedan diagnos)



Figur 4.
Antal KLL patienter nyinsatta på Venclyxto (stratifierades per år och utifrån tid sedan diagnos)



Antal nyinsatta KLL (ICD-10 C91.1) patienter behandlade med Venclyxto

År	Antal KLL patienter i ålder 0-64	Antal KLL patienter i ålder 65+
2018	9	16
2019	14	34
2020	10	45
2021	21	70
2022	9	27