TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Venclyxto (venetoklax)

Utvärderad indikation

Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 2649/2018
Datum för nämndmöte: 2019-04-25
Punkt enligt föredragningslista: 10

Översikt

Produkten	
Varumärke	Venclyxto
Aktiv substans	venetoklax
ATC-kod	L01XX52
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Abbvie AB
Typ av ansökan	Ny indikation
Sista beslutsdag	2019-06-11
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	I andra linjen: bendamustin i kombination med rituximab (BR) samt Imbruvica (ibrutinib). I senare linjer (efter Imbruvica): Zydelig (idelalisib) i kombination med rituximab.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning för Venclyxto monoterapi och kombinationsterapi)	[----------]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Venclyxto	10 mg	14 tabletter	610,08	668,53
Venclyxto	50 mg	7 tabletter	1 593,20	1 671,31
Venclyxto	100 mg	7 tabletter	3 231,75	3 342,64
Venclyxto	100 mg	14 tabletter	6 508,83	6 685,26
Venclyxto	100 mg	112 tabletter	5 2435,83	53 482,08

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
Arbetsgrupp: Hanna Zirath (medicinsk utredare), Mimmi Lövbom (hälsoekonom), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt Levin (jurist)

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

Klinisk expert: Martin Höglund, överläkare vid akademiska sjukhuset i Uppsala. Experten 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: 2649/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsningstext
Subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling.

Subventioneras som monoterapi för behandling av KLL hos patienter:

-med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellreceptor (BCR) -hämmare

-utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare

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

Utvärderad indikation: Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling.

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom i det lymfatiska systemet.
- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.
- TLV:s bedömning är att den utvärderade indikationen innefattar tre huvudsakliga patientgrupper för vilka jämförelsealternativen skiljer sig åt.
- Patientgrupp 1: avser patienter som behandlas i andra linjen och vars sjukdom kan definieras som lågrisk. TLV bedömer att jämförelsealternativet för grupp 1 är bendamustin i kombination med rituximab (BR).
- Patientgrupp 2: avser patienter som behandlas i andra linjen och vars sjukdom kan definieras som högrisk. TLV bedömer att jämförelsealternativet för grupp 2 är Imbruvica (ibrutinib).
- Patientgrupp 3: avser patienter som behandlas i senare linjer, efter behandling med Imbruvica. TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet för grupp 3 är Zydelig i kombination med rituximab.
- Godkännandet av den nya indikationen baseras främst på fas III-studien MURANO, i vilken Venclyxto i kombination med rituximab (hädanefter benämnt VenR) jämfördes mot BR i andra linjen hos patienter med relapserad eller behandlingsrefraktär (R/R) KLL.
- Baserat på resultat i MURANO-studien bedömer TLV att VenR är en mer effektiv behandling än BR i andra linjen. För TLV:s hälsoekonomiska utvärdering för patientgrupp 1 tillämpar TLV en kostnadsnyttoanalys baserat på företagets hälsoekonomiska modell, fast utgår endast från den subgrupp i modellen som motsvarar lågriskpatienter.
- Baserat på indirekta jämförelser mellan VenR och Imbruvica, bedömer TLV att effekten av de två läkemedelsbehandlingarna är jämförbar i andra linjen. För TLV:s hälsoekonomiska utvärdering för patientgrupp 2 tillämpar TLV därför en kostnadsminimeringsanalys.
- Vid behandling i senare linjer (efter Imbruvica) bedömer TLV att effekten av Venclyxto med eller utan tillägg av rituximab är jämförbar med effekten av Zydelig i kombination med rituximab. För TLV:s hälsoekonomiska utvärdering för patientgrupp 3 tillämpar TLV därför en kostnadsminimeringsanalys.

- För patientgrupp 1 är TLV:s bedömning att kostnaden per QALY, till befintligt AUP för Venclyxto, ligger inom intervallet [----------] kronor.
- För patientgrupp 2 är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av VenR, till befintligt AUP för Venclyxto, är 6 procent högre än kostnaden för användning av Imbruvica.
- För patientgrupp 3 är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av VenR, till befintligt AUP för Venclyxto, är [---] procent högre än kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab.
- I samband med tidigare ansökan med dnr 2750/2017, gällande behandling med Venclyxto som monoterapi för vuxna patienter med lymfatisk leukemi (KLL), tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som tillfördes det ärendet, vilket resulterade i att kostnaden för användningen av Venclyxto minskade.
- Med anledning av både den tidigare indikationen och den nya godkända indikationen för Venclyxto har företaget och regionerna enats om att förlänga den befintliga sidoöverenskommelsen. Därigenom är, enligt TLV:s beräkningar, kostnaden för användning av Venclyxto på samma nivå som för jämförelsealternativet Zydelig i kombination med rituximab samt lägre än kostnaden för jämförelsealternativet Imbruvica. Den högre kostnaden för VenR i förhållande till BR bedömer TLV står i rimlig proportion till den ökade hälsovinsten. Sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende.
- Mot denna bakgrund bedömer TLV att Venclyxto uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås bifallas, med begränsning till de två godkända indikationerna.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

2.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 1
2.2 Läkemedlet 2
2.3 Behandling och svårighetsgrad 2
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 5

3 Hälsoekonomi 22

3.1 Företagets hälsoekonomiska underlag för VenR vid andra linjens behandling av R/R KLL 22

4 Resultat 32

4.1 Företagets analyser 32
4.2 TLV:s analyser 34
4.3 Samlad bedömning av resultaten 38

5 Subvention och prisnivåer i andra länder 38

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 38

6 Regler och praxis 39

6.1 Den etiska plattformen 39
6.2 Författningstext m.m. 39

7 Sammanvägning 39

Bilagor 42

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 42
Bilaga 2 - Definitions 43

1 Bakgrund

Venlyxto ingår sedan den 1 maj 2018 i läkemedelsförmånerna (dnr 2750/2017) för indikationen: Venclyxto som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter; -med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellreceptor (BCR) -hämmare. -utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Inom ramen för den tidigare ansökan för Venclyxto (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som tillfördes det ärendet. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Venclyxto inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2018. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära [---] procent av kostnaden för användningen av Venclyxto till regionerna. Sidoöverenskommelsen gäller t.o.m. den 30 april 2019 med möjlighet till förlängning i upp till 24 månader. Med anledning av den nya godkända indikationen för Venclyxto har företaget och regionerna enats om att förlänga den befintliga sidoöverenskommelsen om [---] procent i 24 månader, vilket resulterar i att kostnaden för användningen av Venclyxto minskar. Sidoöverenskommelsen ska tillföras nu aktuellt ärende.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Delar av nedanstående text är hämtade i sin helhet från Regionala cancercentrum i samverkans (RCC) publicerade vårdprogram för KLL från februari 2018[1].

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en B-cell i det lymfatiska systemet. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL. Orsaken till sjukdomen är okänd. Vid diagnos är cirka 85 procent av patienterna i tidigt och icke behandlingskrävande skede av sjukdomen. KLL uppdagas oftast i samband med insjuknande i eller kontroll av annan sjukdom. Förloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov.

Överlevnad i KLL är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Den relativa 5-årsöverlevnaden för alla patienter med KLL yngre än 65 år är 92 procent medan den för gruppen 65 år och äldre år är 73 procent. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa 5-årsöverlevnaden för de yngre än 65 år 76 procent och för de 65 år och äldre endast 46 procent. Mer än hälften av patienterna är över 70 år när sjukdomen diagnostiseras.

Deletion av 17p är en mycket stark negativ prognosmarkör med associerad kort medianöverlevnad, 2,5–4 år med tidigare tillgängliga behandlingar (innan B-cellsreceptorhämmare varit tillgängliga). I det Nationella kvalitetsregistret för KLL framgår att defekt i TP53-genen i form av 17p-deletion ses hos cirka 5 procent av patienterna vid diagnos och hos 30 till 40 procent av patienterna vid recidiv. Hos patienter utan 17p-deletion kan man med hjälp av sekvensering detektera TP53-mutation hos ytterligare 5 procent av patienterna före första behandling, och hos 12 procent av terapirefraktära patienter. Mutation i TP53-genen har samma prognostiska signifikans som 17p-deletion, varför denna undersökning idag rekommenderas.

[1] Regionala Cancercentrum i samverkan, "Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL) Nationellt Vårdprogram," 2018.

2.2 Läkemedlet

Venclyxto innehåller den aktiva substansen venetoklax. Venclyxto har särläkemedelsstatus och fick baserat på EMA:s rekommendation ett villkorat godkännande av europeiska kommissionen i december 2016. Den aktuella indikationen i denna subventionsansökan fick centralt godkännande 1 november 2018.

2.2.1 Indikation

Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling.

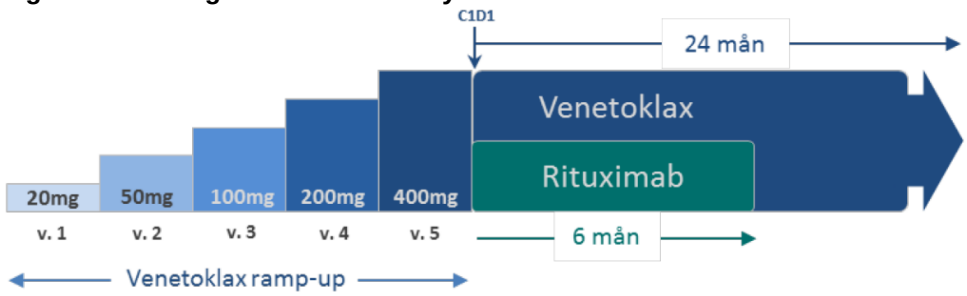
2.2.2 Verkningsmekanism

Venclyxto är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Genom att hämma BCL-2 så induceras celldöd i tumörceller. Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi.

2.2.1 Dosering/administrering

För att successivt minska tumörbördan ökas dosen Venclyxto gradvis under en inledande femveckorsperiod (ramp-up), från en startdos på 20 mg dagligen till final dos på 400 mg dagligen, som sedan bibehålls behandlingstiden ut. Rituximab läggs till efter avslutad ramp-up och administreras dag 1 i varje cykel (cykelintervall 28 dagar) i totalt 6 cykler. Dosen är 375 mg/m² kroppsyta dag 1, cykel 1, och 500 mg/m² dag 1 i cykel 2-6. Kombinationsbehandlingen varar i 6 månader och Venclyxto administreras i totalt 24 månader räknat från start av kombinationsbehandlingen.

Figur 1. Doseringschema för Venclyxto i kombination med rituximab



2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) publicerade ett vårdprogram för KLL i november 2018[2]. Delar av vårdprogrammets rekommendationer för läkemedelsanvändning i andra linjen har återgetts i sin helhet nedan.

När KLL-patienten för andra gången blir behandlingskrävande finns flera faktorer att beakta vid val av terapi, se nedan.

- Ålder och samsjuklighet
- Tid från första linjens behandling

[2] Regionala Cancercentrum i samverkan, "Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL) Nationellt Vårdprogram," 2018, Version 2.0.

- Eventuella komplikationer till KLL-sjukdomen (kvarvarande benmärgstoxicitet, autoimmuna fenomen)
- Typ av tidigare behandling
- Prognostiska markörer – tidigare eller nytillkommen del(17p)/TP53-mutation
- Transformation

Överväg inklusion i klinisk studie!

Vid sjukdomsprogress senare än 2–3 år efter första linjens behandling:
Behandla i första hand med bendamustin kombinerat med rituximab (BR) (++).
För vissa patienter kan dock re-behandling med FCR (fludarabin/cyklofosfamid/rituximab) vara aktuell. Generellt rekommenderas dosreduktion vid 2:a linjens behandling.
Vid benmärgssvikt eller betydande samsjuklighet överväg ibrutinib (++).

Tillägg av ibrutinib eller idelalisib till BR har visats mer effektivt än BR.
Vid vårdprogrammets revidering finns ingen studie av ibrutinib eller idelalisib som singelbehandling jämfört med BR. Det är därmed inte klarlagt att BR + ibrutinib/idelalisib är bättre än enbart ibrutinib/idelalisib. Dessa preparat är för närvarande inte heller subventionerade på denna indiktion. KLL-gruppen kan därför inte rekommendera dessa kombinationer.

Vid behandlingskrävande sjukdomsprogress tidigare än 2–3 år efter första linjens behandling:
Kontakta KLL-expertis och Transplantationscentrum för diskussion om allo-SCT.
Behandla med ibrutinib (++). Om ibrutinib ej är lämplig, rekommenderas idelalisib i kombination med rituximab.

Känd eller nytillkommen 17p-deletion/TP53-mutation:
Behandla med ibrutinib (++).
Vid svikt på ibrutinib, behandla med venetoclax (+).
Vid intolerans mot ibrutinib, överväg byte till idelalisib i kombination med rituximab (+)
(+) alternativt behandla med venetoclax.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i första hand bendamustin i kombination med rituximab (BR) som relevant jämförelsealternativ till VenR. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ med att företagets experter angett att BR är den vanligaste andra linjens behandling i svensk klinisk praxis. Samtidigt uppger företaget att även Imbruvica (ibrutinib) förordas som förstahandsalternativ vid andra linjens behandling av KLL enligt de svenska behandlingsriktlinjerna för R/R KLL. Företaget anger att BR och Imbruvica dominerar vid val av ny behandling för hela R/R populationen.

TLV:s diskussion

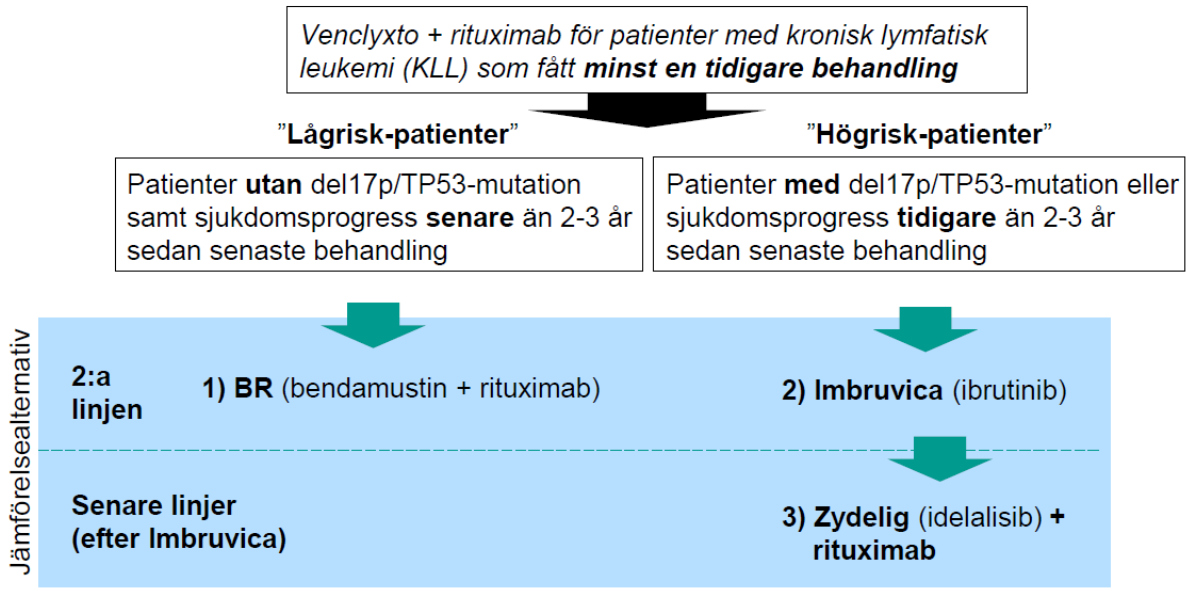
Den nya indikationen för VenR innefattar behandling i andra linjen och senare linjers behandling vid R/R KLL. TLV bedömer baserat på gällande vårdprogram samt med stöd av klinisk expert att BR och Imbruvica är de två mest relevanta jämförelsealternativen till VenR vid behandling i andra linjen. BR bedöms vara det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter vars sjukdom kan definieras som ”lågrisk”, dvs de patienter utan del17p/TP53-mutation vars sjukdom progredierat senare än 2-3 år sedan tidigare behandling, vid samtidig avsaknad av benmärgssvikt eller betydande samsjuklighet (i detta underlag benämnda som patientgrupp 1). Imbruvica bedöms vara det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter vars sjukdom kan definieras som ”högrisk”, dvs de patienter med del17p/TP53-mutation samt patienter

utan del17p/TP53-mutation vars sjukdom progredierat tidigare än 2-3 år sedan tidigare behandling (i detta underlag benämnda som patientgrupp 2).

Enligt den kliniska expert TLV anlitat är BR idag den mest vanligt förekommande behandlingen i andra linjen. Grovt uppskattat 2/3 av patienterna erhåller behandling med BR, och 1/3 får Imbruvica. Dock menar experten att praxis relativt snabbt håller på att förändras i riktning mot peroral, icke-cytostatisk behandling med Imbruvica. Experten uppskattar att skiftet till att i första hand behandla med Imbruvica kommer att ske inom de närmaste två åren. Nytt vårdprogram för KLL förväntas komma inom kort med uppdaterade riktlinjer som förordar användning av Imbruvica även för patienter med sjukdomsprogress senare än 2-3 år sedan tidigare behandling.

Indikationen under utvärdering av VenR innefattar även senare linjers behandling, dvs efter behandling med Imbruvica (i detta underlag benämnda som patientgrupp 3). I samband med TLV:s föregående utredning av Venclyxto som monoterapi (dnr 2750/2017) gjorde TLV bedömningen att den andra BCR-hämmaren på marknaden, Zydelig (idelalisib), i kombination med rituximab är det mest relevanta jämförelsealternativet för en majoritet av de patienter som avbrutit behandling med Imbruvica. TLV:s bedömning kring val av jämförelsealternativ efter behandling med Imbruvica står fast i den här ansökan.

Figur 2. Illustration av TLV:s bedömning av jämförelsealternativ för de tre definierade patientgrupperna aktuella för behandling med VenR



Det är mycket svårbedömt hur stor andel av R/R KLL-patienterna som kommer att behandlas med VenR, jämfört med BR och Imbruvica i andra linjen. Företaget uppger att BR och Imbruvica fortsatt kommer ha ett högt användande i andra linjen vid sidan om VenR även framöver. Företaget uppskattar att VenR på sikt kommer att uppnå en maximal marknadsandel på 30 procent inom R/R KLL ca ett och ett halvt år efter subvention. Företaget menar att val av behandling i andra linjen (BR, Imbruvica eller VenR) fortsatt kommer att vara individuell och avgöras av patientens förutsättningar (tidigare behandlingssvar, samsjuklighet) och sjukdomens karaktär (cytogenetik, riskfaktorer).

TLV:s bedömning, som baseras på kommunikation med klinisk expert, är att användningen av Venclyxto även fortsättningsvis (efter att den nya indikationen introducerats) kommer att vara störst i senare linjer, dvs efter behandling med Imbruvica (patientgrupp 3). Skäl till detta är att det i nuläget saknas långtidsdata för VenR medan det för Imbruvica finns längre klinisk erfarenhet samt långtidsdata på upp till 7 år som visar en långvarig effekt. Det finns även viss

erfarenhet av att patienter som sviktat på Imbruvica kan svara på Venclyxto, men inte av det motsatta. TLV:s expert framhåller samtidigt att om långtidsuppföljning för VenR visar på en lång platå efter att behandling med Venclyxto avslutats kan förväntad praxis komma att ändras till förmån för VenR i andra linjen. TLV:s expert uppskattar grovt att under den närmaste tiden kan ca 70 procent av användningen av Venclyxto utgöras av behandling i senare linjen (där ca hälften uppskattas få tillägget med rituximab). Av den totala användningen uppskattar experten vidare att ca 25 procent kan komma att utgöras av behandling i den patientgrupp som idag får Imbruvica i andra linjen. Resterande ca 5 procent av användningen skulle därmed utgöras av behandling av patienter som idag är aktuella för behandling med BR. Experten framhåller att de mer specifika uppskattningarna är mycket osäkra och att det snarast handlar om gissningar. Uppskattningarna försvåras även av att praxis inom fältet KLL för närvarande håller på att ändras till förmån för behandling med Imbruvica i andra linjen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att BR och Imbruvica är de två mest relevanta jämförelsealternativen till VenR i andra linjen vid R/R KLL. För patientgrupp 1 (patienter utan del17p/TP53-mutation vars sjukdom progredierat senare än 2-3 år sedan tidigare behandling, vid samtidig avsaknad av benmärgssvikt eller betydande samsjuklighet) bedömer TLV att BR är det mest relevanta jämförelsealternativet. För patientgrupp 2 (patienter med del17p/TP53-mutation samt patienter utan del17p/TP53-mutation vars sjukdom progredierat tidigare än 2–3 år sedan tidigare behandling) bedömer TLV att Imbruvica är det mest relevanta jämförelsealternativet.

Vid senare linjer efter behandling med Imbruvica (patientgrupp 3) bedömer TLV, i enlighet med TLV:s tidigare beslut gällande Venclyxto som monoterapi (dnr 2750/2017), att Zydelig i kombination med rituximab är det mest relevanta jämförelsealternativet för Venclyxto. Den totala användningen av Venclyxto, med eller utan rituximab, bedöms av TLV bli störst i senare linjer, efter behandling med Imbruvica.

TLV:s bedömning av jämförelsealternativ baseras på Vårdprogrammet för KLL samt på dialog med klinisk expert.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Godkännandet av venetoklax i andra linjen (före behandling med ibrutinib) baseras främst på en fas III-studie (MURANO), där effekt och säkerhet har studerats hos patienter med relapserad eller behandlingsrefraktär (R/R) KLL.

Metod

MURANO är en multicenter, fas III, öppen, randomiserad studie som utvärderar effekt och säkerhet av venetoklax i kombination med rituximab jämfört med bendamustin i kombination med rituximab hos patienter med R/R KLL som genomgått minst en tidigare behandling.

Patienterna i studien var 18 år och äldre med behandlingskrävande R/R KLL. Sjukdomen kunde vara relapserad (patienterna hade uppnått CR/PR men progredierat efter 6 månader eller längre tid) eller refraktär (behandlingssvikt eller progredierad sjukdom inom 6 månader efter senaste behandling). Funktionsstatus (ECOG) skulle vara 0 eller 1, och patienterna skulle ha adekvat benmärgsfunktion, njurfunktion samt leverstatus. Patienterna skulle ha fått minst en men inte fler än tre tidigare linjers behandling, varav minst en kemoterapibaserad. Om tidigare behandling med bendamustin förekommit krävdes en responsduration på minst 24 månader. Viktiga exklusionskriterier innefattade bland annat att sjukdom transformerat till aggressivt lymfom, CNS-engagemang, tidigare genomgången allogen eller autolog stamcellstransplantation, organdysfunktion, pågående infektion, intolerans mot bendamustin eller rituximab, kardiovaskulär instabilitet av grad 3 eller mer, samt andra maligniteter.

389 patienter randomiserades (1:1) i studien till att erhålla antingen venetoklax + rituximab (experimentella armen) eller bendamustin + rituximab (kontrollarmen). Patienterna i venetoclax + rituximab-armen behandlades i enlighet med gällande SPC (se Dosering/administrering). Patienter som randomiserats till BR fick bendamustin med en dos på 70 mg/m² på dag 1 och 2 i 6 cykler och rituximab enligt ovan beskrivning för venetoklax + rituximab (se Dosering/administrering).

Patienterna stratifierades efter 17p-status, riskstatus, geografisk region samt stratifierad log-rank. Hög risk definierades som: 17p-deletion, inget svar på förstahandsbehandling, återfall inom 12 månader efter kemoterapi, samt inom 24 månader efter kemoimmunterapi. Låg risk definierades som: resterande patienter vilka inte gick under definitionen hög risk.

Sjukdomskarakteristika för studiepopulationen framgår av tabell 1.

Tabell 1. Sjukdomskarakteristiska hos populationen i MURANO-studien[3]

characteristics	Venetoclax plus Rituximab N=194	Bendamustin plus Rituximab N=195
Sex, n (%)		
Male	136 (70.1)	151 (77.4)
Female	58 (29.9)	44 (22.6)
Age, years		
Median	64,5	66,0
Min–Max	28–83	22-85
ECOG score, n (%)		
N	194	194
0	111 (57,2)	108 (55,7)
1	82 (42,3)	84 (43,3)
2	1 (0,5)	2 (1,0)
Rai staging at diagnosis, n (%)		
N	130	140
Stage 0-II	88 (67,7)	103 (73,6)
Stage III–IV	30 (23,1)	18 (12,9)
Creatinine clearancec, n (%)		
N	194	195
<50 mL/min	6 (3,1)	10 (5,1)
≥50 mL/min	188 (96,9)	185 (94,9)
Absolute lymphocyte count, × 10^9/L		
<25	65 (33,5)	61 (31,3)
Platelets, × 10^9/L		
Median (min–max)	113,0 (13,0–419,0)	123,5 (11,0–457,0)
<100 × 10^9/L, %	42,8	33,5
Hemoglobin, g/dL		
Median (min–max)	11,4 (5,5–16,7)	12,0 (6,8–16,1)
<10 g/dL, %	31,4	19, 1

[3] J.F. Seymour, T.J. Kipps, B. Eichhorst, P. Hillmen, J. D'Rozario, S. Assouline et al," Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia" N Engl J Med 378:1107-20. 2018.

del(17p) status, n (%)		
N	173	169
Absent	127 (73,4)	123 (72,8)
Present	46 (26,6)	46 (27,2)
***TP53* mutation status, n (%)**		
N	192	184
Mutated	48 (25,0)	51 (27,7)
Unmutated	144 (75,0)	133 (72,3)
del(17p) vs. *TP53* mutation status, n/N (%)	171	158
Only del(17p)	24 (14,0)	18 (11,4)
TP53 mutation only	19 (11,1)	23 (14,6)
del(17p) and *TP53* mutated	22 (12,9)	22 (13,9)
IGHV mutational status, n (%)		
N	180	180
Mutated	53 (29,4)	51 (28,3)
Unmutated	123 (68,3)	123 (68,3)
Stratification factor: risk status (derived), n (%)		
N	194	195
Hight	109 (56,2)	118 (60,5)
Low	84 (43,3)	75 (38,5)
Number of prior CLL therapies, n (%)		
N	194	195
1	111 (57,2)	117 (60,0)
2	57 (29,4)	43 (22,1)
3	22 (11,3)	34 (17,4)
>3	4 (2,1)	1 (0,5)
Type of prior CLL therapies, n (%)		
Alkylating agent	182 (93,3)	185 (95,4)
Purine analog	157 (80,0)	158 (81,4)
Anti-CD20 antibody	153 (78,5)	148 (76,3)
B-cell receptor inhibitors	5 (2,6)	3 (1,5)
Time from diagnosis, median, years	6	7
Bulky disease, lgl largest diameter ≥ 10 cm	13%	15%
lymphocytes≥ 100 10^9/1	26%	28%
Del 11 q yes	27%	27%
Trisomy 12 yes	13%	19%
Del 13 q yes	83%	76%
Risk status High*	56%	61%
Beta 2 micro>3.5 mg/l	66%	68%

*High risk: 17p del, ingen respons till första linjens behandling, återfall inom 12 månader efter kemoterapi, 24 månader efter kemoiimmunoterapi.

Effektmått

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS)[4] definierat som tid från randomisering till första symptom på återfall eller död.

Sekundära effektmått bestod av: komplett remission (CR) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), objektiv responsfrekvens (ORR), total överlevnad (OS) definierat som tid från randomisering fram till död, samt andel patienter med MRD (minimal residual disease)-negativ sjukdom där MRD-negativ definieras som KLL-celler <1 per 10^4 leukocyter.

Även subgruppsanalyser avseende PFS, CR (IRC), ORR (IRC) och MRD för patienter med 17p-status, utgjorde sekundära effektmått i studien.

[4] Enligt prövaren i EU och enligt IRC (oberoende review committee) i USA.

Uppföljningstid och behandlingslängd

Uppföljningstiden fram till den första analysen (maj 2017) var i median 23,8 månader (intervall: 0,0 till 37,4 månader). Vid senaste data cut-off (maj 2018) var medianuppföljningstid 36 månader. Vid ett protokolltillägg den 30 mars 2018 (precis före senaste data cut-off) infördes möjlighet att vid progression återbehandla med venetoklax + rituximab eller göra en crossover till venetoklax + rituximab-armen för patienter som progredierat i bendamustin + rituximab-armen.

Vid uppföljningstiden 36 månader i median var den genomsnittliga behandlingslängden i studien ca 21,3 månader (22,4 för lågrisk-populationen och 19,7 för högrisk-populationen). Behandlingslängd i median var 24,6 månader för lågrisk-populationen och 24,2 månader för högrisk-populationen.

Efterföljande behandling

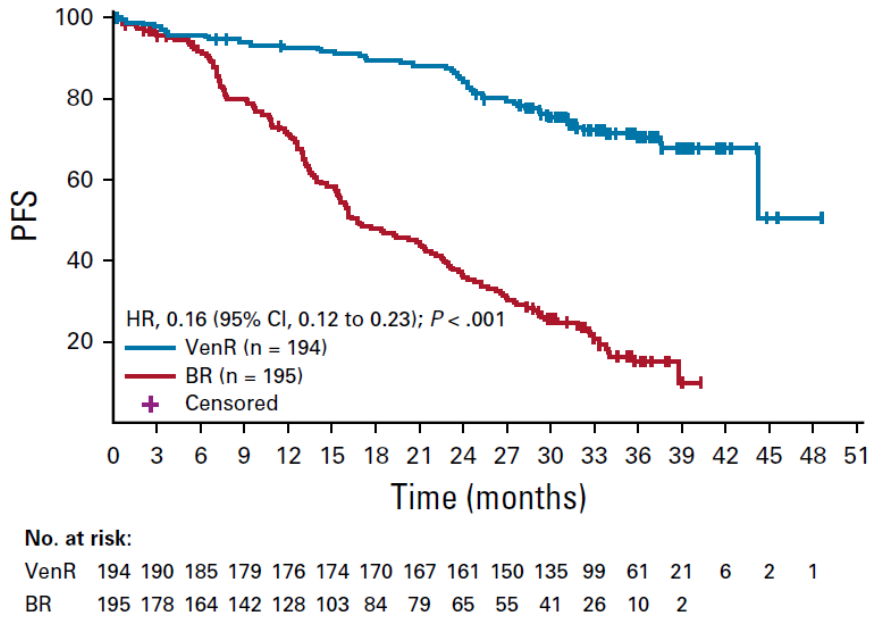
Vid den senaste analysen (mediantid för uppföljning 36 månader) hade 28/194 (14,4%) av patienterna i venetoklax + rituximab-armen behandlats med efterföljande läkemedel. Sjutton av de 28 patienterna (61%) behandlades med ibrutinib. I bendamustin + rituximab-armen behandlades 98/195 (50,3%) med efterföljande läkemedel. Av dessa behandlades 61/98 (62%) med ibrutinib, 16/98 (16%) med venetoclax i monoterapi samt 7/97 (7%) med idelalisib i monoterapi.

Resultat

Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 36 månader) var HR för PFS 0,16 (95% KI: 0,12-0,23). Median PFS var ej uppnådd jämfört med 17,0 månader för bendamustin + rituximab-armen. PFS vid 36 månader var estimerat till 71,4 procent (95 % KI: 64,8-78,1) i venetoklax + rituximab-armen och 15,2 procent (95 % KI: 9,1-21) i bendamustin + rituximab-armen.

KaplanMeier-kurvor av prövarbedömd PFS i intent-to-treat (ITT)-populationen) från den uppdaterade effektanalysen visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (ITT-populationen) i MURANO (36 månaders uppföljning)[5]



[5] Arnon P. Kater, John F. Seymour, Peter Hillmen, Barbara Eichhorst, Anton W. Langerak, Carolyn Owen. "Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study". JCO. Dec 3 2018.

[----------

----------]

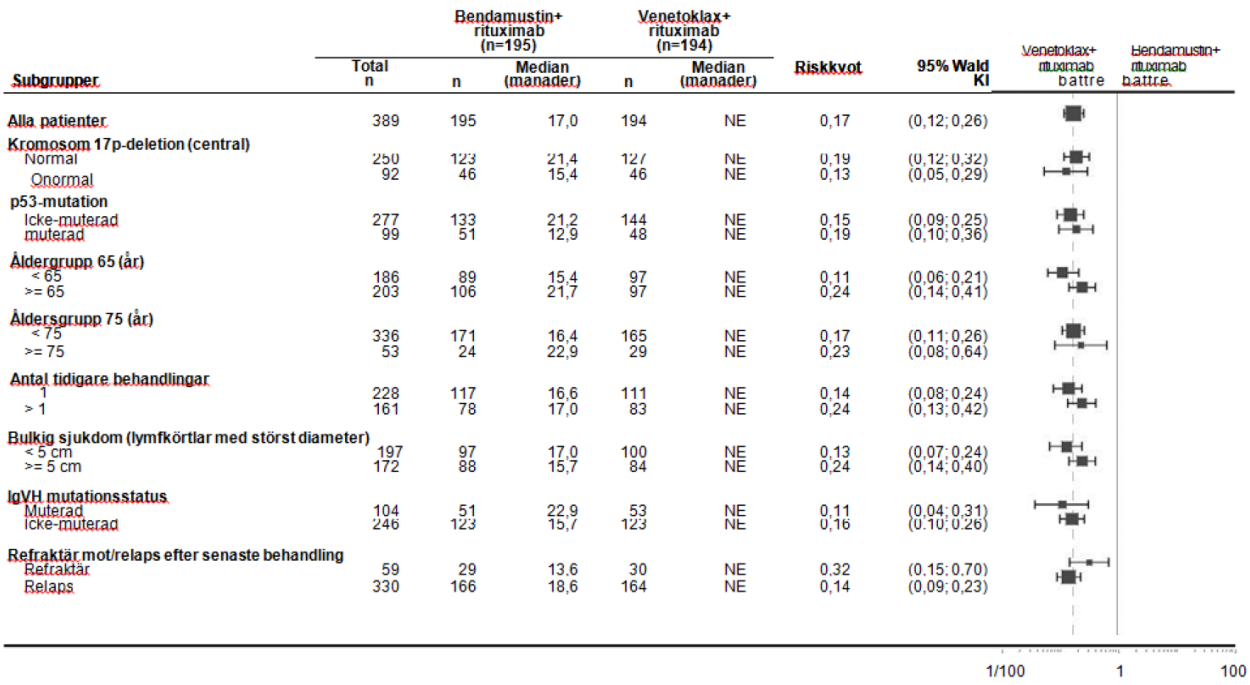
KaplanMeier-kurva av prövarbedömd PFS för lågrisk-populationen från den uppdaterade effektanalysen visas i figur 4.

Subbgruppsanalyser

Tabell 2 nedan visar skogsdiagram (forest plot) över prövarbedömd PFS i subgrupper från MURANO-studien.

Tabell 2. Skogsdiagram av PFS (enligt prövaren) i olika subgrupper i MURANO (referens: SPC. Fass.se)

Subgrupper	Total n	Bendamustin+ rituximab (n=195) n	Median (månader)	Venetoklax+ rituximab (n=194) n	Median (månader)	Riskkvot	95% Wald KI
Alla patienter	389	195	17,0	194	NE	0,17	(0,12; 0,26)
Kromosom 17p-deletion (central)							
Normal	250	123	21,4	127	NE	0,19	(0,12; 0,32)
Onormal	92	46	15,4	46	NE	0,13	(0,05; 0,29)
p53-mutation							
Icke-muterad	277	133	21,2	144	NE	0,15	(0,09; 0,25)
muterad	99	51	12,9	48	NE	0,19	(0,10; 0,36)
Åldergrupp 65 (år)							
< 65	186	89	15,4	97	NE	0,11	(0,06; 0,21)
>= 65	203	106	21,7	97	NE	0,24	(0,14; 0,41)
Åldersgrupp 75 (år)							
< 75	336	171	16,4	165	NE	0,17	(0,11; 0,26)
>= 75	53	24	22,9	29	NE	0,23	(0,08; 0,64)
Antal tidigare behandlingar							
1	228	117	16,6	111	NE	0,14	(0,08; 0,24)
> 1	161	78	17,0	83	NE	0,24	(0,13; 0,42)
Bulkig sjukdom (lymfkörtlar med störst diameter)							
< 5 cm	197	97	17,0	100	NE	0,13	(0,07; 0,24)
>= 5 cm	172	88	15,7	84	NE	0,24	(0,14; 0,40)
IgVH mutationsstatus							
Muterad	104	51	22,9	53	NE	0,11	(0,04; 0,31)
Icke-muterad	246	123	15,7	123	NE	0,16	(0,10; 0,26)
Refraktär mot/relaps efter senaste behandling							
Refraktär	59	29	13,6	30	NE	0,32	(0,15; 0,70)
Relaps	330	166	18,6	164	NE	0,14	(0,09; 0,23)



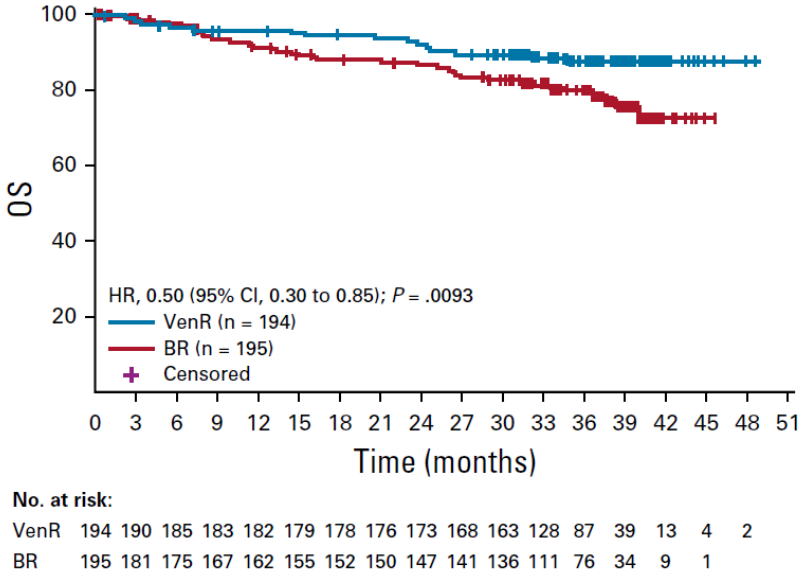
17p deletionstatus var bedömd baserad på centralt laboratorietestresultat. NE= not evaluable.

Total överlevnad

Vid den uppdaterade effektanalysen (mediantid för uppföljning 36 månader) var HR för OS 0,50 (95% KI: 0,30 to 0,85); P = 0,0093. Vid 36 månader var OS estimerat till 87,9 procent i venetoklax + rituximab-armen och 79,5 procent i bendamustin + rituximab-armen.

Kaplan-Meier-kurva av prövarbedömd OS i ITT-populationen från den uppdaterade effektanalysen visas i figur 5.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurva över OS (i ITT-populationen) i MURANO (36 månaders uppföljning)[6].



No. at risk:

VenR	194	190	185	183	182	179	178	176	173	168	163	128	87	39	13	4	2
BR	195	181	175	167	162	155	152	150	147	141	136	111	76	34	9	1	

[6] Arnon P. Kater, John F. Seymour, Peter Hillmen, Barbara Eichhorst, Anton W. Langerak, Carolyn Owen. "Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study". JCO. Dec 3 2018.

[----------

----------]

Kaplan-Meier kurva av prövarbedömd OS för lågrisk-populationen från den uppdaterade effektanalysen visas i figur 6.

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

Ytterligare effektresultat från den förspecificerade primära analysen visas i Tabell 3 nedan.

Tabell 3. Ytterligare effektresultat i MURANO[7]

	Investigator assessed		IRC assessed	
Endpoint	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Response rate				
ORR, % (95% CI)	93.3 (88.8, 96.4)	67.7 (60.6, 74.2)	92.3 (87.6, 95.6)	72.3 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	26.8	8.2	8.2	3.6
nPR, (%)	3.1	6.2	1.5	0.5
PR, (%)	63.4	53.3	82.5[a]	68.2[a]
MRD negativity rate at end of combination treatment[b]				
Peripheral blood, % (95% CI)[c]	62.4 (55.2, 69.2)	13.3 (8.9, 18.9)	NA	NA
Bone marrow, % (95% CI)[d]	15.5(10.7, 21.3)	1.0 (0.1, 3.7)	NA	NA
Overall Survival[e]				
Number of events (%)	15 (7.7)	27 (13.8)		
Hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.25, 0.90)			
Time to next anti-leukaemic therapy				
Number of events (%)	23 (11.9)	83 (42.6)	NA	NA
Median, months (95% CI)	NR	26.4	NA	NA
Hazard ratio	0.19 (0.12, 0.31)		NA	

CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; IRC = independent review committee; MRD = minimal residual disease; nPR = nodular partial remission; NA = not available; NR = not reached; ORR = overall response rate (CR + CRi + nPR + PR); PR = partial remission.

[a]The discrepancy between IRC- and investigator-assessed CR rate was due to interpretation of residual adenopathy on CT scans. Eighteen patients in the venetoclax + rituximab arm and 3 patients in the bendamustine + rituximab arm had negative bone marrow and lymph nodes <2 cm.

[b]Minimal residual disease was evaluated using allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction (ASO-PCR) and/or flow cytometry. The cut-off for a negative status was one CLL cell per 10^4 leukocytes.

[c]Of those with MRD assay results available in peripheral blood, 72.5% (121/167) in the venetoclax + rituximab arm and 20% (26/128) in the bendamustine + rituximab arm were found to be MRD negative.

[d]Of those with MRD assay results available in bone marrow, 76.9% (30/39) in the venetoclax + rituximab arm and 6.7% (2/30) in the bendamustine + rituximab arm were found to be MRD negative.

[e]Overall survival data are not yet mature.

Medianvärdet för varaktighet av behandlingssvar (DOR) hade inte uppnåtts efter en uppföljning på cirka 23,8 månader i median.

Resultat för del17p/TP53-populationen i MURANO

Resultat för del17p/TP53-populationen (venetoclax + rituximab-armen) visas i tabell 4 nedan (opublicerade data). Resultaten för BR-armen redovisas inte då TLV anser att de är mindre relevanta eftersom patienter med del17p/TP53 inte behandlas med BR i Sverige.

Tabell 4. Resultat för del17p/TP53 populationen (venetoclax + rituximab-armen)

Effektmått	**VenR**
Estimerad PFS vid 36 månader	[----]
Estimerad OS vid 36 månader	[----]
ORR (prövarbedömd)	[----]
CR/CRi (prövarbedömd)	[----]
MRD (prövarbedömd)	[----]

[7] *European public assessment reports (EPAR) Venclyxto*

Biverkningar
Den övergripande säkerhetsprofilen hos Venclyxto baseras på data från 546 patienter med KLL som i kliniska studier behandlats med venetoklax i kombination med rituximab eller som monoterapi.

De vanligaste biverkningarna (≥20 %), oavsett grad, hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudien med rituximab var neutropeni, diarré och övre luftvägsinfektion. I monoterapistudierna var de vanligaste biverkningarna neutropeni/minskat neutrofilantal, diarré, illamående, anemi, trötthet och övre luftvägsinfektion.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥2 %) hos patienter som fått venetoklax i kombination med rituximab var lunginflammation, febril neutropeni och TLS. I monoterapistudierna var de vanligaste allvarliga biverkningarna (≥2 %) lunginflammation och febril neutropeni.

Venetoklax kan ge en ökad risk för tumörlyssyndrom (TLS) under den initiala 5 veckor långa doseskaleringsfasen. TLS uppstår när det sker ett snabbt sönderfall av tumörceller och är kopplat till tumörbördan. Tillståndet kan vara livshotande. Innan venetoklax sätts in måste därför en bedömning av tumörbördan, inklusive en radiografisk bedömning (t ex datortomografi), göras på alla patienter. Risken för TLS gör att sjukhusinläggning kan krävas för vissa patienter samma dag som första dosen av venetoklax ska ges, för intensivare profylax och övervakning under de första 24 timmarna.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

För definitioner relaterade till MAIC -metoden, se bilaga 2.

Den relativa effekten av venetoclax + rituximab jämfört med ibrutinib har utvärderats genom kovariatjusterade naiva indirekta jämförelser av OS och PFS mellan MURANO-studien och studien RESONATE[8] samt mellan MURANO-studien och studien HELIOS[9]. Den statistiska metoden Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC)[10] användes för att justera för skillnader i bakgrundskarakteristika. De två MAIC- analyserna beskrivs separat nedan.

Indirekt jämförelse mellan MURANO-studien (VenR) och HELIOS-studien (ibrutinib + BR)
HELIOS-studien är en fas III, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie med 578 R/R KLL/SLL (småcelligt lymfocytiskt lymfom, 11%)- patienter vilka randomiserades 1:1 till att få antingen ibrutinib (420 mg per dag) i kombination med bendamustin + rituximab (BR), eller placebo i kombination med BR.

Företaget hänvisar till en publicerad indirekt jämförande studie[11] som utvärderat den relativa effekten mellan ibrutinib (RESONATE-studien) och ibrutinib + BR (HELIOS-studien). Resultatet visade att tillägg med BR till ibrutinib inte förbättrade PFS (HR= 1,07 (0,65–1,76)) eller

[8] John C. Byrd, Peter Hillmen, Susan Mary O'Brien, Jacqueline Claudia Barrientos, Nishitha M. Reddy, Steven Coutre et al. "Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study". J Clin Oncol 2017.35.15_suppl.7510. May 20 2017.
[9] Asher Chanan-Khan, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki et al. "Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study". Lancet Oncol 2016; 17: 200–11. December 4, 2015.
[10] MAIC- metoden innebär en typ av propensity score viktning för att jämna ut bakgrundskaraktäristika mellan studier (se appendix 1).
[11] Peter Hillmen, Graeme Fraser, Jeffrey Jones, Simon Rule, Susan O'Brien, Marie Sarah Dilhuydy et al. "Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials". Blood. vol. 126 no. 23 2944. Dec 3 2015.

OS (HR=1,18 (0,61–2,29)) jämfört med ibrutinib som monoterapi. Studien konkluderade därför att ibrutinib + BR och ibrutinib monoterapi kan antas ha samma effekt.

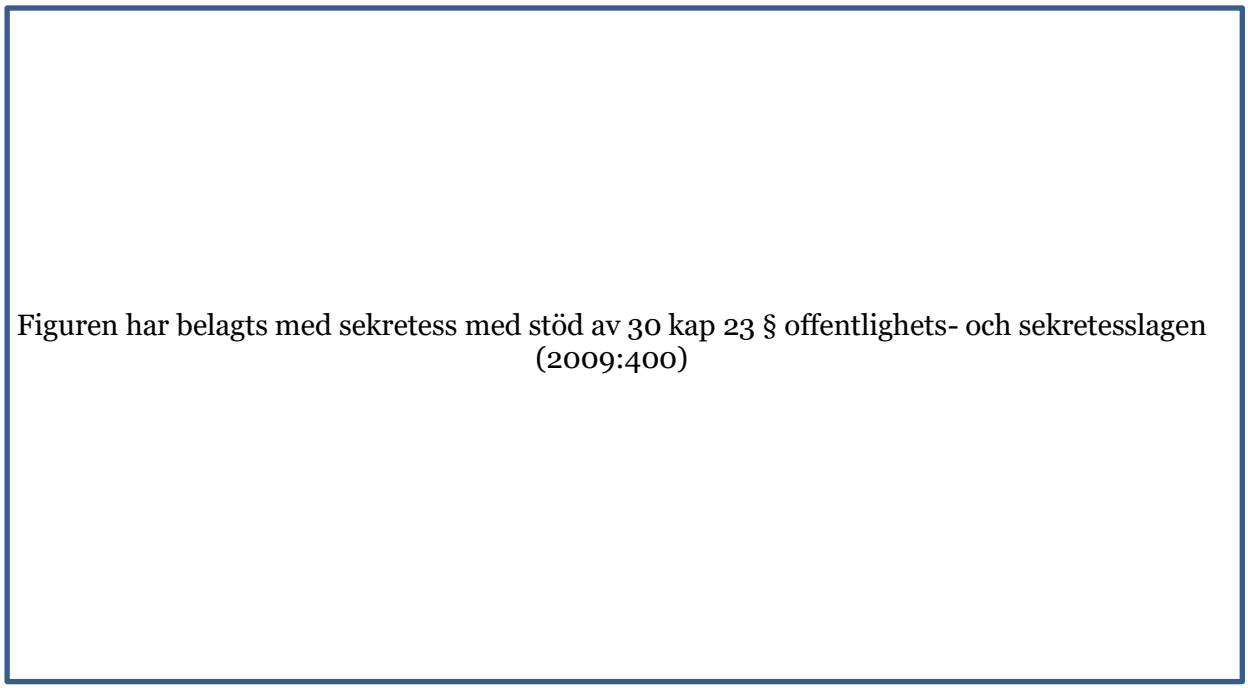
Eftersom det i företagets MAIC-analys för MURANO-studien vs HELIOS-studien finns en gemensam komparator i form av BR-armen i de båda studierna så utförs en så kallad ”anchored analysis” (för definition, se bilaga 2). Då HELIOS-studien inte inkluderar patienter med del17pdel/TP53-mutation så selekterades del17pdel/TP53-mutation-patienterna bort från MURANO-studien före kovariatjustering.

Följande s.k. ”effect modifiers” (för definition, se bilaga 2) användes för att justera för bakgrundsfaktorer i MURANO-studien utifrån HELIOS-studien:

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

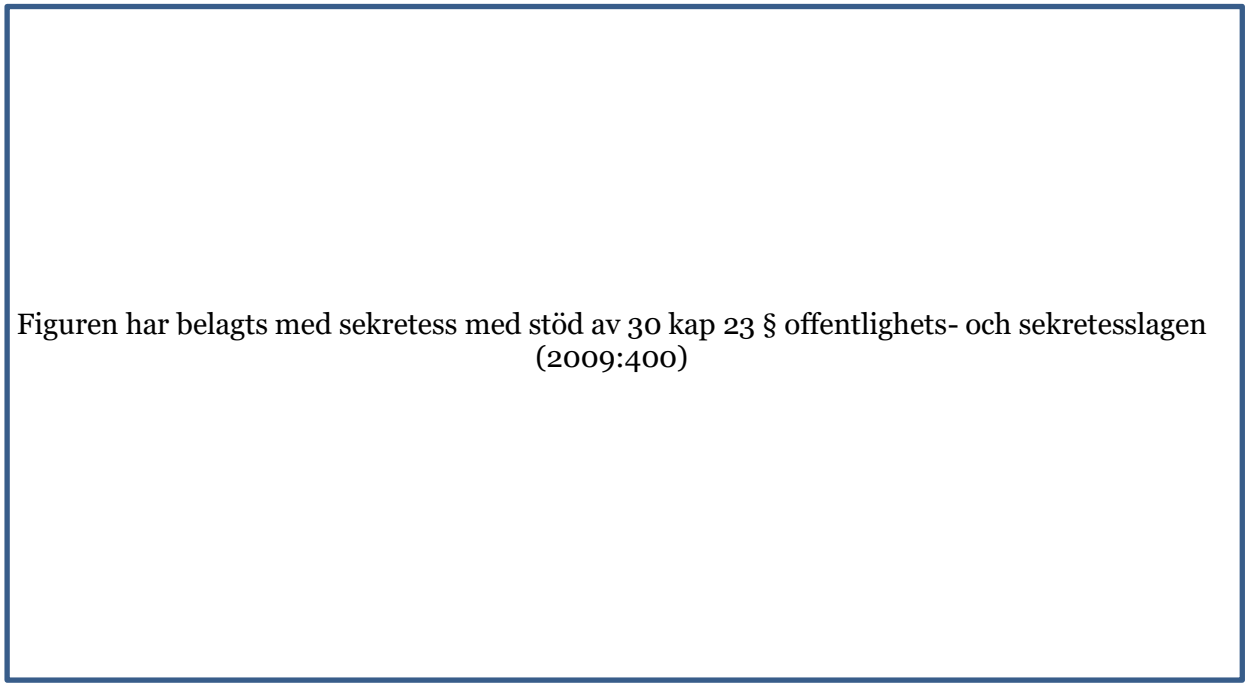
Resultat för PFS och OS efter justering av bakgrundskaraktäristika i MURANO-studien ses nedan i figur 7 och 8, samt sammanställt i tabell 7.

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

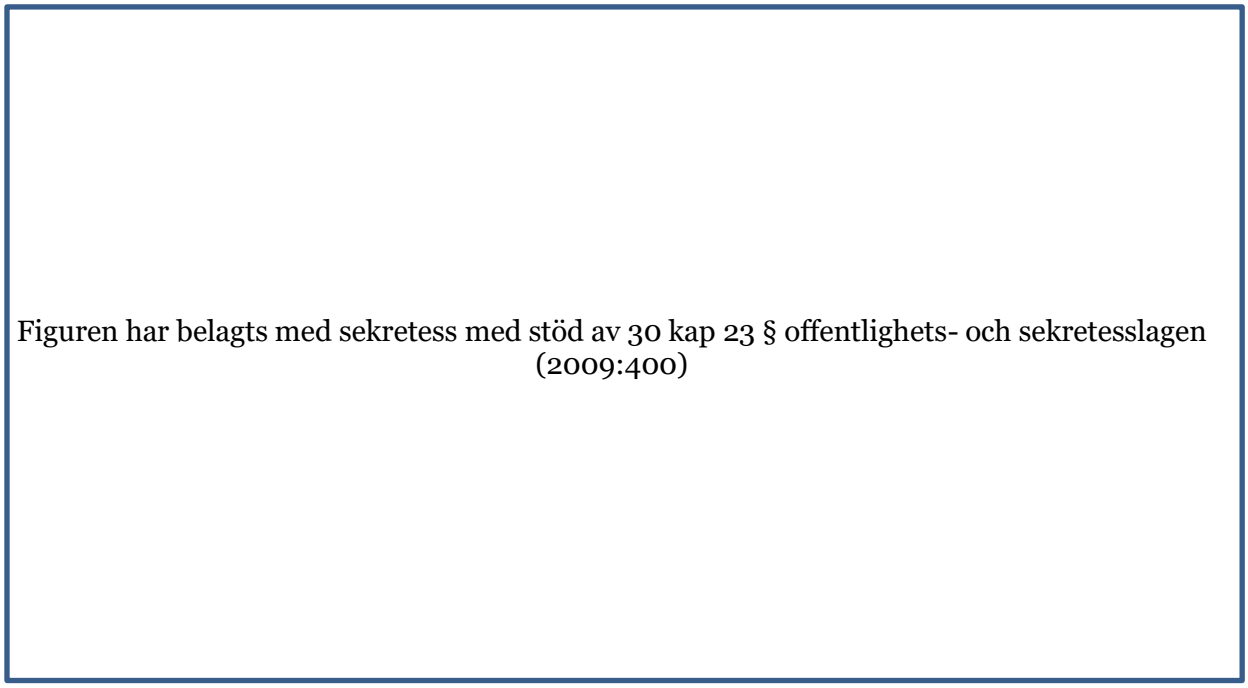


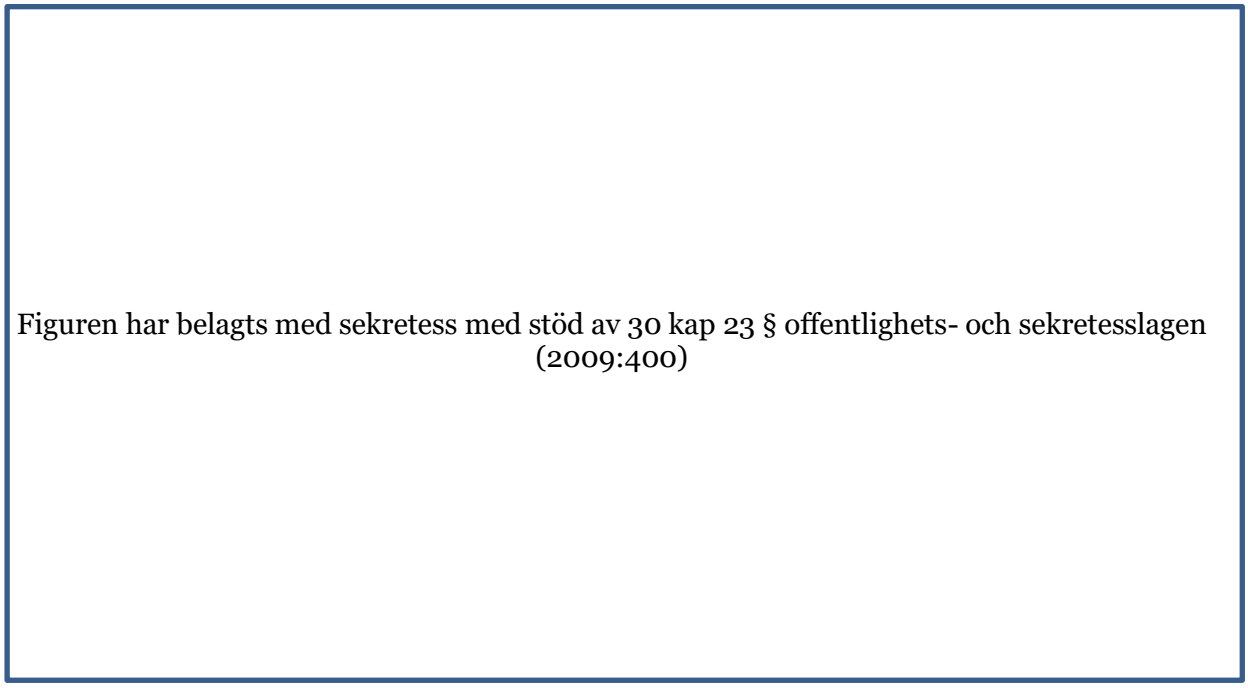
Indirekt jämförelse mellan MURANO-studien (VenR) och RESONATE-studien (ibrutinib)
Resonate-studien är en öppen, randomiserad fas III-studie med 391 R/R KLL/SLL (småcelligt lymfocytiskt lymfom, 5%)-patienter vilka randomiserades 1:1 till att få antingen ibrutinib (420 mg per dag) eller CD20-antikroppen ofatumumab.

Eftersom det i företagets analys för jämförelsen mellan MURANO-studien och RESONATE-studien inte finns någon gemensam komparator så utförs en så kallad ”unanchored analysis” (för definition, se bilaga 2). Följande effect modifiers och sk. prognostic variables (se bilaga 2 för definition) valdes ut för att justera för bakgrundsfaktorer i MURANO-studien utifrån RESONATE-studien:



Resultat för PFS och OS efter justering av bakgrundskaraktäristika i MURANO-studien ses nedan i figur 9 och 10, samt sammanställt i tabell 7.





Tabell 7 nedan sammanfattar resultaten för de två jämförande analyserna MURANO vs HELIOS (anchored) och MURANO vs RESONATE (unanchored).

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

Naiv indirekt jämförelse mellan VenR och Imbruvica (ibrutinib) vid R/R KLL

Med syftet att få en överblick över effekten av venetoclax + rituximab jämfört med ibrutinib vid högrisk R/R KLL i andra linjen har TLV sammanställt resultat från MURANO-studien (venetoclax + rituximab-armen) samt från identifierade relevanta studier med ibrutinib, se tabell 8 nedan.

Tabell 8. Studier relevanta för bedömning av den relativa effekten av venetoklax + rituximab jämfört med ibrutinib (andra linjens behandling av R/R KLL)

Studies	**MURANO[12]**	**RESONATE[13]**	**PCYC-1102/1103[14]**	**Winqvist et al 2018[15]**	**RESONATE-17[16]**
Charac-teristics	Venclyxto + rituximab arm, R/R CLL, n=194	Ibrutinib arm R/R CLL/SLL (5%), n=195	Single arm study. Ibrutinib R/R CLL/SLL, n=101	Swedish RWD data. Ibrutinib, R/R CL/SLL(2%), n=95	Single arm study. Ibrutinib, R/R CL/SLL(5%), n=144
Sex Male	70,1%	66%	78%	72%	67%
Age, years Median	64,5 (28–83)	67 (30–86)	64 (37-82)	69 (42-86)	64 (57-72)
ECOG score 0 1 2 3	57,2% 42,3% 0,5%	41% 59%	43% 53% 4%	17% 54% 20% 9%	34% >1: 66%
Rai staging Stage 0-II: Stage III–IV:	67,7% 23,1%	44,1% 55,9%	38% 57%	35% III: 19%	III-IV: 63%

[12] Arnon P. Kater, John F. Seymour, Peter Hillmen, Barbara Eichhorst, Anton W. Langerak, Carolyn Owen. "Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study". JCO. Dec 3 2018.

[13] John C. Byrd, Peter Hillmen, Susan Mary O'Brien, Jacqueline Claudia Barrientos, Nishitha M. Reddy, Steven Coutre et al. "Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study". J Clin Oncol 2017.35.15_suppl.7510. May 20 2017.

[14] Susan O'Brien, Richard R. Furman, Steven Coutre, Ian W. Flinn, Jan A. Burger, Kristie Blum et al. "Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience". Blood. 131(17): 1910–1919. 2018 Apr 26.

[15] Maria Winqvist, Per-Ola Andersson, Anna Asklid, Karin Karlsson, Claes Karlsson, Birgitta Lauri et al. "Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow-up of the Swedish compassionate use cohort". *Haematol.2018.198820*.

[16] Susan O'Brien, Jeff rey A Jones, Steven E Coutre, Anthony R Mato, Peter Hillmen, Constantine Tam et al. "Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study". Lancet Oncol 2016; 17: 1409–18. September 13, 2016.

				IV: 46%	
Bulky disease Diameter	≥5 cm: 45,7% ≥10 cm: 13%	≥5 cm: 64%	≥5 cm: 54% ≥10 cm:15%	≥5 cm: 50% ≥10 cm: 28%	≥5 cm: 49% ≥10 cm: 10%
del(17p) status	26,6% TP53 only: 11%	32,3%	43%	63% (del(17p)TP53)	100%
Del 11 q	27%	32%	35%	18%	16%
Trisomy 12	13%		12%	5%	17%
Del 13 q	83%		47%	8%	74%
IGHV mutat-ional status Unmutated	68,3%	73%	78%	Not available	67%
Number of prior CLL the-rapies	Median: 1 (1-5) 1: 57,2% 2: 29,4% 3: 11,3% >3: 2,1%	Median: 3 (1-12) ≥3: 53%	Median: 4 (1-12) 1-2: 27% 3: 14% ≥4: 59%	Median 3 (0-9) 1-2: 35% 3-4: 40% ≥5: 24%	Median 2 (1-3) ≥3: 39%
Beta 2 micro>3.5 mg/l	66%	78%	37%		78%
Creatinine clearance	<50 mL/min: 3,1% ≥50 mL/min: 96,9%	<60 ml/min: 32%	Not available	Not available	Not available
Hemoglobin	Median g/dL 11,4 (5,5–16,7) <10 g/dL: 31,4%	Median g/dL 11 (7–16)	Median g/L 115 (62-176) <11g/dL: 42%	Mean g/L 113 (76-179)	Median g/L 110 (100-130)
Results					
Studies	**MURANO**	**RESONATE**	**PCYC-1102/1103**	**Winqvist et al 2018**	**RESONATE-17**
Endpoints	Venclyxto + rituximab arm, R/R CLL, n=194 Median follow up 23 months (36 months for PFS and OS data)	Ibrutinib arm R/R CLL/SLL(5%), n=195 Median follow up 44 months (range 0,33 to 53 months for ibr arm),	Single arm study,n Ibru-tinib R/R CLL/SLL, n=101 Median follow up 61,5 months (range >0,7 to 75,2 months)	Swedish RWD data, Ibrutinib, R/R CL/SLL (2%), n=95 Median follow up 30 months (range 1-38)	Single arm study, Ibru-tinib, R/R CL/SLL (5%) all 17p dele-tion, n=144 Median follow up 27,6 months
ORR	Inv, As-sessed: 93,3% (88,8-96,4), Del17p/TP53: 88,9%, IRC as-sessed: 92,3% (87,6-96,6)	91%	Inv, Asses-sed: 89% (81,3-94,4) (Del17p: 79%)	84% at 30 months follow up	83% (76-89)
CR	CR+CRi Inv, As-sessed: 26,8%	CR/CRi: 9%	CR: 10%	Not available	CR: 8% CRi: 2%

	(del17p/TP53: 26,4%), IRC assessed: 8,2%				
PFS	Median PFS not reached 71,4% (64,8-78,1) at 36 months follow up (del17p/TP53: 59,1%)	Median PFS not reached (del17p: 40,1 months), 59% at 3 years follow-up (del17p: 53%)	Median PFS: 51 months (del17p: 26 months) 44% at 5-year follow up	Median PFS not reached, 52% at 30 months follow up	Median PFS not reached, 63% (CI: 54-70) at 24 months follow up
OS	Median OS not reached, 87,9% (83,1−7) at 36 months follow-up (del17p/TP53: 81,4%)	Median OS not reached, 74% at 3 years follow-up	Median OS not reached (Del17p: 57 months), 60% at 5 years follow up	Median OS not reached, 63% at 30 months follow up	Median OS not reached, 75% (67-81) at 24 months follow up
MRD neg.	Inv, Assessed: Peripheral blood: 62,4% (55,2-69,2), Del17p/TP53: 56,9%, Bone marrow: 15,5% (10,7-21,3)	Not available	Not available	Not available	Not available
Drug treatment duration	Stopping rule at 24 months, Median treatment duration: 24,6 months (low risk patients), 24,2 months (high risk patients), 24,6 months (del17p)	Median treatment duration 41 months (R/R patients)	Median treatment duration: 39 months, Del(17p): 24 months (0,3-73 months)	Median treatment duration: 27 months (range 0,6-38)	Not available

TLV:s diskussion

<u>TLV bedömer att VenR är en mer effektiv behandling än BR för patientgrupp 1 (lågriskpatienter, andra linjens behandling)</u>

TLV:s bedömning är att endast ca 40 procent av patienterna i MURANO-studien skulle ha erhållit BR som behandlingsalternativ i andra linjen i klinisk praxis i Sverige. Dessa patienter motsvarar lågrisk-populationen som var en förstratifierad subgrupp i studien. Resterande 60 procent av patienterna var s.k. högrisk-patienter som enligt svenska behandlingsriktlinjer skulle ha varit aktuella för behandling med Imbruvica. Denna bild bekräftas av TLV:s kliniska expert. Med anledning av detta har TLV utvärderat den relativa effekten av VenR jämfört med BR baserat på data för lågrisk-populationen i MURANO-studien. Baserat på de fördelaktiga effektdata (för PFS, OS, ORR samt andel med CR/CRi) som uppvisades för VenR jämfört med

BR är TLV:s bedömning att VenR är en mer effektiv behandling än BR i andra linjen vid R/R KLL.

TLV bedömer att effekten av VenR är jämförbar med effekten av Imbruvica för patientgrupp 2 (högriskpatienter, andra linjens behandling)

Eftersom det saknas direkt jämförande studier för VenR och Imbruvica har företaget kommit in med kovariatjusterade indirekta analyser (MAIC-analyser) för denna jämförelse. TLV:s bedömning är att MAIC-analyserna inte ger stöd för en effektskillnad till fördel för någon av behandlingarna.[----------] (se figur 7). Utöver dessa osäkerheter bedömer TLV att de långtidsscenarion som är resultatet av företagets extrapoleringar av MAIC-analyserna inte är realistiska, se TLV:s diskussion sidan 27. Då MAIC-analyserna inte ger stöd för en effektskillnad till fördel för någon av behandlingarna bedömer TLV att det är rimligt att anta att effekten är jämförbar.

TLV har även utfört en naiv indirekt jämförelse av de två läkemedelsbehandlingarna. I tabell 8 framgår patientkaraktäristika samt resultaten från senast möjligaste uppföljning i MURANO-studien samt från relevanta studier med Imbruvica. Resultaten från MURANO (VenR) är generellt mer fördelaktiga jämfört med resultaten i studierna med Imbruvica. Jämförelsen för patientkaraktäristika visar dock samtidigt att patienterna i MURANO-studien överlag har en mer fördelaktig riskprofil när det kommer till prognostiska faktorer som tex antal tidigare behandlingar, ECOG och klinisk stadieindeling enligt Rai-klassifikation. Studierna är heterogena och det är osäkert att dra slutsatser om relativ effekt vid en naiv indirekt jämförelse. TLV:s bedömning är dock att jämförelsen styrker att det är rimligt att anta att effekten av VenR kan anses vara jämförbar med effekten av Imbruvica. Bedömningen stödjs av TLV:s expert som dock påpekar att effekten av VenR troligtvis är åtminstone jämförbar med Imbruvica.

TLV bedömer att effekten av Venclyxto med eller utan rituximab är jämförbar med effekten av Zydelig + rituximab för patientgrupp 3 (behandling i senare linjer, efter Imbruvica)

Indikationen under utvärdering av Venclyxto i kombination med rituximab innefattar utöver andra linjens behandling även senare linjers behandling, efter behandling med Imbruvica. Jämförelsealternativet till VenR för den här patientgruppen bedöms i enlighet med föregående ansökan dnr 2750/2017 vara Zydelig (idelalisib), i kombination med rituximab. I föregående ärende konstaterade TLV att uppskattningen av den relativa effekten för Venclyxto jämfört med Zydelig + rituximab innebär osäkerheter då det utöver en enarmad fas II-studie för Venclyxto[17] inte finns några andra relevanta kliniska studier som utvärderat effekten av en efterföljande behandling efter avbrott på en BCR-hämmare hos R/R KLL patienter.

Sett till en helhetsbedömning av de publicerade kliniska studier som fanns att tillgå för Venclyxto vid beslutstillfället, tillsammans med resultaten i en publicerad registerstudie[18] som utvärderat effekten av efterföljande behandlingar efter avbrott på Imbruvica, ansåg TLV att dessa

[17] Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 65–75.
[18] A. R. Mato, B. T. Hill, N. Lamanna, P. M. Barr, C. S. Ujjani, D. M. Brander, et al., "Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients," Ann Oncol, Jan 27 2017.

data pekade på att Venclyxto är en mer effektiv behandling jämfört med Zydelig i kombination med rituximab (avseende PFS samt andel djupa behandlingssvar). TLV gjorde dock bedömningen att det skulle innebära allt för stora osäkerheter att dra slutsatsen att Venclyxto är en mer effektiv behandling än jämförelsealternativet då underlaget som bedömningen vilar på till största del baseras på RWD[19] -data samt observationer utifrån en enarmad fas II-studie. TLV gjorde därför bedömningen att effekten är jämförbar mellan Venclyxto och Zydelig i kombination med Mabthera.

Till skillnad från i föregående ansökan då Venclyxto utvärderades som monoterapi är det idag sannolikt att en viss andel av patienterna i senare linjer kommer att behandlas med Venclyxto i kombination med rituximab (uppskattningsvis ca hälften av patienterna i denna grupp enligt TLV:s expert). TLV:s bedömning är att det inte går att uttala sig om huruvida tillägg med rituximab till behandlingen med Venclyxto innebär en effektfördel i senare linjer. Studien MURANO besvarar inte heller frågan om rituximab ger en effektfördel i andra linjen jämfört med endast Venclyxto. Att tillägg med rituximab inte självklart ger en effektfördel demonstrerades nyligen i en publicerad indirekt jämförelse mellan effekten av Imbruvica (RESONATE-studien) och effekten av Imbruvica i kombination med BR (HELIOS-studien)[20]. I studien konstaterades att tillägg med BR (bendamustin + rituximab) inte ger en effektfördel vid R/R KLL jämfört med Imbruvica som monoterapi.

TLV bedömer att det underlag företaget kommit in med för den aktuella ansökan inte tillför någon evidens för en effektfördel av Venclyxto, med eller utan rituximab, jämfört med Zydelig i kombination med rituximab. TLV bedömer därför att effekten mellan de båda behandlingarna är jämförbar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att VenR är en mer effektiv behandling än BR för patientgrupp 1 (lågrisk-patienter som enligt svensk klinisk praxis skulle varit aktuella för behandling med BR i andra linjen). Effekten av VenR bedöms som jämförbar med effekten av Imbruvica för patientgrupp 2 (högriskpatienter vilka enligt svensk klinisk praxis skulle varit aktuella för behandling med Imbruvica i andra linjen). I senare linjer, efter behandling med Imbruvica (patientgrupp 3) bedömer TLV att effekten av Venclyxto med eller utan tillägg av rituximab är jämförbar med effekten av Zydelig i kombination med rituximab.

[19] Real world data (RWD) avser data som härrör från andra källor än randomiserade kliniska studier. Som exempel kan nämnas data utifrån kvalitetsregister eller patientformulär. RWD data kan ge viktig information utifrån den kliniska verkligheten, om exempelvis effekten av ett läkemedel.

[20] Peter Hillmen, Graeme Fraser, Jeffrey Jones, Simon Rule, Susan O'Brien, Marie Sarah Dilhuydy et al. "Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials". Blood. vol. 126 no. 23 2944. Dec 3 2015.

3 Hälsoekonomi

Inom ramen för den här ansökan har företaget kommit in med en hälsoekonomisk modell för jämförelsen mellan VenR och BR som baseras på hela ITT-populationen i MURANO-studien. För jämförelsen mellan VenR och Imbruvica har företaget kommit in med hälsoekonomiska subgruppsanalyser som baseras på indirekta jämförelser (MAIC-analyser). Företaget har i detta ärende inte kommit in med något underlag för jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab i senare linjer.

TLV:s hälsoekonomiska utvärdering av den aktuella indikationen innefattar totalt tre separata analyser, dvs en analys för varje identifierad patientgrupp. För patientgrupp 1 tillämpar TLV en kostnadsnyttoanalys baserat på företagets hälsoekonomiska modell, fast utgår endast från patienter i MURANO-studien med non-17pdel/TP53-mutation, eftersom dessa motsvarar de patienter som skulle varit aktuella för behandling med BR i Sverige (lågriskpatienter). TLV tillämpar en kostnadsminimeringsanalys både för jämförelsen mellan VenR och Imbruvica (patientgrupp 2) samt för jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab (patientgrupp 3).

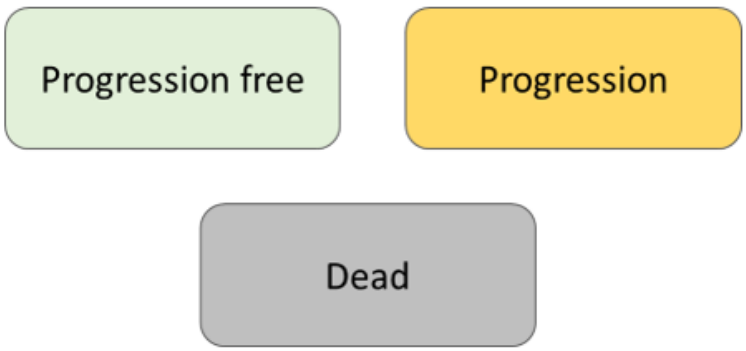
3.1 Företagets hälsoekonomiska underlag för VenR vid andra linjens behandling av R/R KLL

För att utvärdera kostnadseffektiviteten vid behandling av VenR hos R/R KLL-patienter som erhållit minst en tidigare behandling, har företaget kommit in med en hälsoekonomisk modell. I företagets hälsoekonomiska analys jämförs kostnader och effekter mellan VenR och BRför hela den indikerade patientpopulationen. Företaget redovisar även subgruppsanalyser där VenR jämförs med BR och/eller Imbruvica hos patientgrupper baserat på del17p/TP53-mutationsstatus.

För kostnadseffektivitetsanalysen används en partition-survival-modell[21] som består av tre hälsotillstånd: före progression, efter progression och död. Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. Övergångssannolikheterna bygger på effektmåtten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

Data och patientkaraktäristika i modellen är hämtade från den kliniska studien MURANO. För den totala studiepopulationen är genomsnittsåldern vid inträde 64 år. Andel män är 74 procent och patienterna har en genomsnittlig kroppsyta på 1,92 m^2. Modellens tidshorisont är 30 år, en cykel är 28 dagar lång och modellen är halvcykelkorrigerad. Kostnader och hälsovinster diskonteras med tre procent årligen.

Figur 11. Företagets modell



[21] Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

TLV:s bedömning: Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Venclyxto medför. Tidshorisonten avser spegla ett livtidsperspektiv för patientgruppen. TLV anser att det finns en osäkerhet gällande tidshorisontens längd om 30 år. Även om patienter med kronisk lymfatisk leukemi kan leva ett förhållandevis långt liv är medelåldern för patientgruppen vid behandlingsstart cirka 64 år i modellen. TLV gör bedömningen att 20 år är ett mer rimligt antagande. TLV presenterar känslighetsanalyser både gällande tidshorisont och överlevnad i tabell 19 på sidan 36.

3.1.1 Effektmått

Modellens primära kliniska effektmått är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Effektdata hämtas från den kliniska studien MURANO. Övergångar mellan stadier modelleras inte explicit, istället beräknas proportionerna av patienter inom varje hälsotillstånd baserat på överlevnadskurvorna (OS och PFS). Vid varje tidpunkt avläser modellen hur stor andel patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd. Andelen patienter som befinner sig i progredierat sjukdomstillstånd motsvarar således andelen som inte längre är progressionsfria men som fortfarande är vid liv.

Klinisk effekt

Den statistiska passformen, det vill säga hur väl de skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, har utvärderats med AIC[22] och BIC[23]-värden. Utöver den statistiska passformen har även visuell inspektion av kurvornas utseende tillämpats för att identifiera bäst lämpad funktionsform.

I företagets grundscenario extrapoleras överlevnadskurvorna med en Weibullfunktion samt med antagandet om proportionella hasarder mellan VenR och BR samt mellan PFS och OS. Som skäl till detta uppger företaget att de vid antagande om proportionalitet mellan behandlingsarmarna och utfallsmåtten kan dra nytta av det lite mer mogna data som finns för BR och det progressionsfria utfallsmåttet vid estimering av överlevnadskurvor för VenR. Företaget uppger även att detta tillvägagångssätt var det enda som gav realistiska överlevnadsestimat. När extrapoleringarna utfördes utan antaganden om proportionalitet resulterade det i en långtidsöverlevnad som av företaget bedömdes som orealistiskt hög.

I modellen antas patienter som behandlas med VenR ha en lägre risk att avlida än patienter som behandlas med BR. Denna effekt antas kvarstå under hela den angivna tidshorisonten. Företaget motiverar detta med att behandling med VenR ger den genomsnittliga patienten större sannolikhet att vara progressionsfri vid varje givet tillfälle.

De extrapolerade kurvorna presenteras nedan tillsammans med bakomliggande Kaplan-Meier data från MURANO.

[22] AIC: Akaike's information criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning till studiedata.
[23] BIC: Bayesian information criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning till studiedata.

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

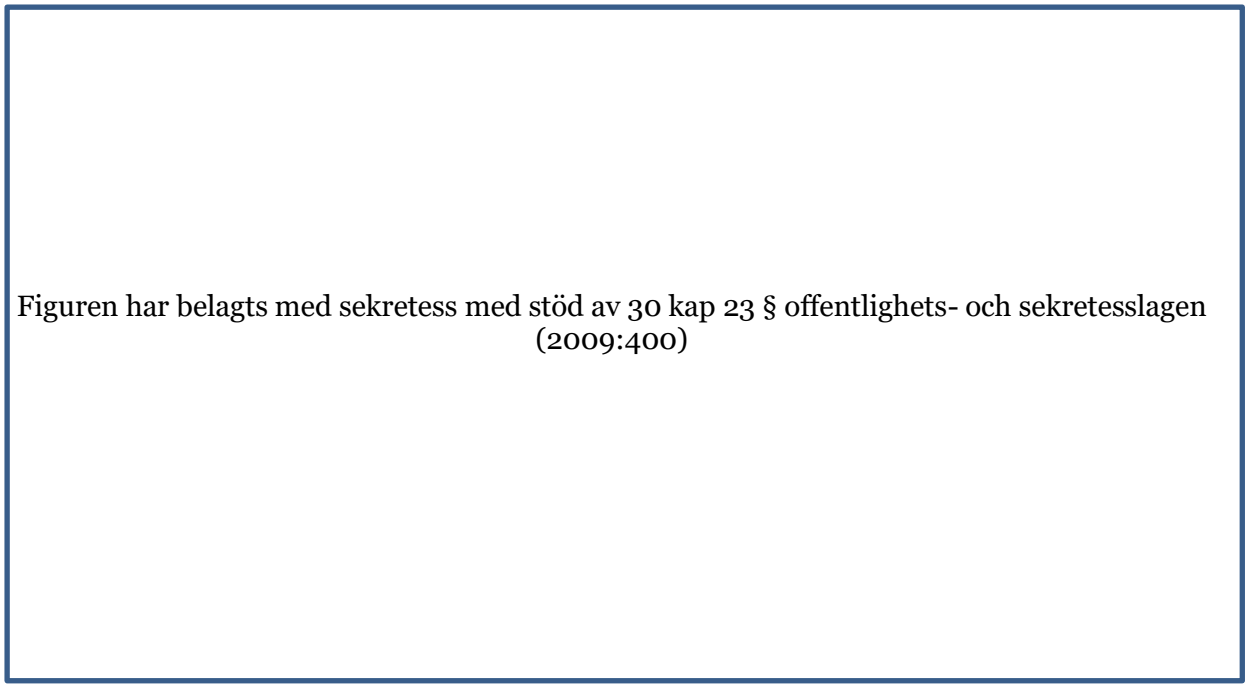
Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

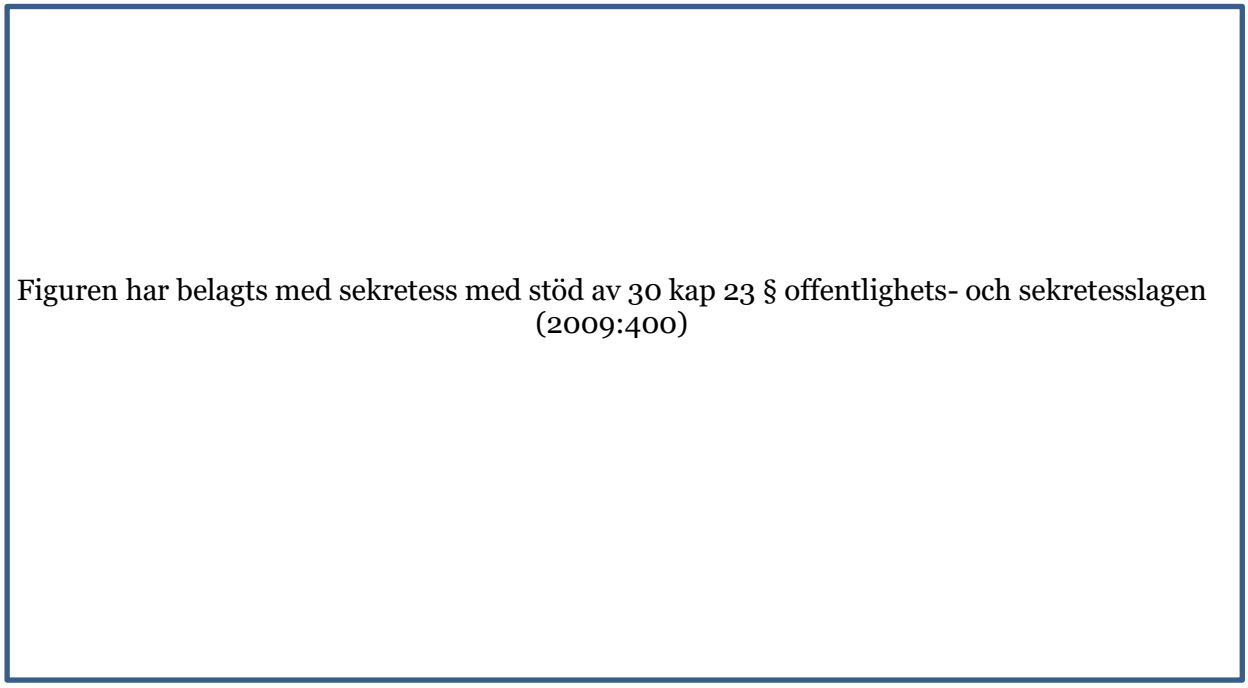
Extrapolering av effektdata vid subgruppsanalyserna
I enlighet med företagets grundscenario extrapoleras även överlevnadskurvorna i subgruppsanalyserna[24] med en Weibullfördelning och antagandet om proportionella hasarder.

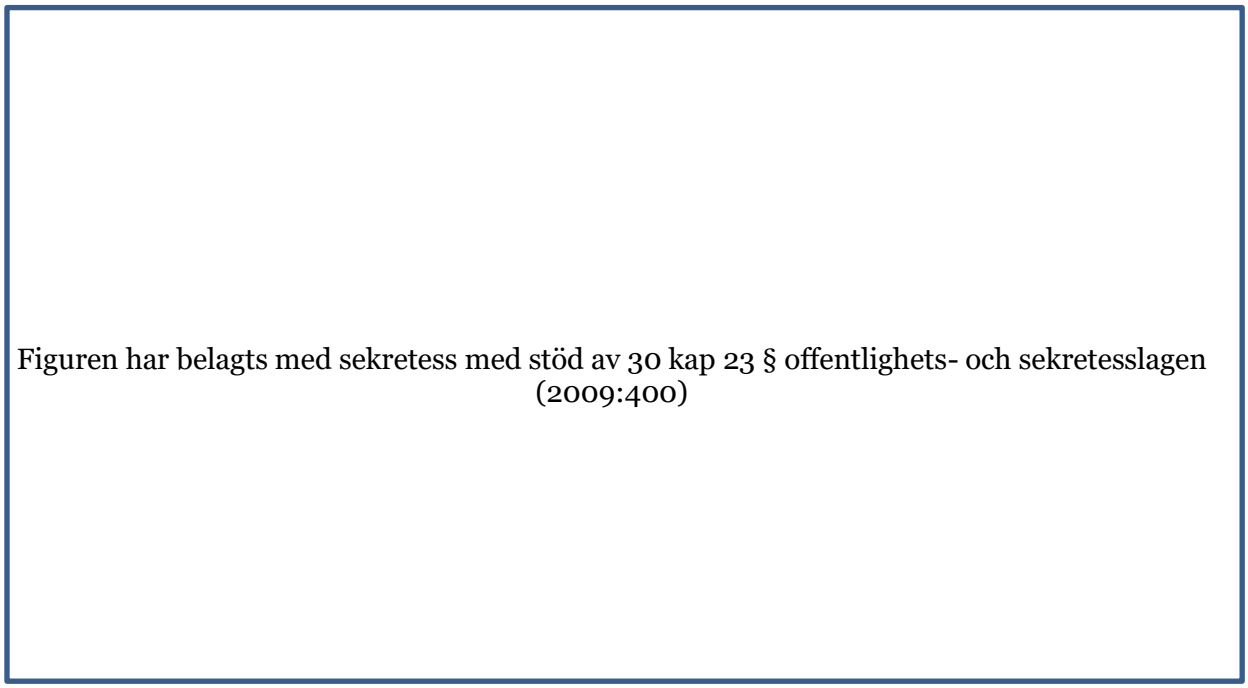
För jämföreslen mot BR för non-17pdel/TP53-mutation-patienter appliceras extrapoleringarna på Kaplan-Meier-kurvorna för non-17pdel/TP53-mutationsubgruppen i MURANO-studien.

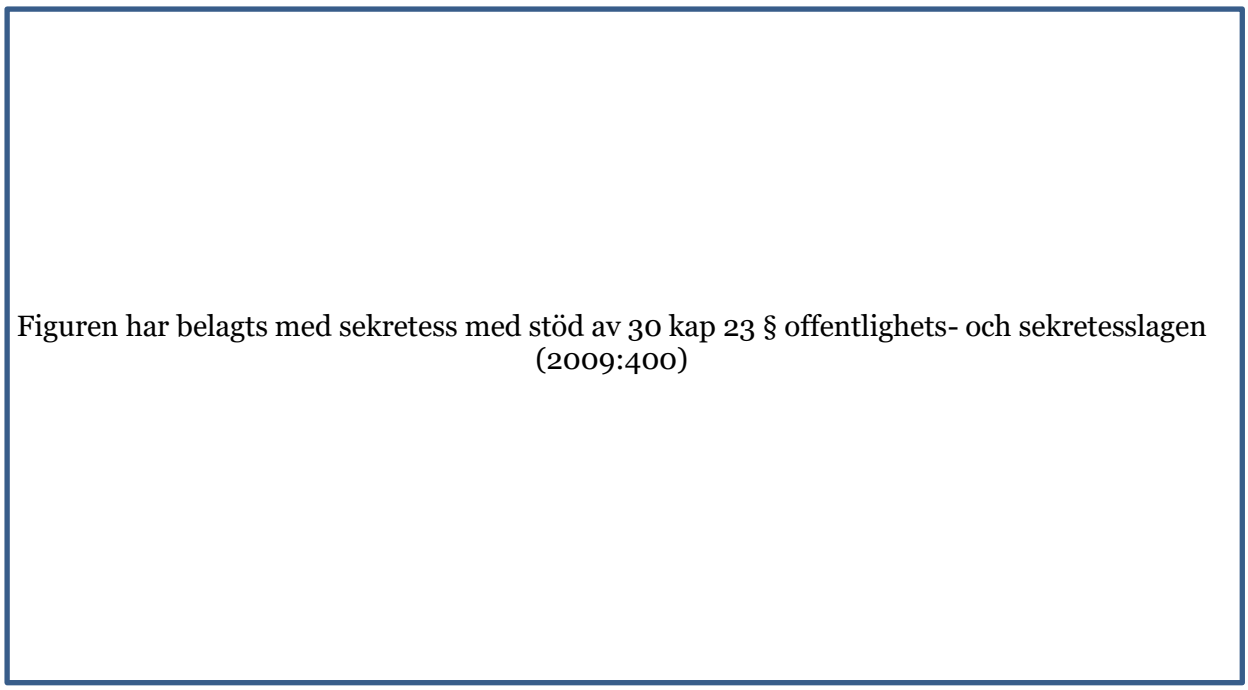
[24] VenR vs Imbruvica för del- och non-del7p/TP53 patienter samt VenR vs BR för non-del17p/TP53 patienter

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan VenR och Imbruvica genomför företaget indirekta jämförelser i form av MAIC-analyser med data från MURANO-studien (VenR vs BR) samt RESONATE-studien (ibrutinib vs ofatumumab) och HELIOS-studien (ibrutinib + BR vs placebo + BR), se avsnitt 2.4.2 ”Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser”, sidan 13. Företaget baserar extrapoleringarna av PFS och OS i modellen på VenR-armen i den ojusterade ITT-populationen i MURANO-studien. PFS- och OS-kurvorna för ibrutinib genereras sedan genom att hasardkvoterna som resulterade från den justerade/matchade MAIC-analysen appliceras på VenR-kurvorna. Företaget motiverar val av sannolikhetsfördelning för ibrutinib-armen med att Weibullfördelning har bedömts ge den bästa anpassningen till MURANO-data. Även om subgruppsanalysen avser patienter med 17pdel/TP53-mutation (högriskpatienter) använder företaget hasardkvoterna för PFS och OS som ges av MAIC-analysen som i sin tur baseras på ITT-populationen. Företaget motiverar detta med att att hasardkvoterna som ges i patientgrupperna med olika 17pdel/TP53-mutationsstatus är mycket lika de som ges i ITT-populationen i MURANO-studien.









I tabell 9 nedan återfinns de hasardkvoter som används i företagets redovisade resultat.

Tabell 9. Hasardkvoter som används i företagets modell

	PFS				OS			
Behandling	**Hasard kvot vs kompa-rator**	**95% låg**	**95% hög**	**Källa**	**Hasard ratio vs kompa-rator**	**95% låg**	**95% hög**	**Källa**
BR	[---]	[---]	[---]	MURANO	[---]	[---]	[---]	MURANO
Ibrutinib	[---]	[---]	[---]	MAIC	[---]	[---]	[---]	MAIC

TLV:s diskussion

Företaget har i sin hälsoekonomiska modell utgått från hela ITT-populationen i MURANO-studien för att modellera effekten mellan VenR och BR. TLV:s bedömning är att detta tillvägagångsätt inte är korrekt eftersom en stor andel av patienterna (ca 60 procent) motsvarade högriskpatienter, vilka enligt svensk klinisk praxis skulle ha erhållit behandling med Imbruvica som är en mer effektiv behandling än BR. TLV anser att det är mer lämpligt att endast analysera den subgrupp i MURANO-studien som enligt svenska behandlingsriktlinjer skulle varit aktuella för behandling med BR. I TLV:s analyser har TLV därför använt företagets modell men endast utgått från subgruppen ”non-17pdel/TP53-mutation” i modellen eftersom denna subgrupp bedöms kunna användas som proxy för lågriskpatienter (dvs för patientgrupp 1).

TLV instämmer med företaget att en Weibullfunktion både visuellt och statistisk förefaller ha en rimlig passform till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten för total- och progressionsfri överlevnad avseende jämförelsen mellan VenR och BR. Det råder dock tveksamhet kring företagets antagande om proportionella hasarder mellan behandlingsarmarna och mellan PFS och OS. Detta eftersom det finns en stor skillnad mellan behandlingsarmarna avseende tid till progression, samt även en skillnad i hur PFS och OS utvecklas över tid i Kaplan-Meier-estimaten. TLV bedömer att företagets antagande kan accepteras eftersom det enligt företagets experter genererade mer realistiska och även mer konservativa överlevnadsestimat jämfört med annan modelleringsteknik.

TLV anser att det inte finns några belägg för att effektfördelen av VenR jämfört med BR kan antas kvarstå över hela tidshorisonten, då det endast finns Kaplan Meier-data för cirka 36 månader utifrån MURANO-studien. Efter avslutad behandling med Venclyxto (24 månader) börjar effekten avseende PFS succesivt att avta (se figur 4 sidan 9). Hur kurvorna i de båda behandlingsarmarna kommer att se ut bortom 36 månader är inte möjligt att veta då det saknas längre uppföljning. TLV:s kliniska expert uppskattar att det är rimligt att effektfördelen avseende PFS kan komma att kvarstå i cirka 2–3 år efter avslutad behandling med Venclyxto (4–5 år från studiens start), medan effektfördelen avseende OS kan tänkas kvarstå i 4–5 år efter avslutad behandling (6–7 år från studiens start). Uppskattningen baseras på erfarenhet från hur länge effekten brukar kvarstå efter andra effektiva behandlingar (FCR i första linjen), samt på det förväntade förhållandet mellan fördröjd progression och påverkan på överlevnad vid KLL. TLV:s bedömning är att det i avsaknad av data vore alltför osäkert att anta en långvarig effektfördel efter avslutad behandling. TLV bedömer dock, baserat på Kaplan-Meier-kurvans utformning samt den kliniska kunskap som TLV:s expert bidragit med, att det är rimligt att anta att effektfördelen avseende PFS kan komma att kvarstå i 4 år från studiens start (HR=1 för PFS efter 4 år) och att effektfördelen avseende OS kan komma att kvarstå i 5 år från studien start (HR=1 för OS efter 5 år).

Gällande företagets subgruppsanalys för jämförelsen mellan VenR och Imbruvica för patienter med 17pdel/TP53-mutation har TLV gjort bedömningen att resultaten utifrån företagets MAIC-analyser är behäftade med allt för stora osäkerheter, till följd av ej statistiskt signifikanta samt motsägelsefulla resultat, för att kunna användas som underlag i de hälsoekonomiska beräkningarna (se TLV:s diskussion sidan 20). Avseende extrapoleringen av data för subgruppsanalysen anser TLV att företaget inte har visat att Weibull är ett passande val av sannolikhetsfördelning för extrapolering av varken VenR-armen eller Imbruvica-armen. Valet av Weibullfördelning baseras på den ojusterade VenR-armen i MURANO, men det är inte visat att de extrapolerade kurvorna passar visuellt gentemot de justerade studiearmarna i MURANO-studien (baserat på MAIC-analysen) samt gentemot Imbruvica-armarna i HELIOS och RESONATE-studierna. TLV anser även att inte finns något belägg för att det finns en effektfördel för VenR jämfört med Imbruvica som kvarstår över hela tidshorisonten (30 år i företagets analys). Därtill bedömer TLV att företagets extrapoleringar baserade på MAIC-analyserna ger osannolika scenarion:

- Enligt de extrapolerade kurvorna för jämförelsen MURANO-studien vs HELIOS-studien (se figur 14 och 15) ger Imbruvica en effektfördel avseende PFS jämfört med VenR, men motsatt förhållande råder avseende OS (VenR har en bättre effekt än Imbruvica). Detta motsvarar, enligt TLV, inte ett medicinskt logiskt scenario då ett sämre utfall avseende PFS för VenR jämfört med Imbruvica rimligtvis inte borde leda till en överlevnadsfördel för VenR.

- Enligt de extrapolerade kurvorna för jämförelsen av MURANO-studien vs RESONATE-studien (se figur 16 och 17) ger Imbruvica en tydlig effektfördel avseende PFS jämfört med BR, men ger samtidigt ingen effektfördel avseende OS jämfört med BR. Detta är, enligt TLV, inte ett rimligt utfall då det i HELIOS-studien är visat att tillägg med Imbruvica till BR ger en statistiskt signifikant längre OS jämfört med endast BR (HR 0,652 [0,454–0,935]; P = 0,019).[25]

Då TLV gör bedömningen att det är rimligt att anta att effekten är jämförbar mellan VenR och Imbruvica (se TLV:s diskussion sidan 20) tillämpar TLV en kostnadsminimeringsanalys.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att det inte är relevant att utgå från hela ITT-populationen i MURANO-studien för jämförelsen mellan VenR och BR. Detta beror på att patienterna i den förstratifierade subgrupp som i studien definieras som ”högrisk” inte skulle ha behandlats med BR i svensk klinisk praxis, utan dessa patienter skulle ha behandlats med Imbruvica, som är en mer effektiv behandling. För jämförelsen mellan VenR och BR bedömer TLV istället att det är relevant att utgå från den förstratifierade subgrupp i MURANO-studien som definierades som ”lågrisk”, då dessa patienter motsvarar de patienter som i Sverige skulle varit aktuella för behandling med BR. TLV bedömer att subgruppen non17pdel/TP53-mutation kan användas som proxy för subgruppen lågriskpatienter i företagets modell då hasardkvoterna för PFS och OS mellan dessa förstratifierade grupper i MURANO-studien är mycket lika.

TLV instämmer med företaget att en Weibullfunktion både visuellt och statistisk förefaller ha en rimlig passform till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten i företagets huvudanalys. Antagandet om proportionella hasarder mellan behandlingsarmarna och mellan PFS och OS accepteras.

I företagets modell antas VenR generera en effektfördel som fortgår under hela modellens tidshorisont. Som det ser ut idag finns inte tillräckligt med evidens som stärker antagandet, varför TLV justerar för detta i sina analyser. TLV bedömer att det är rimligt att anta att VenR har en effektfördel under 4 år från studiens start för PFS (HR=1 för PFS efter 4 år) samt under 5 år från studiens start gällande OS (HR=1 för OS efter 5 år).

TLV har gjort bedömningen att företagets MAIC-analyser inte ger belägg för en effektfördel för någon utav behandlingarna VenR vs Imbruvica. TLV bedömer istället effekten som jämförbar mellan VenR och Imbruvica och tillämpar därför en kostnadsminimeringsanalys.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av kronisk lymfatisk leukemi, och olika hälsostadier är förknippade med olika nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden som de befinner sig i ett modellstadium.

[25] Arnon P. Kater, John F. Seymour, Peter Hillmen, Barbara Eichhorst, Anton W. Langerak, Carolyn Owen. “Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study”. JCO. Dec 3 2018.

Företaget uppger att de nyttovikter som erhölls från MURANO var för höga och osannolika i jämförelse med den allmänna befolkningen och använder därför inte dessa sitt grundscenario. De nyttovikter som används i företagets modell är istället härledda från tidigare rapporter av NICE (se tabell 10).

Tabell 10. Nyttovikter i de olika hälsostadierna

Hälsostadium	Nyttovikt	Referens
Progressionsfri sjukdom	0,748	EQ5D-analys 116 (NICE TA359)
Progredierad sjukdom	0,600	Dretzke et al; 2010 (NICE TA 359)

I modellen antas patienter även uppleva en nyttoviktsförlust till följd av uppkomna biverkningar som exempelvis anemi och neutropeni.

Tabell 11. Nyttoviktsförlust till följd av biverkningar

Oönskade händelser	Nyttoförlust	Referens	Duration (månader)	Referens	QALY minskning
Anemi	0,090	NICE TA344-Beusterien et al; 2010	0,763	NICE TA359 - Assumed equal to thrombocytopenia	0,006
Febril eutropeni	0,195	Tolley et al; 2013 (infection disutility)	0,763	NICE TA359 -Assumed equal to thrombocytopenia	0,012
Infusionsrelaterade reaktioner	0,200	NICE TA344	0,115	NICE TA344	0,002
Neutropeni	0,163	Tolley et al; 2013	0,496	NICE TA306	0,007
Pneumoni	0,195	Assumed equal to infection disutility from Tolley et al; 2013	0,598	NICE TA359 – Study 116	0,010
Trombocytopeni	0,108	NICE TA359 – Tolley et al; 2013	0,763	NICE TA306	0,007

TLV:s bedömning: Företaget uppger att nyttovikterna från MURANO-studien var för höga och osannolika för att användas i den hälsoekonomiska modellen. Istället används nyttovikter från publicerad litteratur. Rent generellt ser TLV det som en svaghet när nyttovikter inte baseras på den relevanta patientpopulationen. Den nyttovikt som anges för det progressionsfria hälsostadiet förefaller emellertid rimlig i förhållande till den generella populationen i Sverige, som i en publicerad studie uppvisar nyttovikten 0,8 i åldern 60–69 år[26]. Detta innebär att patienterna i den kliniska studien som lider av KLL och behandlas i andra behandlingslinjen känner sig sjukare än den generella befolkningen i Sverige.

Resultaten är förhållandevis okänsliga för förändringar av de nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen.

3.1.1 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande som finns inkluderade i modellen är främst hämtade från Apoteket, TLV:s prisdatabas och regionala prislistor. För rituximab finns biosimilarer tillgängliga. Företaget använder priset för Ritemvia, eftersom det är det alternativ som enligt företaget har lägst pris.

Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Venclyxto är under den första månaden då doseskaleringsfasen pågår ungefär 12 000 kronor (detta räknas som cykel 0 i företsagets modell). När behandling med rituximab sedan läggs till, är den totala läkemedelskostnaden för Venclyxto (full dos) i kombination med rituximab ungefär 38 000 kronor i modellens första cykel respektive 70 000

[26] Burström K et al. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D Qual of life res 2001;10:621-35

kronor för resterande cykler. Rituximab ges endast under 6 cykler. Vid efterföljande underhållsdos med Venclyxto som monoterapi är den ungefärliga läkemedelskostnaden för Venclyxto 53 000 kronor per cykel. Kostnaden för jämförelsealternativen BR samt Imbruvica framgår av tabell 12.

Tabell 12. Läkemedelskostnader

Cykel[1]	Venclyxto + Rituximab	Bendamustin + rituximab	Imbruvica
1	37 337	19 882	49 340
2	68 947	23 748	49 340
3	68 947	23 748	49 340
4	68 947	23 748	49 340
5	68 947	23 748	49 340
6	68 947	23 748	49 340
7+	53 482	0	49 340

1. En cykel är 28 dagar

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd som finns i modellen är sammankopplat med en kostnad baserat på de kostnader som grundsjukdomen medför. Utöver kostnader för läkemedlet inkluderas även kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram genom svenska regionala prislistor och genom en tidigare hälsoekonomisk utvärdering som TLV genomfört på Imbruvica vid kronisk lymfatisk leukemi (dnr 4676/2014). Kostnaderna har justerats till dagens prisnivå.

Tabell 13. Rutinkostnader för behandling med Venclyxto som monoterapi vid KLL

Hälsostadium	Kostnad	Källa
Progressionsfri sjukdom	2 359,32 kr	TLV:s ärende 4676/2014
Progredierad sjukdom	9 576,20 kr	

Kostnader förknippade med vård i livets slutskede appliceras som en enhetskostnad till alla patienter som övergår till hälsotillståndet ”död”. Kostnaden uppgår till cirka 64 000 kronor och har hämtats från TLV:s tidigare utredning för Zydelig (dnr 3625/2014) och har sedan av företaget konverterats till 2018 års prisnivå.

Inga administreringskostnader antas vid oral behandling (Venclyxto och Imbruvica) medan intravenösa behandlingar (bendamustin och rituximab) associeras med en administrationskostnad om ungefär 4 500 kronor. I de fall infusioner av bendamustin och rituximab genomförs på samma dag har två separata infusioner antagits och vidare två infusionskostnader.

Patienter som behandlas med Venclyxto har en initialt ökad risk för att drabbas av tumörlyssyndrom (TLS), vilket kräver monitorering och övervakning under doseskaleringsperioden. Detta medför extra kostnader för patienter som behandlas med Venclyxto. Kostnaden för TLS-profylax modelleras i grundscenariot och uppgår till ungefär 32 000 kronor. Denna kostnad har hämtats från TLV:s hälsoekonomiska utvärdering av Venclyxto som monoterapi (dnr 2750/2017) och har sedan av företaget konverterats till 2018 års prisnivå. Kostnaden för TLS-profylax motsvarar ett viktat medelvärde av kostnader för lågrisk-patienter (19%) och högrisk-patienter (81%).

Kostnader och resursutnyttjande för biverkningar beaktas också. De biverkningar som är inkluderade i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller högre och som uppstod hos minst 5 procent av studiepopulationen. Biverkningar inkluderas i modellens första behandlingscykel.

På TLV:s begäran har företaget kommit in med en uppdaterad analys där hänsyn tas till uppskattade kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling. Baserat på data från MURANO-studien antar företaget att en viss andel av de patienter som progredierat får efterföljande läkemedelsbehandling i respektive studiearm sett till hela tidshorisonten. Företaget uppskattar andelen i VenR-armen till [------] samt andelen i BR-armen till [------]. Företaget redovisar även resultat där andelen patienter som får efterföljande behandling är lika för de båda behandlingsarmarna. Detta ses av företaget som ett mer konservativt estimat. Kostnaden för efterföljande behandling likställs med den för behandling med Imbruvica med motiveringen att det var den vanligaste efterföljande behandlingen i MURANO-studien (61 procent av den efterföljande läkemedelsbehandlingen i VenR-armen respektive 62 procent i BR-armen). Företaget antar en genomsnittlig behandlingslängd om 4,3 år för Imbruvica.

Indirekta kostnader

I företagets grundscenario har inga indirekta kostnader i form av produktionsbortfall inkluderats. Detta motiveras med att genomsnittsåldern för inträde i modellen är 64 år

TLV:s diskussion

Företagets antaganden gällande vårdkostnader och resursutnyttjande anses vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde. Vårdkostnader och resursutnyttjande som administreringskostnader och efterföljande behandling är till viss del drivande i modellen även om läkemedelskostnaderna är viktigare.

För rituximab finns biosimilarer tillgängliga och företaget har i sin modell räknat med kostnaden för Ritemvia som motiveras vara den lägsta av tillgängliga avtalade priser. TLV anser att kostnaden för rituximab är rimlig om än något överskattad. I TLV:s analyser har kostnaden för rituximab beräknats som ett medelvärde av samtliga tillgängliga avtalspriser i Sverige. Utfallet visar en något lägre kostnad för rituximab än den av företaget redovisade kostnaden. Detta har dock en marginell inverkan på resultatet.

TLV har valt att inkludera skattningar av kostnader för efterföljande läkemedelsbehandlingar i TLV:s grundscenario då TLV bedömer att tillämpandet mer speglar verkligheten jämfört med att inte räkna med efterföljande läkemedelsbehandling. Under MURANO-studiens uppföljningstid var det en större andel patienter i BR-armen [----------] jämfört med i VenR-armen [----------] som behandlades efterföljande med dyra läkemedel (främst Imbruvica, Venclyxto och Zydelig). Att det förhåller sig så beror på att fler patienter hade hunnit progrediera i BR-armen under studiens uppföljningstid. Hur stor andel som totalt sett kan förväntas få efterföljande dyr läkemedelsbehandling i de båda studiearmarna sett till hela tidshorisonten (20 år) är desto svårare att uppskatta. Englands hälsovårdsmyndighet National Institute for Health and Care Exellance (NICE) har uppskattat att totalt ca 30–50 procent av patienterna i VenR-armen kan förväntas få efterföljande läkemedelsbehandling sett till hela tidshorisoneten 20 år. Ingen motsvarande siffra ges för BR-armen. TLV:s kliniska expert uppskattar att en avsevärt större andel av patienterna i BR-armen jämfört med VenR-armen kommer att behandlas efterföljande med dyra läkemedel sett till hela tidshorisonten. TLV bedömer att företagets antaganden om efterföljande läkemedelsbehandling är rimliga. I TLV:s grundscenario görs dock andra uppskattningar kring andelen patienter som förväntas få efterföljande behandling i respektive arm som TLV anser bättre speglar verkligheten.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer företagets antaganden om vårdkostnader och resursutnyttjande som rimliga även om TLV i sina beräkningar antar ett lägre pris för rituximab än vad företaget gör.

På TLV:s begäran har företaget kommit in med uppskattningar och en uppdaterad analys gällande kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling. TLV bedömer att företagets antaganden om efterföljande behandling är rimliga men i TLV:s grundscenario görs vissa justeringar som TLV anser bättre speglar verkligheten.

4 Resultat

För grupp 1 (lågriskpatienter i andra linjen) där VenR jämförs mot BR är TLV:s bedömning att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, till befintligt AUP för Venclyxto, ligger inom intervallet [----------] kronor . Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen om [---] procent för Venclyxto är TLV:s bedömning att kostnaden per QALY ligger inom intervallet 40 000–550 000 kronor. TLV:s analys för grupp 1 redovisas i avsnitt 4.2.1.

För grupp 2 (högriskpatienter i andra linjen) där VenR jämförs mot Imbruvica tillämpar TLV en kostnadsminimeringsanalys. TLV:s bedömning är att kostnaden för användning av VenR till befintligt AUP för Venclyxto är 6 procent högre än kostnaden för användning av Imbruvica. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen om [---] procent för Venclyxto innebär det att kostnaden för användning av VenR är [---] procent lägre än kostnaden för användning av Imbruvica. TLV:s analys för grupp 2 redovisas i avsnitt 4.2.2.

För grupp 3 (behandling i senare linjer, efter Imbruvica) där VenR jämförs mot Zydelig i kombination med rituximab bedömer TLV i enlighet med tidigare beslut att effekten är jämförbar mellan Venclyxto, med eller utan rituximab, jämfört med Zydelig i kombination med rituximab. En förändring är dock att det idag finns avtalade priser för biosimilarer av rituximab. Med nytt genomsnittligt pris för rituximab behöver kostnaden för användning av Venclyxto sänkas med [---] procent för att kostnaden inte ska vara högre än kostnaden för Zydelig i kombination med rituximab. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen om [---] procent för Venclyxto är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av Venclyxto, som monoterapi eller i kombination med rituximab, är på samma nivå som kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab. TLV:s analys för grupp 3 redovisas i avsnitt 4.2.3.

Företagets analyser redovisas i avsnitt 4.1.

4.1 Företagets analyser

Företagets analyser redovisas i två separata avsnitt. I avsnitt 4.1.2 återfinns resultaten från företagets grundscenario där VenR jämförs mot BR för hela ITT-populationen i MURANO-studien (som innehåller både högrisk och lågriskpatienter).

I avsnitt 4.1.3 redovisas resultaten från företagets subgruppsanalyser där VenR jämförs mot BR för non-17pdel/TP-mutation-patienter (motsvarande patientgrupp 1, lågriskpatienter) samt där VenR jämförs mot Imbruvica för 17pdel/TP53-mutaion-patienter (motsvarande patientgrupp 2, högriskpatienter).

4.1.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

- Patienter som behandlas med VenR antas över hela livscykeln ha en lägre risk att progrediera och dö än patienter som behandlas med BR och Imbruvica.
- Tidshorisonten är 30 år.
- Progressionsfri- och total överlevnad extrapoleras med en Weibullfunktion och med antagandet om proportionella hasarder mellan VenR och BR samt mellan PFS och OS
- Kostnaden för Venclyxto är uttryckt som AUP utan sidoöverenskommelse.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppskattas antalet vunna levnadsår uppgå till 5,46 och vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår till 2,76. Kostnaden per vunnet QALY beräknas i grundscenariot till ungefär [--------] kronor.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario för hela ITT-populationen

	Venclyxto + rituximab	Bendamustin + rituximab	Differens
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Totala kostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Progressionsfria levnadsår (ej diskonterade)	6,08	1,81	4,27
Levnadsår (ej diskonterade)	12,87	7,40	5,46
QALYs	6,81	4,05	2,76
Kostnad per vunnet levnadsår för VENR			[----------]
Kostnad per vunnet QALY för VENR			[----------]

4.1.3 Företagets subgruppsanalyser

För patienter med del17p/TP53-mutation leder, enligt företagets resultat, användning av VenR till mer hälsa och lägre kostnad i jämförelse med Imbruvica (se tabell 15). Vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår beräknas uppgå till 2,17 medan [----------] kronor sparas.

För patienter med non-del17p/TP53-mutation (jämförelsen mellan VenR och BR), vinner patienter i genomsnitt 2,8 kvalitetsjusterade levnadsår till en kostnad motsvarande [----------] kronor. Detta motsvarar en kostnad per vunnet QALY om ungefär [----------] kronor.

Tabell 15. Resultat i företagets subgruppsanalys av VenR vs Imbruvica för del17p/TP53-patienter

	Venclyxto + rituximab	Imbruvica	Differens
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Totala kostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Progressionsfria levnadsår (ej diskonterade)	5,03	4,26	0,76
Levnadsår (ej diskonterade)	11,66	6,67	4,99
QALYs	6,21	4,04	2,17
Kostnad per vunnet levnadsår för VENR			[----------]
Kostnad per vunnet QALY för VENR			[----------]

Tabell 16. Resultat i företagets subgruppsanalys av VENR vs BR för non-del17p/TP53-patienter

	Venclyxto + rituximab	Bendamustine + rituximab	Differens
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Totala kostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Progressionsfria levnadsår (ej diskonterade)	6,52	1,94	4,58
Levnadsår (ej diskonterade)	13,31	7,74	5,58
QALYs	7,03	4,21	2,82

Kostnad per vunnet levnadsår för VENR			[----------]
Kostnad per vunnet QALY för VENR			[----------]

4.1.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget genomför ett antal känslighetsanalyser som ställs i jämförelse mot det grundscenario som presenterats. De flesta scenarion har endast en mindre inverkan på kostnaden per QALY och att alla scenarion utom ett genererar en ICER omkring eller lägre än 500 000 kronor/QALY.

Tabell 17. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		**+/- Kostnader**	**+/- QALYs**	**Kostnad/QALY**
Företagets grundscenario		**[----------]**	**2,76**	**[----------]**
Diskonteringsränta	5%	[----------]	2,24	[----------]
	0%	[----------]	3,91	[----------]
Tidshorisont	10 år	[----------]	1,36	[----------]
	20 år	[----------]	2,43	[----------]
Nyttovikter	Dretzke et al. (PFS:0,800 PPS:0,600)	[----------]	2,95	[----------]
	Beusterien et al. (PFS:0,819 PPS:0,680)	[----------]	3,02	[----------]
	MURANO (PFS:0,826)	[----------]	3,04	[----------]

4.2 TLV:s analyser

Resultaten från TLV:s analyser presenteras i tre separata avsnitt. I avsnitt 4.2.1 återfinns resultaten av TLV:s kostnadsnyttoanalys mellan VenR och BR för non-17pdel/TP53-mutation-patienter (proxy för lågriskpatienter, dvs patientgrupp 1). I avsnitt 4.2.2 redovisas resultaten från TLV:s kostnadsminimeringsanalys mellan VenR och Imbruvica avseende högrisk-patienter (patientgrupp 2). I avsnitt 4.2.3 redovisas resultaten från TLV:s kostnadsminimeringsanalys mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab för behandling i senare linjer (patientgrupp 3).

4.2.1 Patientgrupp 1: kostnadsnyttoanalys – VenR jämfört med BR

Viktiga antaganden i TLV:s analys

- TLV:s kostnadsnyttoanalys baseras på patienter utan del17p/TP53 mutation (proxy för lågrisk)
- En tidshorisont på 20 år antas.
- Under de första fyra åren antas gruppen som behandlas med VenR ha en lägre risk att progrediera jämfört med gruppen som behandlas med BR. Efter fyra på antas risken att progrediera vara densamma (HR=1) i båda behandlingsarmarna.
- Patienter som behandlas med VenR antas ha en överlevnadsfördel de första fem åren. Efter fem år antas risken att dö vara densamma (HR=1) i båda behandlingsarmarna.
- 20–40 procent av patienterna i VenR-armen respektive 50 procent av patienterna i BR-armen antas få efterföljande behandling med Imbruvica under maximalt 4,3 år.
- Progressionsfri och total överlevnad extrapoleras med en Weibullfunktion.

Resultat i TLV:s analys

TLV uppskattar att kostnaden per QALY till befintligt AUP ligger inom intervallet [---------] kronor. Antalet vunna levnadsår uppgår till 1,52 och QALY-vinsten till 1,01.
Med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet uppskattar TLV att kostnaden per QALY ligger inom intervallet 40 000–550 000 kronor.

Tabell 18. Resultat av TLV:s grundscenario, till befintligt AUP.

	Venclyxto + rituximab	Bendamustine + rituximab	Differens
Läkemedelskostnad	[---------]	[---------]	[---------]
Övriga sjukvårdskostnader	[---------]	[---------]	[---------]
Totala kostnader exklusive kostnader för efterföljande behandling	[---------]	[---------]	[---------]
Totala kostnader med efterföljande behandling (20% i VenR-armen)			[---------]
Totala kostnader med efterföljande behandling (40% i VenR-armen)			[---------]
Progressionsfria levnadsår (ej diskonterade)	5,09	5,65	1,52
Levnadsår (ej diskonterade)	9,11	7,59	1,52
QALYs	5,18	4,17	1,01
Kostnad per vunnet levnadsår för VENR			[---------]
Kostnad per vunnet QALY för VENR			[---------]

TLV:s känslighetsanalyser

I tabellen nedan presenteras ett antal känslighetsanalyser baserade på identifierade osäkerheter i analysen. TLV:s känslighetsanalyser baseras på den högsta nivån i intervallet i TLV:s grundscenario, som i sin tur baseras på antagandet om att 40 procent av patienterna i VenR-armen respektive 50 procent av patienterna i BR armen får efterföljande läkemedelsbehandling.

Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario för det övre spannet		[--------]	**1,01**	[--------]
Tidshorisont	10 år	[--------]	1,03	[--------]
	30 år	[--------]	0,85	[--------]
Diskonteringsränta	kostnader:0% effekter:0%	[--------]	1,22	[--------]
	kostnader:5% effekter:5%	[--------]	0,90	[--------]
PFS HR=1	Efter 5 år	[--------]	1,07	[--------]
OS HR=1	Efter 6 år	[--------]	1,16	[--------]
	Efter 7 år	[--------]	1,31	[--------]
Nyttovikter	Dretzke et al. (PFS:0,800 PPS:0,600)	[--------]	1,12	[--------]
	Beusterien et al. (PFS:0,819 PPS:0,680)	[--------]	1,10	[--------]
	MURANO (PFS:0,826)	[--------]	1,16	[--------]

Osäkerheten i resultaten

Osäkerheten i jämförelsen mellan VenR och BR (avseende lågriskpatienter i andra linjen) bedöms som hög och beror främst på svårigheter att skatta hur länge effektfördelen för VenR jämfört med BR håller i sig över tid då det saknas långtidsdata. En ytterligare osäkerhet med stor påverkan på kostnaden per QALY är att det är svårt att uppskatta i vilken utsträckning

efterföljande läkemedelsbehandling totalt sett kommer att ges i de båda studiearmarna sett till hela tidshorisonten på 20 år i den hälsoekonomiska analysen.

4.2.2 Patientgrupp 2: kostnadsminimeringsanalys mellan VenR och Imbruvica

Avseende högrisk-R/R KLL-patienter som behandlas i andra linjen gör TLV bedömningen att effekten av VenR är jämförbar med Imbruvica. TLV tillämpar därför en kostnadsminimeringsanalys mellan behandlingsalternativen som utgår från en uppskattad behandlingstid för Venclyxto och Imbruiva.

Kostnader

TLV använder ett genomsnittligt pris för de avtalade priser för rituximab som finns tillgängliga. Kostnaden för rituximab är därmed ca 12 000 kronor under den första cykeln och därefter ca 15 000 kronor cykel 2–6. Behandling med rituximab innebär även en administreringskostnad eftersom läkemedlet ges på sjukhus. Rituximab ges endast i 6 behandlingscykler. När behandling med rituximab läggs till, är den totala läkemedelskostnaden för Venclyxto (full dos) i kombination med rituximab ungefär 38 000 kronor i modellens första cykel respektive 70 000 kronor för resterande 5 cykler. Därefter utgörs läkemedelskostnaden för VenR enbart av Venclyxto som monoterapi. Läkemedelskostnaden (AUP) för Venclyxto i underhållsbehandling är 53 000 kronor per månad. Behandlingsspecifika kostnader utgörs av kostnader för biverkningar samt monitoreringskostnader. Läkemedelskostnaden för (AUP) för Imbruvica är 49 000 kronor per månad.

Kumulativ behandlingskostnad

Behandling med Venclyxto innefattar en stoppregel på 24 månader, medan Imbruvica ges fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar behandlingen. Vilken behandling som är dyrast av VenR och Imbruvica är därmed beroende av hur lång behandlingen med Imbruvica är. Behandling med VenR är dyrare än behandling med Imbruvica så länge behandlingslängden för Imbruvica understiger 30 månader. Från en behandlingslängd om 30 månader och längre för Imbruvica är istället behandling med Imbruvica dyrare än behandling med VenR.

Viktiga antaganden i TLV:s analys

Behandling med Venclyxto innebär en stoppregel på 24 månader, och i MURANO-studien var median behandlingslängd 24,2 månader för högriskpatienter. TLV bedömer att 24 månader är ett rimligt antagande om behandlingslängd för Venclyxto avseende högriskpatienter i andra linjen. Den studie som enligt TLV:s bedömning ger bäst information om förväntad behandlingslängd med Imbruvica för den aktuella patientgruppen motsvarar en svensk registerstudie av Winqvist et al 2018[27]. I registerstudien utvärderades effekten av Imbruvica hos svenska patienter som ingick i det compassionate use program som fanns tillgängligt innan Imbruvica ingick i läkemedelsförmånerna. Patienterna i studien uppfyller kriterierna för de patienter som enligt gällande vårdprogram är aktuella för behandling med Imbruvica. Median behandlingstid för patienterna i denna studie är 27 månader. Dessvärre saknas information om genomsnittlig behandlingslängd. I brist på information om genomsnittlig behandlingslängd för Imbruvica antar TLV därför en uppskattad behandlingslängd för Imbruvica på 27 månader.

Resultat i TLV:s analys VenR – jämfört med Imbruvica

Kostnaden för användning av VenR till befintligt AUP är, enligt TLV:s beräkningar, 6 procent högre än läkemedelskostnaden för Imbruvica. Med hänsyn till den sidoöverenskommelse som

[27] Maria Winqvist, Per-Ola Andersson, Anna Asklid, Karin Karlsson, Claes Karlsson, Birgitta Lauri et al. "Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow-up of the Swedish compassionate use cohort". *Haematol.2018.198820*.

ska tillföras ärendet innebär det att kostnaden för användning av VenR är [---] procent lägre än kostnaden för användning av Imbruvica.

Tabell 20. Resultat i TLV:s kostnadsminimeringsanalys till befintligt AUP

	Venclyxto + rituximab	Imbruvica	Differens
Läkemedelskostnad	[-------]	[-------]	[-------]
Administreringskostnader	[-------]	-	[-------]
Behandlingsspecifika kostnader	[-------]	-	[-------]
Biverkningar	[-------]	[-------]	[-------]
Totala kostnader	[-------]	[-------]	[-------]

Osäkerhet i resultaten
Osäkerheten i jämförelsen mellan VenR och Imbruvica (avseende högriskpatienter i andra linjen) bedöms som hög och beror främst på avsaknaden av direkt jämförande studier mellan de båda behandlingarna. Osäkerheten i TLV:s analys består också i att det är svårt att uppskatta under hur lång tid patienter behandlas med respektive läkemedel.

4.2.3 Patientgrupp 3: kostnadsminimeringsanalys mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab

För patienter som behandlas i senare linjer (efter behandling med Imbruvica) bedömer TLV i enlighet med tidigare beslut för Venclyxto som monoterapi (2750/2017) att Zydelig i kombination med rituximab är det mest relevanta jämförelsealternativet för denna grupp.

TLV bedömer att företagets nya ansökan, vilken baseras på MURANO-studien, inte tillför någon evidens för att Venclyxto, med eller utan tillägg av rituximab, skulle vara ett bättre behandlingsalternativ än Zydelig i kombination med rituximab i senare linjer (efter behandling med Imbruvica), se TLV:s diskussion sidan 20.

I samband med TLV:s tidigare utvärdering av Venclyxto som monoterapi bedömde TLV att kostnaderna för användning av Venclyxto behövde sänkas med [---] procent. Detta baserades på ett antagande om jämförbar effekt mellan Venclyxto och Zydelig i kombination med rituximab, varvid en kostnadsminimeringsanalys utfördes. Analysen baserades på en uppskattad genomsnittlig behandlingstid för de båda behandlingarna om 17 månader. TLV:s bedömning i ärende 2750/2017 kvarstår i det här ärendet, varvid den kostnadsminimeringsanalys som tillämpades då fortfarande är aktuell.

Sedan det tidigare beslutet för Venclyxto har biosimilarer av rituximab biosimilarerna upphandlats av regionerna vilket resulterat i olika avtalade priser. Priset för rituximab är i TLV:s beräkningar uttryckt som ett genomsnitt av de avtalade priserna som idag finns i Sverige. Med nytt genomsnittligt pris för rituximab samt till befintligt AUP för Venclyxto behöver kostnaden för användning av Venclyxto sänkas med [---] procent för att kostnaden för användning inte ska vara högre än kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab.

En ytterligare förändring i den nya ansökan jämfört med i det tidigare beslutet för Venclyxto som monoterapi är att det nu är sannolikt att en viss andel av patienterna kommer att behandlas med Venclyxto i kombination med rituximab. TLV:s bedömning är att det inte går att uttala sig om huruvida tillägget med rituximab (VenR) ger en effektfördel jämfört med Venclyxto som monoterapi, vilket innebär att det inte heller går att utesluta att så kan vara fallet. Därmed är TLV:s bedömning att det inte är rimligt att räkna med den extra kostnaden som tillägget medför till behandling med VenR i en kostnadsjämförelse som förutsätter lika effekt.

Med hänsyn tagen till innehållet i den sidoöverenskommelse för Venclyxto som ska tillföras ärendet, är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av Venclyxto, som monoterapi eller i kombination med rituximab, är på samma nivå som kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab.

Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab bedöms som mycket hög och beror främst på avsaknaden av direkt jämförande studier mellan de båda behandlingarna, samt avsaknaden av relevanta kliniska studier för jämförelsealternativet.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Baserat på TLV:s beräkningar med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av VenR är samma som för jämförelsealternativet Zydelig i kombination med rituximab samt lägre än kostnaden för jämförelsealternativet Imbruvica. Den högre kostnaden i förhållande till BR bedömer TLV står i rimlig proportion till den ökade hälsovinsten.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i England har publicerat en utvärdering som rekommenderar användandet av Venclyxto inom dess godkända indikation. En förutsättning för rekommendationen är att villkoren inom ett framförhandlat konfidentiellt avtal följs[28].

Den kanadensiska subventionsmyndigheten, CADTH, har publicerat en initial rekommendation för vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, oavsett del 17p mutationsstatus, som har fått minst en tidigare behandling. För patienter som fått åtminstone en tidigare behandling rekommenderar CADTH Venclyxto i kombination med rituximab enbart om priset sänks väsentligt så att kostnadseffektiviteten förbättras. CADTH bedömer att Venclyxto i kombination med rituximab inte kan anses vara kostnadseffektivt till det ansökta priset i jämförelsen med bendamustin i kombination med rituximab. CADTH noterar att det finns stora osäkerheter i kostnadseffektivitetsbedömningarna av Venclyxto i kombination med rituximab jämfört med Imbruvica och Zydelig. Detta till följd av avsaknaden av starka direkta eller indirekta studier av den relativa effekten. CADTH noterar också att den av företaget uppskattade budgetpåverkan av Venclyxto i kombination med rituximab troligen underskattats[29].

[28] https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations
[29] https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-details

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 kronisk cancersjukdom i det lymfatiska systemet. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL.

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

Venclyxto som innehåller den aktiva substansen venetoklax är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2).

Inom ramen för den tidigare ansökan för Venclyxto (dnr 2750/2017) tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som tillfördes det ärendet. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Venclyxto inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2018. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Venclyxto till regionerna. Sidoöverenskommelsen gäller t.o.m. den 30 april 2019 med möjlighet till förlängning i upp till 24 månader. Med anledning av både den tidigare indikationen och den nya godkända indikationen för Venclyxto har företaget och regionerna enats om att förlänga den befintliga sidoöverenskommelsen. Detta resulterar i att kostnaden för användningen av Venclyxto minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Aktuell ansökan avser nytt godkännande för Venclyxto i kombination med CD20-antikroppen rituximab (VenR) för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. Godkännandet baseras på data med tre års uppföljning från fas-III studien MURANO, där VenR jämfördes mot bendamustin i kombination med rituximab (BR) i andra linjen, dvs före behandling med Imbruvica (ibrutinib), hos patienter med relapserad eller behandlingsrefraktär (R/R) KLL.

TLV:s bedömning är att den utvärderade indikationen innefattar tre huvudsakliga patientgrupper för vilka jämförelsealternativen skiljer sig åt. För behandling i andra linjen, före behandling med Imbruvica, bedömer TLV att jämförelsealternativet är BR för de patienter vars sjukdom kan definieras som lågrisk (patientgrupp 1), respektive Imbruvica för de patienter

vars sjukdom kan definieras som högrisk (patientgrupp 2). Vid behandling i senare linjer, efter behandling med Imbruvica (patientgrupp 3) bedömer TLV i enlighet med TLV:s tidigare beslut för Venclyxto som monoterapi (dnr 2750/2017) att det mest relevanta jämförelsealternativet är Zydelig i kombination med rituximab.

Jämförelse mellan VenR och BR i andra linjen (patientgrupp 1)
Baserat på de fördelaktiga effektdata som uppvisades för VenR jämfört med BR i MURANO-studien, är TLV:s bedömning att VenR är en mer effektiv behandling än BR i andra linjen vid R/R KLL.

Baserat på en den kostnadsnyttoanalys som företaget kommit in med, uppdaterad med TLV:s antaganden, uppskattar TLV att kostnaden per QALY till befintligt AUP för Venclyxto ligger inom intervallet [----------] kronor. Antalet vunna levnadsår uppgår till 1,52 och QALY-vinsten till 1,01. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto är TLV:s bedömning att kostnaden per QALY ligger inom intervallet 40 000–550 000 kronor.

TLV bedömer att osäkerheten i resultatet är hög, vilket främst beror på svårigheter att skatta hur länge effektfördelen för VenR jämfört med BR håller i sig över tid då det saknas långtidsdata. En ytterligare osäkerhet med stor påverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är svårigheten att uppskatta i vilken utsträckning efterföljande läkemedelsbehandling kommer att ges i de båda studiearmarna, sett till hela tidshorisonten i den hälsoekonomiska analysen. TLV har tagit höjd för osäkerheterna genom att anta att effektfördelen för VenR endast håller i sig under en begränsad tidsperiod, samt genom att applicera antaganden om efterföljande behandling i modellen som bedömts återspegla verkligheten i så stor utsträckning som möjligt.

Jämförelsen mellan VenR och Imbruvica i andra linjen (patientgrupp 2)
Eftersom det saknas direkt jämförande studier för VenR och Imbruvica har företaget kommit in med kovariatjusterade indirekta analyser (MAIC-analyser) för denna jämförelse. Baserat på företagets MAIC-analyser, naiva indirekta jämförelser mellan resultaten i MURANO-studien och relevanta studier med Imbruvica, samt på expertutlåtanden, bedömer TLV att effekten av de två läkemedelsbehandlingarna är jämförbar i andra linjen. TLV tillämpar därför en kostnadsminimeringsanalys mellan de båda behandlingarna som utgår från en uppskattad behandlingstid för både Venclyxto och Imbruviva. TLV antar en uppskattad behandlingslängd för Venclyxto om 24 månader, samt 27 månader för Imbruvica baserat på resultaten utifrån en publicerad svensk registerstudie. Priset för rituximab är i TLV:s beräkningar uttryckt som ett genomsnitt av de avtalade priser som idag finns i Sverige för biosimilarer av rituximab.

Den nya godkända indikationen med VenR innefattar att Venclyxto ska ges under totalt 24 månader, medan Imbruvica ges fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar behandlingen. Vilken behandling som är dyrast av VenR och Imbruvica är därmed beroende av hur lång behandlingen med Imbruvica är. Behandling med VenR är dyrare än behandling med Imbruvica så länge behandlingslängden för Imbruvica understiger 30 månader.

TLV:s bedömning är att kostnaden för användning av VenR till befintligt AUP för Venclyxto är 6 procent högre än kostnaden för användning av Imbruvica. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto innebär det att kostnaden för användning av VenR är [---] procent lägre än kostnaden för användning av Imbruvica.

Osäkerheten i resultatet bedöms som hög och beror främst på avsaknaden av direkt jämförande studier mellan de båda behandlingarna. Osäkerheten består också i att det är svårt att uppskatta under hur lång tid patienter behandlas med respektive läkemedel.

Jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab (patientgrupp 3)
TLV bedömer att det underlag företaget kommit in med för den aktuella ansökan inte tillför någon evidens jämfört med föregående ansökan (dnr 2750/2017) för en effektfördel av Venclyxto, med eller utan rituximab, jämfört med Zydelig i kombination med rituximab. TLV bedömer därför i enlighet med tidigare beslut att effekten mellan de båda behandlingarna är jämförbar vid behandling i senare linjer (efter Imbruvica) varvid den kostnadsminimeringsanalys som tillämpades då fortfarande är aktuell.

Sedan det tidigare beslutet för Venclyxto har biosimilarer av rituximab upphandlats av regionerna vilket resulterat i olika avtalade priser. Priset för rituximab är i TLV:s beräkningar uttryckt som ett genomsnitt av de avtalade priserna som idag finns i Sverige. En ytterligare förändring är att det idag till skillnad från föregående ansökan är sannolikt att en viss andel av patienterna kommer att behandlas med Venclyxto i kombination med rituximab. TLV:s bedömning är att det inte går att uttala sig om huruvida tillägget med rituximab (VenR) ger en effektfördel jämfört med Venclyxto som monoterapi, vilket innebär att det inte heller går att utesluta att så kan vara fallet. Därmed är TLV:s bedömning att det inte är rimligt att räkna med den extra kostnaden som tillägget medför till behandling med VenR i en kostnadsjämförelse som förutsätter lika effekt.

Med nytt genomsnittligt pris för rituximab och till befintligt AUP för Venclyxto behöver kostnaden för användning av Venclyxto sänkas med [---] procent för att kostnaden för användning inte ska vara högre än den för Zydelig i kombination med rituximab. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto, är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av Venclyxto, som monoterapi eller i kombination med rituximab, är på samma nivå som kostnaden för användning av Zydelig i kombination med rituximab.

Osäkerheten i jämförelsen mellan VenR och Zydelig i kombination med rituximab bedöms som mycket hög och beror främst på avsaknaden av direkt jämförande studier mellan de båda behandlingarna, samt avsaknaden av relevanta kliniska studier för jämförelsealternativet. TLV bedömer dock att antagandet om jämförbar effekt mellan de båda behandlingarna bör betraktas som konservativt.

Mot bakgrund av ovan har TLV kommit fram till följande. Baserat på TLV:s beräkningar med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Venclyxto, bedömer TLV att kostnaden för användning av Venclyxto i kombination med rituximab är på samma nivå som för jämförelsealternativet Zydelig i kombination med rituximab samt lägre än kostnaden för jämförelsealternativet Imbruvica. Den högre kostnaden i förhållande till BR bedömer TLV står i rimlig proportion till den ökade hälsovinsten.

Företaget har angett att [--] nya indikationer för Venclyxto förväntas bli godkända före hösten 2020. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet med en begränsning till de godkända indikationerna.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen uppfyller Venclyxto villkoren i 15 § förmånslagen för att ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till nuvarande två godkända indikationer.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 - Definitions

Anchored indirect comparison – An indirect comparison between two treatments which relies on the presence of a common comparator, respecting randomisation within studies to remove bias due to imbalanced prognostic variables.

Confounder – A covariate that is associated with both treatment assignment and outcome (but is not an intermediate variable), such that the treatment effect cannot be disentangled from the effect of the confounders without suitable adjustment.

Effect modifier – A covariate that alters the effect of treatment on outcomes, so that the treatment is more or less effective in different subgroups formed by levels of the effect modifier. Effect modifiers are not necessarily also prognostic variables. Effect modifier status is specific to a given scale: the positive status of a covariate as an effect modifier on one scale does not necessarily imply either positively or negatively effect modifier status on another scale; however, a covariate that is not an effect modifier on one scale is guaranteed to be an effect modifier on another.

Effective Sample Size (ESS) – When estimates are made by weighting a sample, the effective sample size is the number of independent non-weighted individuals that would be required to give an estimate with the same precision as the weighted sample estimate. Weighting always reduces the effective sample size.

Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) – A form of propensity score weighting, applicable where individual patient-level data are available in one population and aggregate data in another. Individuals in the population with available patient-level data are weighted by the inverse of their propensity score, to balance the covariate distribution with that of target aggregate population. A novel approach to estimating the propensity score must be taken, due to patient-level data only being available in one of the two populations.

Prognostic variable – A covariate that affects (or is prognostic of) outcome. We make the distinction between prognostic variables and effect modifiers; effect modifiers are not necessarily also prognostic variables.

Propensity score weighting – A method for removing differences in the distribution of covariates between two populations (typically one a sample and the other a target population), based on the propensity score of individuals. Individuals in the sample population are weighted by the inverse of their propensity score to balance differences in the covariate distributions.

Unanchored indirect comparison – An indirect comparison between two treatments which does not rely on the presence of a common comparator, and does not respect any randomisation within studies (if available).