

Medicinrådets anbefaling vedrørende venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af akut myeloid leukæmi (AML)

AML



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 27. september 2022

Ikrafttrædelsesdato 27. september 2022

Dokumentnummer 143962

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Venetoclax (Venclyxto)

Indikation Voksne patienter med nylig diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi.

Lægemiddelfirma AbbVie A/S

ATC-kode L01XX52

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 23. december 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 23. marts 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 30. marts 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 12. april 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 24. juni 2022

Rådets anbefaling 31. august 2022

Sagsbehandlingstid 22 uger og 1 dag (155 dage).
Der har været clock-stop i perioden 6.-12. april 2022.
Der har været udvidet clock-stop i perioden 31. august til 27. september 2022.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** venetoclax i kombination med subkutant azacitidin til førstelinjebehandling af patienter med kræftsygdommen akut myeloid leukæmi, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi.

Medicinerådet vurderer, at behandlingen kan forlænge tiden til sygdomsforværring og død sammenlignet med nuværende behandling med azacitidin som monoterapi. Behandlingen giver dog også flere bivirkninger, særligt hæmatologiske bivirkninger som fx trombocytopeni, neutropeni og febril neutropeni.

Venetoclax i kombination med azacitidin er dyrere end nuværende behandling med azacitidin som monoterapi. Medicinerådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Særligt i forhold til opstart og seponering (ophør) af behandling med venetoclax:

Hvis patienten har betydelig organpåvirkning såsom hjertesvigt, betydelig nedsat lungefunktion (< 65 %) og/eller for dårlig almentilstand (ECOG performance status over 2), bør behandling med venetoclax som udgangspunkt ikke anvendes.

Hvis patienten ikke har opnået tilstrækkelig effekt i form af komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtal (CRi) efter 2 behandlingscyklusser à 4 uger, bør behandling med venetoclax seponeres.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af patienter med akut myeloid leukæmi, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AbbVie A/S.

Akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner og øget blødningstendens [1]. Sygdommen har et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [2]. 5-årsoverlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er under 30 % [1,3]. AML rammer oftest ældre personer over 50 år (median alder ved diagnose er 68 år [4]), og i Danmark diagnosticeres ca. 275 nye tilfælde pr. år [5]. Heraf er der årligt ca. 75 patienter, som ikke er egnede til kurativ behandling med intensiv kemoterapi, men som kandidater til førstelinjebehandling med venetoclax i kombination med azacitidin.

Venetoclax i kombination med azacitidin

Venetoclax er en selektiv hæmmer af B-celle lymfom-2 (BCL-2)-proteinet og genopretter den programmerede celledød i kræftceller. Venetoclax er formuleret som tabletter, som gives i daglig dosis af 100 mg på dag 1, 200 mg på dag 2 og 400 mg på dag 3 og fremefter. Medicinrådet vurderer, at den reelle dosis vil være betydeligt lavere, da dosis af venetoclax nedjusteres ved samtidig behandling med svampemidler. Herudover er dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion ofte nødvendigt ved hæmatologisk toksicitet eller ved behov for genoprettelse af blodtal. Azacitidin er et hypometylerende stof, som påvirker udtrykket af gener, der regulerer tumorsuppression og cellecyklus. Azacitidin administreres intravenøst eller subkutant i dosis af 75 - 100 mg/m² på dag 1-5 (7) i en 28 dages cyklus – i dansk klinisk praksis gives stoffet typisk subkutant dag 1-5 i dosering 75-100 mg/m². Kombinationsbehandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingen gives med det formål at forlænge tiden til sygdomsprogression og død.

Nuværende behandling i Danmark

AML-patienter i Danmark kan behandles ud fra tre behandlingsprincipper:

- A: Kurativ behandling (intensiv kemoterapi, primært til patienter < 60 år)
- B: Ikke-kurativ behandling (patienter, der ikke er egnede til intensiv kemoterapi, primært patienter > 60 år)
- C: Udelukkende understøttende behandling.

Kombinationsbehandlingen med venetoclax og azacitidin er relevant for gruppen af patienter, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi (gruppe B). Nuværende



standardbehandling i dansk klinisk praksis for denne patientgruppe er subkutan azacitidin monoterapi i dosis af 75-100 mg/m² på dag 1-5 gentaget hver fjerde uge (28-dages cyklus), hvilket tilnærmelsesvis svarer til komparator i denne vurdering.

Patientgruppen med knoglemarvsblaster > 30 % behandles i dansk klinisk praksis også med lavdosis cytarabin (LDAC). Azacitidin monoterapi og LDAC betragtes som lige effektive behandlingsalternativer. Azacitidin er dog mere effektivt for patienter med AML med højrisiko genetik [6]. Azacitidin som monoterapi er komparator i det aktuelle head-to-head-studie og anvendes derfor som komparator i denne vurdering.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på VIALE-A-studiet, som er et randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet fase-3-studie, hvor effekt og sikkerhed af venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignes med placebo + azacitidin. I alt var 431 patienter inkluderet (*intention-to-treat* (ITT)-populationen), hvoraf 286 fik venetoclax i kombination med azacitidin, og 145 fik placebo + azacitidin.

VIALE-A-studiet inkluderer behandlingsnaive patienter med AML, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet, for høj alder (> 75 år) eller en kombination.

De anvendte effektmål fra studiet er overlevelse (OS), eventfri overlevelse (EFS), responsrate og livskvalitet.

Efter 20,5 måneders median opfølgningstid var medianoverlevelsen 14,7 mdr. (95 % CI: 11,9; 18,7) i interventionsarmen og 9,6 mdr. (95 % CI: 7,4; 12,7) i kontrolarmen (hazard ratio for død: 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,85)). Hos patienter med opnået respons (CR + CRi, se afsnit 2.4.4) var 2-års overlevelsen hhv. 73,6 % med venetoclax i kombination med azacitidin og 63,6 % med placebo + azacitidin.

Behandling med venetoclax i kombination med azacitidin forbedrede EFS sammenlignet med placebo + azacitidin (HR 0,63 [95% CI: 0,50; 0,80]). Median EFS var hhv. 9,8 mdr. (8,4-11,8) og 7,0 mdr. (5,6-9,5).

Andelen med komplet remission (CR) var højere i interventionsarmen end i kontrolarmen (36,7 % vs. 17,9 %; P < 0,001), hvilket også galdt for endemålet *composite complete remission* (CR eller CR med inkomplet hæmatologisk respons (CRi)) (66,4 % vs. 28,3 %; P < 0,001).

Resultaterne for livskvalitet indikerer, at der går længere tid inden patienternes livskvalitet relateret til fysisk funktion og livskvalitet målt på VAS-skalaen forværres. Dog bemærkes det, at data for livskvalitet er målt på dag 1 af hver ny cyklus, hvilket betyder, at patienterne har haft mulighed for at restituere efter eventuelle bivirkninger. Det kan medføre, at bivirkningernes indvirkning på livskvaliteten ikke indfanges i spørgeskemaerne.

Flere patienter oplevede uønskede hændelser i interventionsarmen end i kontrolarmen. De hyppigste uønskede hændelser inkluderede kvalme af alle grader (44 % vs. 35 %),



grad ≥ 3 trombocytopeni (45 % vs. 38 %), neutropeni (42 % vs. 28 %) og febril neutropeni (42 % vs. 19 %). Infektioner af alle grader sås hos 84 % af patienterne i interventionsarmen og hos 67 % i kontrolarmen. Alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*) forekom hos hhv. 83 % og 73 % af patienterne.

Omkostningseffektivitet

Den ansøgende virksomhed har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignet med azacitidin monoterapi. Ansøgers model består af tre stadier: eventfri sygdom, progredieret sygdom og død. Behandlingen gives til patienter med AML, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi.

Cost-utility-analysen tager udgangspunkt i effektdata for eventfri og samlet overlevelse fra VIALE-A-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes rapporterede EQ-5D-5L-data fra VIALE-A-studiet vægtet med danske præferencevægte i modellens stadier; eventfri sygdom og progredieret sygdom.

Da der ikke er dokumenteret klinisk signifikant forskel i værdierne for helbredsrelateret livskvalitet mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, antages det, at der inden for samme stadie er ens livskvalitet uanset behandling. Ændring i livskvalitet som følge af uønskede hændelser modelleres separat med observerede estimater fra VIALE-A.

Medicinerrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinerrådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Ansøgers analyse bygger på en antagelse om kurativ effekt, hvor patienter, der er eventfri efter 2 år, vurderes kureret. Medicinerrådet vurderer, at dette ikke er en plausibel antagelse, hvorfor Medicinerrådet vælger en model uden fastsættelse af tidspunkt for, hvornår patienterne forventes at være kureret. Dette har stor betydning for analysens resultat.

Dosering af venetoclax har ligeledes stor betydning for analysens resultat og er forbundet med væsentlig usikkerhed. Baseret på kliniske vurderinger benytter Medicinerrådets hovedanalyse en relativ dosisintensitet på venetoclax på 60 % grundet en kombination af brug af svampedræbende midler og dosisafbrydelser og/eller dosisreduktion – alle dele på grund af neutropeni.

Resultatet af Medicinerrådets hovedanalyse viser, at behandling med venetoclax i kombination med azacitidin vil resultere i en effektgevinst på 0,77 vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY, se Tabel 1. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten primært drives af patienternes forlængede tid i det eventfri stadie.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, hvorfor der er udført følsomhedsanalyser. Behandling med svampedræbende lægemidler og dosisjusteringer vejledes af graden af



neutropeni, og forbruget af venetoclax kan være overestimeret i Medicinrådets hovedanalyse. Hvis forbruget af venetoclax sænkes, så den relative dosisintensitet på venetoclax falder til 50 %, vil de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY være ca. **XXXXXXXX** DKK.

Der er ligeledes usikkerhed vedr. estimering af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, som benyttes i beregningen af QALY. På trods af, at venetoclax i kombination med azacitidin er forbundet med langt flere bivirkninger end azacitidin monoterapi, giver dette ikke tydeligt udslag i data for livskvalitet i VIALE-A. En nedjustering på 5 % af den estimerede værdi for livskvalitet i det eventfri stadie for venetoclax i kombination med azacitidin for patienter, der er i behandling, vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. **XXXXXXXX** DKK.

Table 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning af venetoclax og azacitidin med azacitidin monoterapi, diskonterede tal

	Venetoclax i kombination med azacitidin	Azacitidin monoterapi	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	1.222.311	729.061	493.249
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	XXXX	XXXX	XXXX
Totale leveår	2,06	1,10	0,96
Totale QALY	1,63	0,86	0,77
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 638.225 Beregnet med SAIP: XXXX		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af venetoclax i kombination med azacitidin som mulig standardbehandling vil være ca. **XXXXXXXXXX** DKK i år 5 sammenlignet med azacitidin monoterapi. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 35,0 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 75 patienter om året fra år 3.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	9
1. Baggrund	10
1.1 Problemstilling	10
1.2 Akut myeloid leukæmi (AML)	10
1.3 Venetoclax i kombination med azacitidin	11
1.4 Nuværende behandling	11
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	12
2.1 Litteratursøgning	12
2.2 Kliniske studier	13
2.3 Vurdering af population, intervention, komparator og effektmål	14
2.4 Sammenligning af effekt	18
2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3. Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1 Analyseperspektiv	33
3.2 Metode, model og antagelser	33
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	36
3.4 Omkostninger	39
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	46
3.6 Resultater	47
4. Budgetkonsekvenser	51
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	51
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen	52
5. Diskussion	53
6. Referencer	54
7. Sammensætning af fagudvalg	56
8. Versionslog	57
9. Bilag	58
9.1 Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse	58



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 56.



Begreber og forkortelser

AML:	Akut myeloid leukæmi
AIP:	Apotekernes indkøbspris
DKK:	Danske kroner
EFS:	Eventfri overlevelse
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KM:	Kaplan-Meier
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RFS:	Relapsfri overlevelse
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTO:	<i>Time trade-off</i>



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af patienter med akut myeloid leukæmi, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi. AbbVie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 25. maj 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af AbbVie. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om kombinationsbehandlingen skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Akut myeloid leukæmi (AML)

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inkl. anæmi, mangel på hvide blodlegemer og trombocytopeni (lavt blodpladetal). Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer [7]. AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i bestemte gener, hvilket har betydning for prognosen [8]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og er forbundet med lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [2]. 5-årsoverlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er steget siden år 2000, men er samlet set stadig under 30 % [1,3]. AML rammer oftest personer over 50 år, med en median alder ved diagnostetidspunktet på 68 år. I Danmark diagnosticeres ca. 275 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [5]. Heraf er der årligt ca. 75 patienter, som ikke er egnede til kurativ behandling med intensiv kemoterapi med efterfølgende konsoliderende behandling og/eller stamcelletransplantation pga. komorbiditet eller for høj alder. Disse patienter kandiderer til førstelinjebehandling med venetoclax i kombination med azacitidin. Behandlingsformålet for denne gruppe af patienter er at forlænge tiden til sygdomsprogression og død.

Symptomerne på AML er bl.a. træthed (fatigue), hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, alvorlige livstruende infektioner, der kræver indlæggelse, og øget blødningstendens [1], hvilket påvirker patienternes livskvalitet. Patienter med AML har en øget risiko for at udvikle angst og depression i forbindelse med diagnosen af en dødelig sygdom og aggressiv behandling af denne [9]. Patienter med AML, som ikke kandiderer til behandling med intensiv kemoterapi, har høj risiko for at udvikle anæmi og trombocytopeni, hvilket medfører behov for behandling med blodprodukter og kan betyde, at patienten bliver afhængig af blodtransfusioner. Mindst 85 % af patienterne i denne gruppe vil have behov for transfusioner. Hyppige og tilbagevendende behov for



transfusioner kan resultere i nedsat livskvalitet pga. de hyppige hospitalsbesøg, transfusionsprocedurer og dertil associerede bivirkninger.

1.3 Venetoclax i kombination med azacitidin

Venetoclax i kombination med azacitidin er indiceret til førstelinjebehandling af patienter med AML, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet (ECOG PS 2 eller 3, tidligere hjertesygdom, kreatinin clearance ≥ 30 ml/min. - < 45 ml/min.; moderat hepatisk forringelse med total bilirubin $> 1,5 - \leq 3,0$ x ULN), for høj alder (> 75 år) eller begge dele. Behandlingen gives med det formål at forlænge tiden til sygdomsprogression og død.

Venetoclax (Venclyxto) er en selektiv hæmmer af B-celle lymfom-2 (BCL-2)-proteinet og genopretter den programmerede celledød i cancerceller. Venetoclax er formuleret som tabletter, som gives i daglig dosis af 100 mg på dag 1, 200 mg på dag 2 og 400 mg på dag 3 og fremefter.

Azacitidin er en hypometylerende agent, som påvirker udtrykket af gener, der regulerer tumorsuppression og cellecyklus. Azacitidin administreres i dansk klinisk praksis subkutant i dosis af 75 mg/m² på dag 1-5 i en 28-dages cyklus.

Kombinationsbehandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisafbrydelse kan være nødvendigt ved hæmatologisk toksicitet eller ved behov for genoprettelse af blodtal.

Venetoclax har følgende andre indikationer:

Venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Denne behandling er tidligere behandlet og delvist anbefalet af Medicinrådet (til patienter med del17p/TP53).

Venetoclax i kombination med rituximab som mulig standardbehandling til voksne patienter med CLL, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Denne behandling er tidligere behandlet og anbefalet af Medicinrådet.

Venetoclax monoterapi har også indikation til behandling af to andre undergrupper af CLL. Disse indikationer er ikke behandlet af Medicinrådet.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med AML i Danmark kan behandles ud fra tre behandlingsprincipper:

- A: Kurativ behandling (intensiv kemoterapi, primært til patienter < 60 år)
- B: Ikke-kurativ behandling (patienter, der ikke er egnede til intensiv kemoterapi, primært patienter > 60 år)
- C: Udelukkende understøttende behandling.



Kombinationsbehandlingen med venetoclax og azacitidin er relevant for gruppen af patienter, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi (gruppe B) pga. komorbiditet, for høj alder eller begge dele (se afsnit 1.3). Nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis for denne patientgruppe er azacitidin monoterapi i dosis af 75-100 mg/m² på dag 1-5 gentaget hver fjerde uge (28-dages cyklus), hvilket svarer til komparator i denne vurdering. Patientgruppen med knoglemarvsblaster > 30 % behandles i dansk klinisk praksis også med lavdosis cytarabin (LDAC). Azacitidin monoterapi og LDAC betragtes som lige effektive behandlingsalternativer. Azacitidin er dog mere effektivt for patienter med AML med højrisiko genetik [6].

Patientgruppen, der ikke kan behandles med intensiv kemoterapi med efterfølgende konsoliderende behandling eller stamcelletransplantation eller begge dele, har høj risiko for at udvikle anæmi og trombocytopeni, hvilket medfører behov for blodtransfusioner. Mindst 85 % af patientgruppen vil have behov for blodtransfusion [10].

Derudover behandles en del af patienterne sideløbende (både profylaktisk og i tilfælde af infektion) mod svampeinfektioner med lægemidler, der hæmmer CYP3A (CYP3Ai). Ved hæmning af CYP3A vil doseringen af venetoclax reduceres. Dette skyldes, at optagelsen af venetoclax øges, idet venetoclax hovedsageligt elimineres gennem metabolisme af CYP3A (se afsnit 2.3.2) [11].

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke søgt efter litteratur, da ansøgningen er baseret på et head-to-head-studie med relevant komparator.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har inkluderet følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 2. VIALE-A

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
VIALE-A [NCT029935 23]	Behandlingsnaive AML- patienter, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet, for høj alder (> 75 år) eller begge dele	Venetoclax i kombination med azacitidin	Placebo + azacitidin	Overlevelse (OS), sammensat responsrate (CR + CRi)	EFS, HRQL, safety	DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617–29*	Følgende indgår i den sundhedsøkonomiske analyse: <ul style="list-style-type: none">- data for OS og EFS og fremskrivning heraf- livskvalitet opsamlet i det evenfrie stadie og det progredierede stadie- bivirkningsfrekvenser til estimering af omkostninger

*Igangværende. Forventes afsluttet den 27. september 2022.

2.2.1 VIALE-A

VIALE-A er et multicenterbaseret fase 3-, randomiseret, dobbeltblindet studie, der sammenligner venetoclax i kombination med azacitidin (n = 286) med placebo + azacitidin (n = 145) hos 431 behandlingsnaive voksne patienter med AML, der ikke kan behandles med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet, for høj alder (≥ 75 år) eller en kombination.

Median opfølgningstid i studiet var 20,5 mdr. (0-30,7 mdr.). Ved data cut-off var median behandlingstid i interventionsarmen 7,6 mdr. ($< 0,1-30,7$) og i kontrolarmen 4,3 mdr. (0,1-24,0), og hhv. 77 (27 %) og 18 (12 %) af patienterne var fortsat under behandling. Det mediane antal behandlingsserier var 7 (range: 1,0-30,0) for venetoclax i kombination med azacitidin og 4,5 (range: 1,0-26,0) for komparator.

2.3 Vurdering af population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med AML, der ikke kan behandles med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet eller for høj alder (≥ 75 år) eller en kombination	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse anvender populationen fra VIALE-A-studiet.
Intervention	Venetoclax i kombination med azacitidin	Interventionen svarer til det forventede.	Venetoclax i kombination med azacitidin
Komparator	Placebo + azacitidin	Azacitidin er en relevant komparator i forhold til dansk klinisk praksis.	Azacitidin monoterapi
Effektmål	Primære endepunkter: - overlevelse (OS) - sammensat responsrate (CR + CRi) Sekundære endepunkter: - EFS - livskvalitet (PROMIS-Fatigue-skalaen, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) - sikkerhed	De anvendte effektmål er relevante for populationen.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes effektmålene OS, EFS og CR + CRi. EQ-5D-5L-data benyttes til at estimere den vægtede livskvalitet.

2.3.1 Population

Vurderingen vedrører behandlingsnaive AML-patienter, som ikke er kandidater til behandling med intensiv kemoterapi.

Inklusionskriterierne i VIALE-A var: En forventet levetid på minimum 12 uger, en ECOG PS mellem 0 og 2 for patienter ≥ 75 år eller betydelig komorbiditet og en ECOG PS mellem 2 og 3 for patienter mellem 18 og 74 år. Derudover skulle patienterne have tilstrækkelig leverfunktion (defineret ved $AST \leq 3,0 \times ULN$; $ALT \leq 3,0 \times ULN$; $bilirubin \leq 1,5 \times ULN$ (medmindre patienten kom i betragtning pga. "leukemic organ involvement" (leukæmi-infiltration i leveren)).

Eksklusionskriterierne var: Tidligere behandling med et hypometylerende lægemiddel, venetoclax eller kemoterapi for myelodysplastisk syndrom; patienter med favorabel cytogenetisk risikoprofil defineret ud fra AML NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Guidelines.

Populationen i VIALE-A udgør patienter med både *de novo* og sekundær AML, som er klassificeret med intermedier eller dårlig cytogenetisk risikoprofil. Denne population anvendes både i den kliniske vurdering og den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 4. Baselinekarakteristika i VIALE-A

Karakteristik	Venetoclax i kombination med azacitidin (n = 286)	Placebo + azacitidin (n = 145)
Køn		
Mænd n (%)	172 (60)	87 (60)
Alder, år		
Median (interval)	76 (49-91)	76 (60-90)
≥ 75 år n (%)	174 (61)	87 (60)
AML-type n (%)		
De novo AML	214 (75)	110 (76)
Sekundær AML	72 (25)	35 (24)
Sekundær AML n/total n (%)		
Historik med myelodysplastisk syndrom eller CMML*	46/72 (64)	26/35 (74)
Behandlingsrelateret AML	26/72 (36)	9/35 (26)
ECOG-performancestatus score – n (%)**		
0-1	157 (55)	81 (56)
2-3	129 (45)	64 (44)
Knoglemarvsblaster n (%)		
< 30 %	85 (30)	41 (28)
≥ 30 - < 50 %	61 (21)	33 (23)

Karakteristik	Venetoclax i kombination med azacitidin (n = 286)	Placebo + azacitidin (n = 145)
≥ 50 %	140 (49)	71 (49)
AML med myelodysplasi-relaterede forandringer n (%)	92 (32)	49 (34)
Cytogenetisk risikokategori n (%)***		
Intermediær	182 (64)	89 (61)
Normal karyotype – n	128	62
Trisomy 8; +8 alene – n	13	10
Dårlig	104 (36)	56 (39)
7 eller 7q deletion – n	20	11
5 eller 5q deletion – n	46	22
Kompleks, ≥ 3 klonale abnormaliteter	75	36
Somatiske mutationer n/total n (%)		
IDH1 eller IDH2	61/245 (25)	28/127 (22)
FLT3 ITD eller TKD	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53	38/163 (23)	14/86 (16)
Baseline cytopeni grad ≥ 3 n (%)		
Anæmi	88 (31)	52 (36)
Neutropeni	206 (72)	90 (62)
Trombocytopeni	145 (51)	73 (50)
Baseline transfusionsafhængighed n (%)		
Røde blodceller	144 (50)	76 (52)
Blodplader	68 (24)	32 (22)
≥ 2 grunde til ikke at kandidere til intensiv kemoterapi n (%)	141 (49)	65 (45)

*CMML (kronisk myelomonocytisk leukæmi).

**Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score går fra 0 til 5, hvor 0 indikerer ingen symptomer, og højere score indikerer større invaliditet.

***I studiet er kun medtaget cytogenetiske risikokategorier, der er vurderet at have interesse. Tallene i underkategorierne summerer derfor ikke op til antallet i hovedkategorien.

Patienterne i VIALE-A havde en medianalder på 76 år (interval 49-91), og der var en overvægt af mænd (60 %). 25 % af patienterne havde sekundær AML defineret som værende uden kendt oprindelse eller opstået som følge af en anden blodsygdom. Omkring 1/3 af patienterne i begge behandlingsarme havde 20-30 % knoglemarvsblaster, mens dårlig cytogenetisk risiko sås hos hhv. 36 % og 39 % af patienterne.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at populationens karakteristik i VIALE-A svarer til patienterne i dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Interventionen består af en kombinationsbehandling med venetoclax og azacitidin i følgende doser:

Venetoclax er oralt formulerede tabletter, som gives i daglig dosis af 100 mg på dag 1, 200 mg på dag 2 og 400 mg på dag 3 og fremefter.

Azacitidin administreres intravenøst eller subkutant i dosis af 75 mg/m² på dag 1-7 i en 28-dages cyklus.

Kombinationsbehandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisafbrydelse kan være nødvendigt ved hæmatologisk toksicitet eller ved behov for genoprettelse af blodtal. Den observerede relative dosisintensitet for venetoclax i VIALE-A grundet pausering og reduktion af dosis var ca. 72 %.

Patienter med neutropeni (neutrofilniveau < 500/ µL) modtog samtidig behandling med et forebyggende svampedræbende middel (CYP3A-hæmmer (CYP3Ai)) for at nedsætte risikoen for svampeinfektion. Ved samtidig anvendelse af moderat dosis af CYP3Ai blev dosering af venetoclax reduceret fra den intenderede dosis på 400 mg til 200 mg (dag 1: 50 mg; dag 2: 100 mg; dag 3 og frem: 200 mg), og ved anvendelse af stærk dosis af CYP3Ai blev dosis reduceret til 50 mg (dag 1: 10 mg; dag 2: 20 mg; dag 3 og frem: 50 mg). Inden for de første to serier af behandling modtog 41/186 patienter (14 %) i interventionsarmen og 18/145 (12 %) i komparatorarmen moderat CYP3Ai. De tilsvarende tal for behandling med en stærk CYP3Ai var hhv. 22/286 (8 %) og 13/145 (9 %). Median varighed af behandling med CYP3Ai var 12,5 dage (interval 1-614) i interventionsarmen og 15 dage (interval 1-731) i komparatorarmen [12].

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet bemærker, at det er usikkert hvor stor en andel af patienterne, der vil modtage svampedræbende midler og/eller holde pause i behandlingen, når de behandles med venetoclax, hvilket har betydning for den samlede dosering af venetoclax. På den baggrund er der udført en følsomhedsanalyse med en lavere relativ dosisintensitet.

2.3.3 Komparator

Nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis for denne patientgruppe er azacitidin monoterapi i dosis af 75-100 mg/m² administreret subkutant. I studiet doseres azacitidin subkutant i dosis af 75 mg/m² på dag 1-7 i en 28-dages cyklus. I dansk klinisk praksis gives samme daglige dosis, men på dag 1 -5.

Patientgruppen med knoglemarvsblaster < 30 % behandles i dansk klinisk praksis hovedsageligt med azacitidin monoterapi. Patientgruppen, der har > 30 % knoglemarvsblaster, kan også behandles med lavdosis cytarabin (LDAC) [6] (se afsnit 1.4). Azacitidin og LDAC betragtes dog som lige effektive behandlingsalternativer til patientgruppen med knoglemarvsblaster > 30 %, hvilket understøttes af et studie af Dombret et al., hvor effekten af azacitidin vs. LDAC hos patienter med > 30 % blaster er undersøgt. Studiet viste en median overlevelse ved behandling med azacitidin monoterapi på 11,2 mdr. (8,8-13,4), mens den for LDAC var 6,4 mdr. (95 % CI: 4,8; 9,1). Den relative risiko (HR) indikerede også bedre effekt af azacitidin, dog uden at være statistisk signifikant (HR: 0,90; 95 % CI: 0,70; 1,16), og 1-årsoverlevelsen var hhv. 48,5 % (40,3-56,2) ved azacitidin og 34,0 % (26,6-41,6) ved LDAC. Azacitidin er dog mere effektivt for patienter med AML med højrisiko genetik [6].

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at komparator afspejler dansk klinisk praksis, men bemærker, at behandling med LDAC også anvendes til en del af patientpopulationen. Dog anses behandling med azacitidin at være lige så effektivt som LDAC, og azacitidin betragtes på den baggrund som den mest relevante komparator uanset antallet af knoglemarvsblaster. Medicinerådet vurderer, at forskellen i dosis af azacitidin fra studiet til dansk klinisk praksis ikke har nogen betydning for resultaterne.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

Primære effektmål:

- Overall Survival (OS)
- Sammensat responsrate (CR + CR med inkomplet hæmatologisk recovery (CRi))

Sekundære effektmål:

- Event free survival (EFS)
- HRQL via EORTC QLQ-C30, PROMIS-Fatigue skalaen samt EQ-VAS
- Sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at de angivne mål er dækkende for evalueringen af effekten af venetoclax og azacitidin.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

VIALE-A-studiet er en direkte sammenligning af venetoclax i kombination med azacitidin og placebo + azacitidin i et head-to-head-studie. Ansøger anvender ITT-populationen fra

studiet til sammenligning af den kliniske effekt i studiet og ekstrapolering af denne (n = 431). Sikkerhed blev vurderet i patienter, som har fået henholdsvis ≥ 1 dosis af venetoclax i kombination med azacitidin og placebo + azacitidin (n = 427).

Medicinrådets vurdering af ansøgers analysemetode

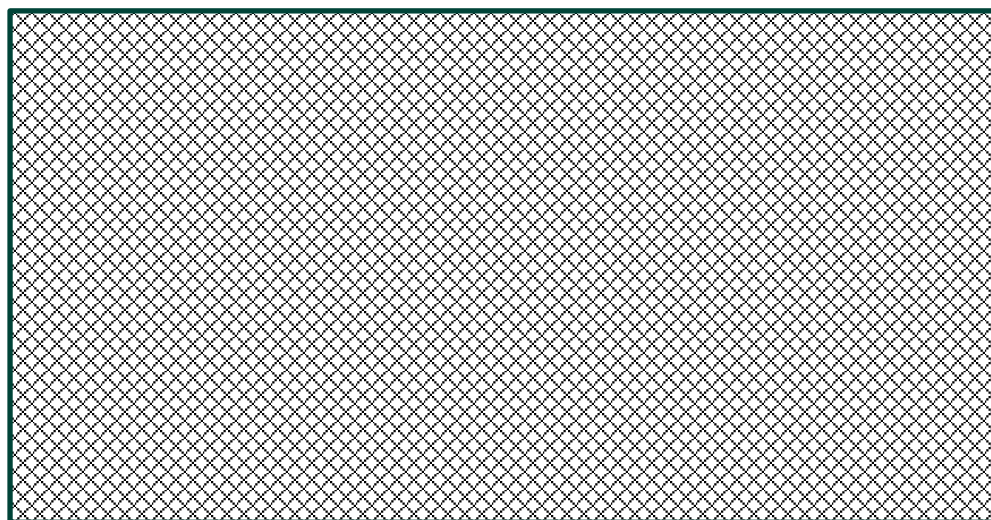
Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode.

2.4.2 EFS

Data fra VIALE-A

Eventfri overlevelse er estimeret for ITT-populationen. Ansøger anvender data, der indgår i publikationen i NEJM, med data cut-off den 4. januar 2020. *Event-free survival* (EFS) er defineret som tid fra behandlingsstart til første dokumenterede progression (målt ved antal blaster i knoglemarv¹), relaps efter CR/CRi, *treatment failure* (ingen opnåelse af CR eller $< 5\%$ knoglemarvsblaster efter 6 mindst serier af behandling) eller død af alle årsager.

Behandling med venetoclax i kombination med azacitidin forbedrede EFS sammenlignet med placebo + azacitidin (HR 0,63 [95 % CI: 0,50; 0,80]). Median EFS var hhv. 9,8 mdr. (8,4-11,8) og 7,0 mdr. (5,6-9,5).



Figur 1. Eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin og for placebo + azacitidin

¹Definition af progression: 50 % øgning af knoglemarvsblaster fra baseline (minimum 15 %-points øgning som krav i tilfælde med $< 30\%$ blaster ved baseline; eller vedvarende blasttal på $> 70\%$ i minimum 3 mdr.; uden mindst 100 % forbedring i ANC til et absolut niveau ($> 0,5 \times 10^9/L$ [$500/\mu L$], og/eller antal blodplader $> 50 \times 10^9/L$ [$50\,000/\mu L$] non-transfused); eller 50 % øgning i perifere blaster (WBC \times % blaster) $> 25 \times 10^9/L$ ($> 25\,000/\mu L$); eller ny ekstramedullær sygdom.

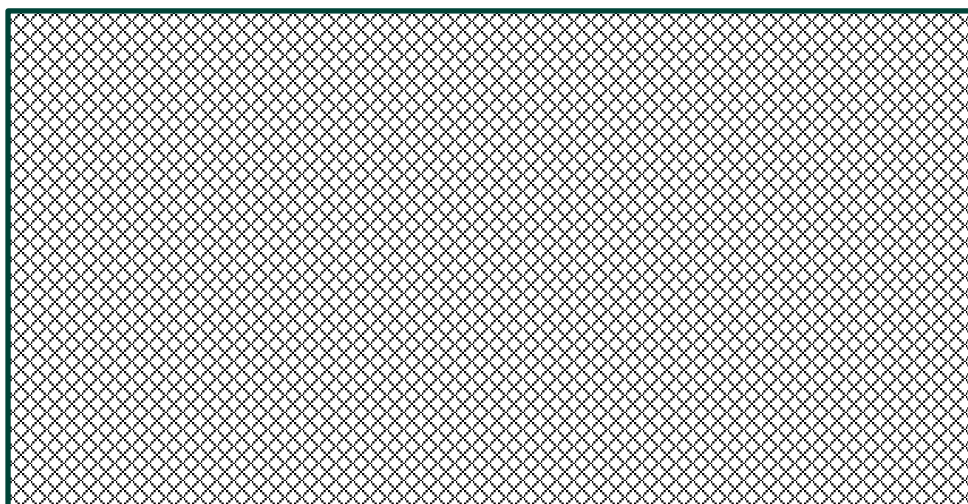
Medicinerådets vurdering af EFS

De kliniske data viser, at venetoclax i kombination med azacitidin medfører en gevinst på EFS for patientgruppen sammenlignet med azacitidin monoterapi. Data er modent for median EFS. EFS-kurven for komparator er repræsentativ i forhold til en tilsvarende dansk patientgruppe.

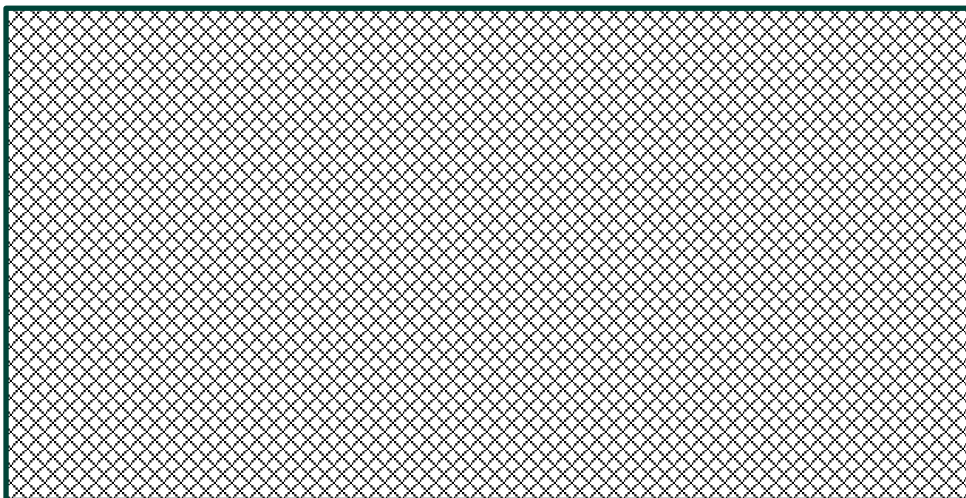
Ekstrapolering af EFS-data fra VIALE-A

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende venetoclax i kombination med azacitidin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede EFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Uden at forholde sig til, om der er proportional hazard eller ej mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, estimerer og ekstrapolerer ansøger eventfri overlevelse separat for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af eventfri overlevelse. Ansøger vælger at ekstrapolere EFS-data med forskellige parametriske fordelinger for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, da der ses forskellige responsmønstre med de to behandlinger. Ansøger har valgt at anvende en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin, se den orange kurve i Figur 2. Til at ekstrapolere eventfri overlevelse for azacitidin monoterapi anvender ansøger derimod en eksponentiel fordeling, se den blå kurve i Figur 3.



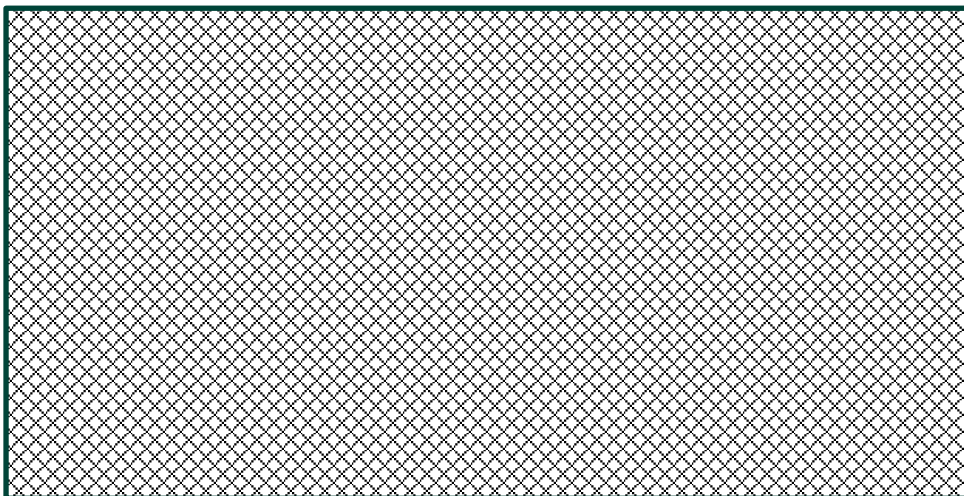
Figur 2. Ekstrapoleringer af eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin



Figur 3. Ekstrapoleringer af eventfri overlevelse for azacitidin monoterapi

I VIALE-A opnåede patienter i behandling med venetoclax i kombination med azacitidin et hurtigere respons end komparator. 66 % af patienterne i interventionsarmen opnåede CRi, hvorimod det kun blev opnået for 28 % i komparatorarmen. Ansøger argumenterer for, at de fleste tilbagefald efter behandling med intensiv induktionskemoterapi vil ske inden for de første 18 måneder, og antager, at dette også vil være gældende for behandling med venetoclax i kombination med azacitidin, selvom det er vedvarende behandling. Ansøger vurderer, at en andel af patienter vil forblive i remission i årevis med minimal risiko for tilbagefald efter de to år. Ansøger antager på den baggrund, at de patienter, der stadig er eventfri efter 2 år, også har vedvarende CR/CRi og derfor ikke kan opleve tilbagefald (dvs. at de antages at være kureret).

Figur 4 viser den observerede og ekstrapolerede EFS-kurve for venetoclax i kombination med azacitidin sammenholdt med den observerede og ekstrapolerede EFS-kurve for azacitidin monoterapi. De stiplede kurver viser langtidsoverlevelsen for patienter, der antages at være kureret.



Figur 4. Observerede og ekstrapolerede EFS-kurver for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi i ansøgers analyse

Median, 2-års og 4-års rate for eventfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i ansøgers analyse er præsenteret i Tabel 5.

Tabel 5. Ansøgers antagelser vedr. median-, 2-års og 4-års rate for EFS, ikke-diskonterede tal

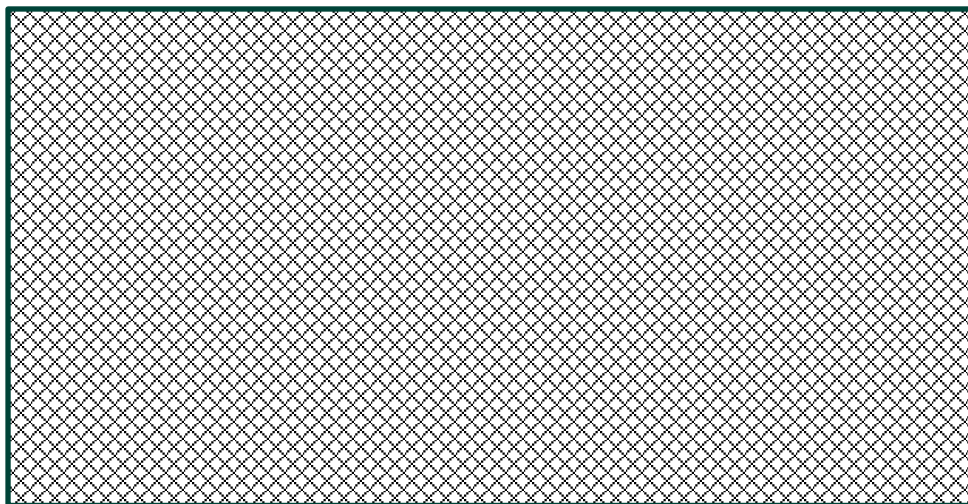
Behandling	Median fra VIALE-A [måneder]	Median EFS i modellen [måneder]	2-års rate i modellen	4-års rate i modellen
Venetoclax i kombination med azacitidin	9,8	XXXX	XXXX	XXXX
Azacitidin monoterapi	7,0	XXXX	XXXX	XXXX

Medicinrådets vurdering af ekstrapolering af EFS-data

Medicinrådet accepterer ansøger valg om at anvende forskellige parametriske distributioner til at ekstrapolere EFS-data for hhv. venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi. Medicinrådet vurderer, at ekstrapolering af EFS med eksponentiel fordeling for azacitidin monoterapi giver mediane og forventede gennemsnitlige estimer for tid til progression, som stemmer overens med klinisk erfaring, hvis der ses bort fra antagelsen om kurering. Medicinrådet vurderer derimod, at ansøgers ekstrapolering af data for venetoclax i kombination med azacitidin med den parametriske fordeling Gompertz overestimerer eventfri overlevelse. Overestimeringen skyldes primært halen for Gompertz, som ligger højere end for de øvrige ekstrapoleringer. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at ekstrapolering af eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin med en generaliseret gammafordeling vil være mere klinisk plausibel. For at undersøge denne ændrings betydning for analysens resultat udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor

ansøgers foretrukne ekstrapolering for venetoclax i kombination med azacitidin anvendes.

Medicinerådets foretrukne ekstrapolering af eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi kan ses i Figur 5.



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for eventfri overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi i Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet vurderer, at antagelsen om, at patienter, der stadig er i EFS efter 2 år, vil have vedvarende CR/CRi og derfor kan vurderes kureret, er behæftet med væsentlig usikkerhed. Medicinerådet vurderer, at der mangler data til at underbygge antagelsen om, at venetoclax i kombination med azacitidin eller azacitidin monoterapi skulle være kurativt, men at data derimod viser, at venetoclax i kombination med azacitidin vil inducere længerevarende remission, mens behandlingen gives. Medicinerådet vurderer, at det er urealistisk at antage, at ingen patienter vil få tilbagefald efter afsluttet behandling – særligt også, fordi behandlingen fortsættes til progression, og der ikke er undersøgt effekt efter ophør med behandling. Baseret på klinisk erfaring forventes det, at nogle patienters sygdom igen vil progrediere efter afsluttet behandling. Medicinerådet vælger derfor ikke en model, hvor patienterne antages kureret efter en given tidshorisont. Patienterne har derfor mulighed for at progrediere i hele modellens tidshorisont, hvorfor de ekstrapolerede kurver i Figur 5 anvendes i hele modellens tidshorisont. Denne ændring har stor betydning for analysens resultat.

Median, 2-års og 4-års rate for eventfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 6. Medicinrådets antagelser vedr. median, 2-års og 4-års rate for EFS, ikke-diskonterede tal

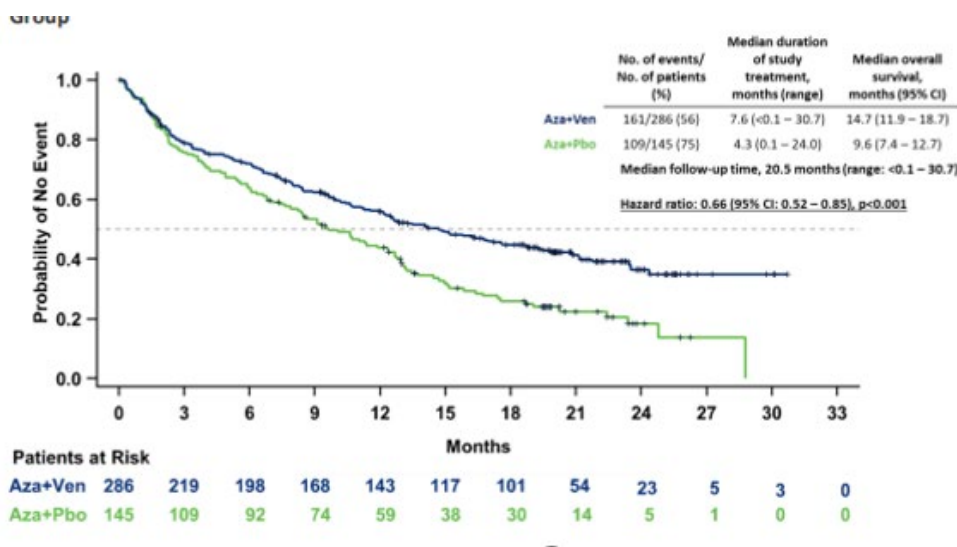
Behandling	Median fra VIALE-A [måneder]	Median EFS i modellen [måneder]	2-års rate i modellen	4-års rate i modellen
Venetoclax i kombination med azacitidin	9,8	XXXX	XXXX	XXXX
Azacitidin monoterapi	7,0	XXXX	XXXX	XXXX

2.4.3 Overlevelse

Data fra VIALE-A

Overlevelse er estimeret for ITT-populationen. Ansøger anvender data, der indgår i publikationen i NEJM, med data cut-off den 4. januar 2020. Median opfølgningstid er 20,5 mdr. (< 0,1-30,7). Ved data cut-off var median behandlingstid i interventionsarmen 7,6 mdr. (< 0,1-30,7) og i kontrolarmen 4,3 mdr. (0,1-24,0), og hhv. 77 (27 %) og 18 (12 %) af patienterne var fortsat under behandling.

Medianoverlevelsen var 14,7 mdr. (95 % CI: 11,9; 18,7) i interventionsarmen og 9,6 mdr. (95 % CI: 7,4; 12,7) i kontrolarmen (Figur 6). Risikoen for død var lavere i interventionsarmen (HR: 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,85)). For en subgruppe af patienter med respons (CR + CRi, se afsnit 2.4.4) var 2-årsoverlevelsen hhv. 73,6 % med venetoclax i kombination med azacitidin og 63,6 % med placebo + azacitidin.



Figur 6. Samlet overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi

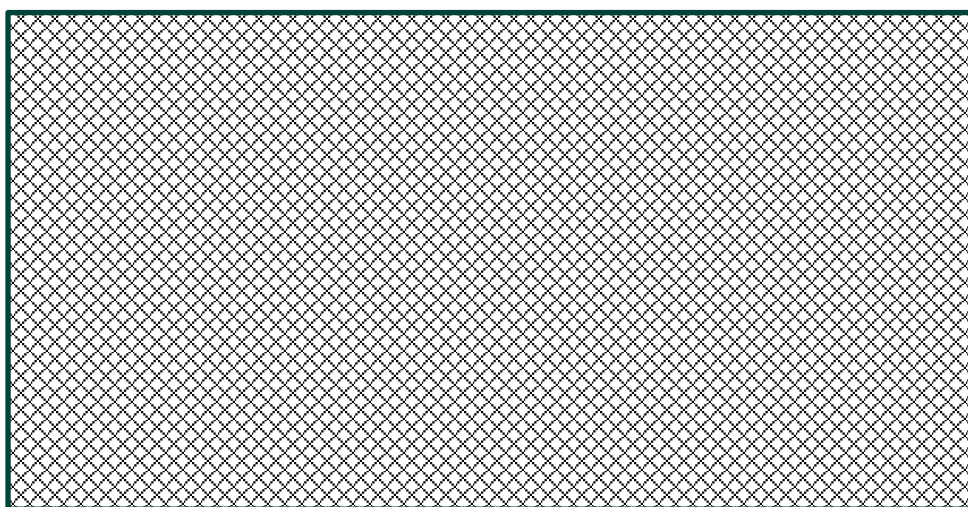
Medicinerådets vurdering af OS

De kliniske data viser, at venetoclax i kombination med azacitidin medfører en samlet overlevelsesgevinst for patientgruppen sammenlignet med placebo og azacitidin. Data for median OS er modent. Overlevelsen i komparatorgruppen ser repræsentativ ud for en tilsvarende dansk patientgruppe.

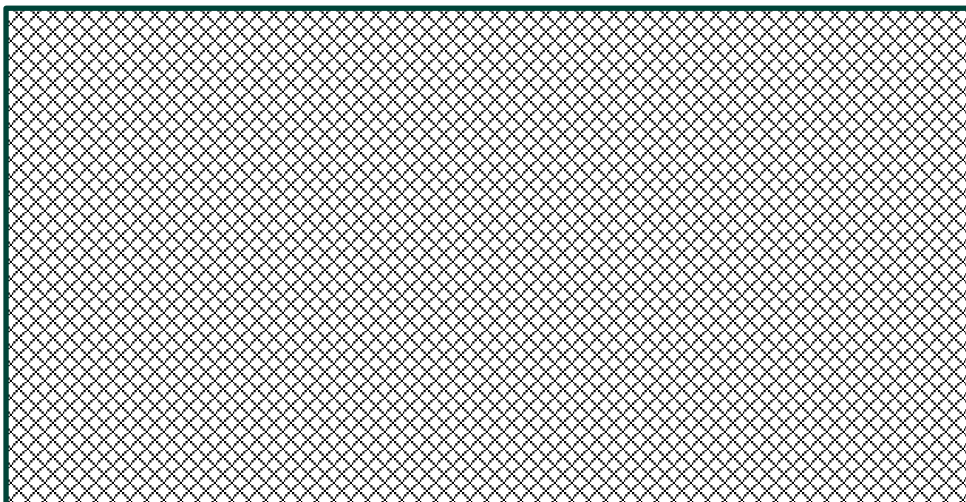
Ekstrapolering af OS-data fra VIALE-A

På samme vis som for EFS-data, se afsnit 2.4.2, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data.

Uden at forholde sig til, om der er proportional hazard eller ej mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, estimerer og ekstrapolerer ansøger eventfri overlevelse separat for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af samlet overlevelse. Ligeledes uden at forholde sig til, om der er proportional hazard eller ej mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, vælger ansøger at ekstrapolere OS-data med forskellige parametriske fordelinger for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, da der ses forskellige responsmønstre mellem de to behandlinger. Ansøger har valgt at anvende en Weibull-fordeling til at ekstrapolere overlevelsen for venetoclax i kombination med azacitidin, se den røde kurve i Figur 7. Til at ekstrapolere overlevelsen for azacitidin monoterapi anvender ansøger en eksponentiel fordeling, se den blå kurve i Figur 8.



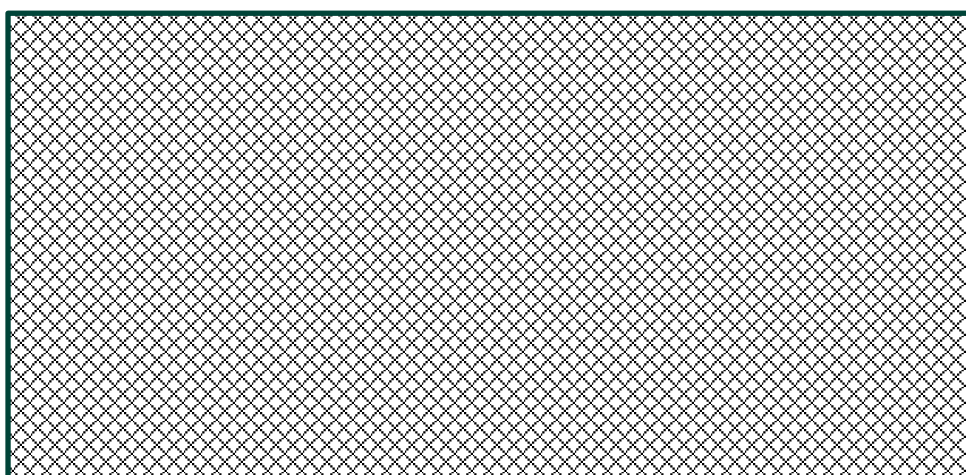
Figur 7. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for venetoclax i kombination med azacitidin



Figur 8. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for azacitidin monoterapi

Som beskrevet i afsnit 2.4.2 antager ansøger, at patienter, der stadig er i eventfri overlevelse efter 2 år, fortsat vil have vedvarende CR/CRi og derfor kan vurderes kureret. Ansøger antager, at dødeligheden for de patienter, der vurderes at være kurerede, er det dobbelte af dødeligheden i baggrundsbefolkningen. Baggrundsbefolkningens dødelighed er baseret på tal fra Danmarks Statistik [13]. Overlevelseskurver for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, som genereres i ansøgers analyse, kan ses i Figur 9 som hhv. den orange og den blå kurve.

Antagelsen om, at patienter, der kan vurderes kurerede, har en dobbelt så høj dødelighed som baggrundsbefolkningen, er baseret på sammenligning af den ekstrapolerede overlevelseskurve for azacitidin monoterapi med data fra et svensk registerstudie, som inkluderer voksne patienter diagnosticeret med AML i Sverige mellem 2007 og 2015 [14]. Ved at sætte risikoen for død hos kurerede lig med baggrundsbefolkningen overvurderer den ekstrapolerede kurve for azacitidin monoterapi den langsigtede overlevelse sammenlignet med registerdata. Ved at anvende en dobbelt så høj dødelighed passer den ekstrapolerede overlevelseskurve for azacitidin med overlevelseskurven fra registerstudiet.



Figur 9. Observerede og ekstrapolerede overlevelseskurver for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi i ansøgers analyse. De ekstrapolerede kurver er justeret for overlevelsen for patienter, der er kureret efter 2 år uden tilbagefald.

Median, 2-års og 4-års rate for overlevelsen baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 7. De ekstrapolerede kurver er justeret for overlevelsen for patienter, der er kureret efter 2 år uden tilbagefald.

Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. median, 2-års og 4-års rate for OS, ikke-diskonterede tal

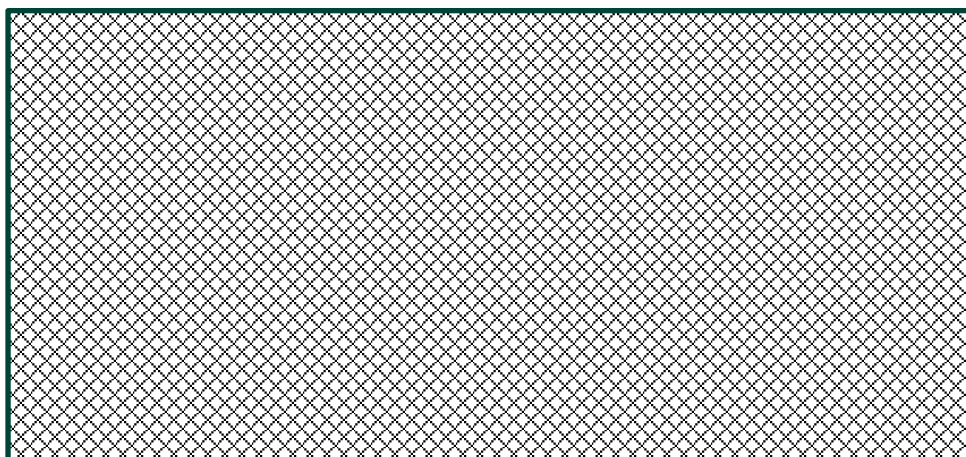
Behandling	Median fra VIALE-A [måneder]	Median OS i modellen [måneder]	2-års rate i modellen	4-års rate i modellen
Venetoclax i kombination med azacitidin	14,7	XXXX	XXXX	XXXX
Azacitidin monoterapi	9,6	XXXX	XXXX	XXXX

Medicinrådets vurdering af ekstrapolering af OS-data

Medicinrådet accepterer ansøgers valg om at anvende forskellige parametriske distributioner til at ekstrapolere OS-data for hhv. venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi. Medicinrådet vurderer, at ekstrapolering af OS for azacitidin monoterapi med eksponentiel fordeling giver mediane og forventede gennemsnitlige estimater for tid til død, som stemmer overens med klinisk erfaring.

Når ekstrapoleringen af OS for venetoclax i kombination med azacitidin sammenholdes med Medicinrådets valgte ekstrapolering for EFS, giver ansøgers valgte ekstrapolering samtidig det mest klinisk plausible patientforløb, således at patienter, som får venetoclax i kombination med azacitidin, vinder langt størstedelen af deres levetidsgevinst i det eventfrie stadie og ikke i det progredierede stadie sammenlignet med behandling med azacitidin monoterapi.

Medicinrådets ekstrapolering af overlevelsen for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, ved anvendelse af ansøgers fortrukne kurver, kan ses i Figur 10. Som beskrevet i afsnit 2.4.2 vælger Medicinrådet ikke en model, hvor patienterne antages kureret efter en given tidshorisont. Derfor anvendes de ekstrapolerede kurver i Figur 10 i hele modellens tidshorisont.



Figur 10. De observerede OS-kurver og de ekstrapolerede OS-kurver for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi i Medicinrådets hovedanalyse

Median, 2-års og 4-års rate for overlevelsen baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Medicinrådets antagelser vedr. median, 2-års og 4-års rate for OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median fra VIALE-A [måneder]	Median OS i modellen [måneder]	2-års rate i modellen	4-års rate i modellen
Venetoclax i kombination med azacitidin	14,7	XXXX	XXXX	XXXX
Azacitidin monoterapi	9,6	XXXX	XXXX	XXXX

2.4.4 Sammensat responsrate (composite complete remission (CR + CRi))

Sammensat responsrate (CR + CRi) er defineret ud fra følgende to mål:

Komplet remission (CR): Absolut antal neutrofile > 1.000/kubikmillimeter, uafhængighed af transfusion af røde blodceller og knoglemarv med < 5 % blaster.

Komplet remission med inkomplet hæmatologisk genopretning (CRi): Defineret ligesom CR, med undtagelse af neutropeni (absolut antal neutrofiler ≤ 1.000/kubikmillimeter) eller trombocytopeni (antal blodplader ≤ 100.000/kubikmillimeter).

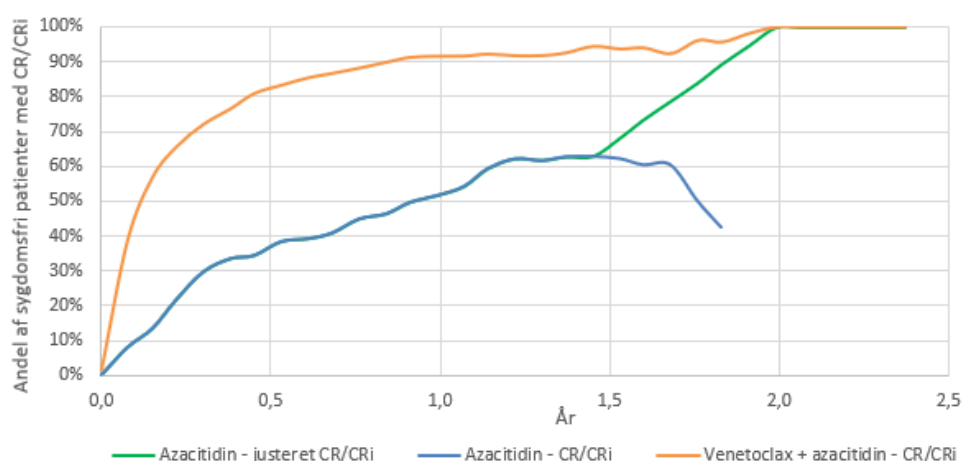
Behandling med venetoclax i kombination med azacitidin resulterede i en fordobling af andel patienter med respons (CR + CRi) sammenlignet med placebo + azacitidin (66 % vs. 28 % $p < 0,001$). Responset sker tidligere i interventionsarmen, idet de tilsvarende andele ved starten af 2. behandlingscyklus var 43,4 % vs. 7,6 % ($p < 0,001$). Median tid til første respons (CR eller CRi) var kortere i interventionsarmen (1,3 vs. 2,8 mdr.), og varigheden af sammensat respons var længere (intervention: 17,5 mdr. (95 % CI: 13,6; *not reached* (NR)) komparator: 13,4 mdr. (95 % CI: 5,8; 15,5)). Komplet remission (CR) blev opnået hos hhv. 36,7 % og 17,9 % ($p < 0,001$) af patienterne, og varigheden heraf var 17,5 mdr. (15,3-NR) og 13,3 mdr. (8,5-17,6).

Medicinerådets vurdering af sammensat responsrate

Medicinerådet vurderer, at behandling med venetoclax i kombination med azacitidin har en positiv effekt på respons, idet respons ved behandling med venetoclax i kombination med azacitidin ses hurtigere og har længere varighed end ved behandling med azacitidin monoterapi.

Ekstrapolering af CR/CRi-data fra VIALE-A

Til at estimere andelen af eventfri patienter i CR/CRi anvendes det observerede CR/CRi-data fra VIALE-A. Det observerede CR/CRi-data for venetoclax i kombination med azacitidin viser, at CR/CRi-kurver over tid konvergerer med EFS-kurven, hvilket betyder, at alle patienter, der er eventfri to år efter behandlingsstart, har CR/CRi. Denne tendens kan ligeledes ses, når der kigges på andelen af eventfri patienter, der har opnået CR/CRi (se den orange kurve i Figur 11). Samme tendens er dog ikke lige så tydelig for patienter, der behandles med azacitidin monoterapi (se den blå kurve i Figur 11), hvilket ansøger vurderer skyldes, at der er få eventfri patienter i live efter ca. 1,5 år. Ansøger vurderer, at det ikke er plausibelt, at andelen af sygdomsfri patienter i CR/CRi skulle falde efter ca. 1,5 år. Ansøger vælger derfor at justere den observerede kurve for CR/CRi ved at antage en lineær stigning til 100 % mellem ca. år 1,5 og år 2, således at alle patienter, som er eventfri ved år 2, også er i CR/CRi (se den grønne kurve i 11).



Figur 11. Andelen af eventfri patienter, der har opnået CR/CRi

Medicinerådets vurdering af ekstrapolering af CR/CRI-data

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at det er rimeligt at antage, at andelen af patienter, der ikke er progredieret efter to år, også forventes at være i CR/CRI.

2.4.5 Livskvalitet

I VIALE-A blev livskvalitet målt som "tid til forværring" (*time to deterioration* (TTD)) fra baseline via PROMIS-Fatigue-skalaen (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue SF7a patient questionnaire*), EORTC-C30-spørgeskemaet (*European Organization for Research and Treatment of Cancer C30*) for underskalaerne *global health status* (GHS/QoL) og *physical functioning* (PF) samt for EQ-VAS (*EuroQol visual analog-skalaen*). Data blev indsamlet på dag 1 i hver cyklus af 28 dage.

TTD blev defineret som forværring fra baseline med tærskelværdier af ≥ 10 , 7 eller 5 point for hhv. PROMIS-Fatigue-skalaen, EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS. Forskelle i TTD mellem de to arme blev analyseret vha. Kaplan-Meier-kurver, ujusterede *log-rank*-tests og *Cox proportional hazards*-modeller justeret for alder, baseline ECOG og *patient-reported outcomes* (PRO)-score, AML-type og cytogenetisk risikokategori. TTD-analyserne blev udført for alle patienter i det fulde datasæt, som overlevede indtil en given måling, og som havde data for mindst én måling af PRO fra baseline.

PROMIS-Fatigue-skalaen er et spørgeskema med 13 spørgsmål, der måler på patientens træthed (fatigue) i daglige aktiviteter henover den seneste uge. Højere score indikerer mindre træthed. Måleredskabet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål opdelt på følgende domæner: fem funktionskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100, hvor høj score indikerer højere niveau af livskvalitet. I ansøgningen er rapporteret resultater for subdomænerne *global health status* (GHS/QoL) og *physical functioning* (PF). Måleredskabet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

I VIALE-A er data rapporteret som en visuel analog skala (VAS), som går fra 0 til 100. EQ-VAS er et generisk livskvalitetsinstrument og giver patientens perspektiv for det overordnede helbred uanset sygdom. Måleredskabet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. Høj score betyder god livskvalitet.

Data for EQ-5D-5L-spørgeskemaet fra VIALE-A er anvendt til at estimere den præferencevægtede HRQoL (helbredsrelateret livskvalitet) i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3.

Behandling med venetoclax i kombination med azacitidin indikerede længere tid til forværring målt på *global health status* (GHS)-skalaen (median: 16,5 mdr. [95 % CI: 9,8; NE] vs. 9,3 mdr. [95 % CI: 4,7; 16,6], $P = 0,066$) og vedrørende fatigue (9,3 mdr. [95 % CI: 7,2; 16,6] vs. 8,6 mdr. [95 % CI: 4,2; 16,6] $P = 0,189$) sammenlignet med komparator. Patienter behandlet med venetoclax i kombination med azacitidin havde længere tid til forværring af *physical functioning* (PF) (9,7 mdr. [95 % CI: 6,7; 16,0] vs. 6,2 mdr. [95 % CI:

4,7; 9,5], $P = 0,028$) og for *health status* målt på *visual analog scale* (EQ-VAS) (10,7 mdr. [95 % CI: 7,5; 18,6] vs. 3,9 mdr. [95 % CI: 2,4; 7,4], $P < 0,001$) end komparator [5].

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at resultaterne for livskvalitet indikerer, at der går længere tid, inden patienternes livskvalitet relateret til fysisk funktion og livskvalitet målt på VAS-skalaen forværres. Dog bemærkes det, at data for livskvalitet er målt på dag 1 af hver ny cyklus, hvilket betyder, at patienterne ved tidspunktet for måling har haft mulighed for at restituere efter eventuelle bivirkninger. Det kan medføre, at bivirkningernes indvirkning på livskvaliteten ikke indfanges i spørgeskemaerne. Medicinrådet bemærker, at en væsentlig forskel ikke kan genfindes i de andre anvendte skalaer, og at der ikke antages at være en forskel mellem de to behandlingsarme i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4.6 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser er opgjort som *treatment emergent adverse events* (TEAEs), dvs. enhver uønsket hændelse, som vurderes relateret til lægemidlerne. Alle patienter, som modtog mindst én dosis af enten azacitidin eller venetoclax, og som havde mindst 6 måneders opfølgning, er inkluderet i *safety*-analysen (intervention $n = 283$; komparator $n = 144$). TEAEs blev defineret som uønskede hændelser, som viser sig fra tidspunktet for første dosis og indtil 30 dage efter stop med behandling. Graden af uønskede hændelser blev graderet efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.03.

Den mediane behandlingsvarighed var 7,6 mdr. ($< 0,1-30,7$) for venetoclax i kombination med azacitidin og 4,3 mdr. ($0,1-24,0$) for komparator. Det mediane antal behandlingsserier var 7 ($1,0-30,0$) for venetoclax i kombination med azacitidin og 4,5 ($1,0-26,0$) for komparator. Data for uønskede hændelser bør vurderes ud fra disse forskelle.

Alle patienter i VIALE-A havde mindst én *treatment-emergent* uønsket hændelse. De hyppigst rapporterede \geq grad 3 hæmatologiske uønskede hændelser (intervention/komparator) inkluderede trombocytopeni (45 %/38 %), neutropeni (42 %/29 %), febril neutropeni (42 %/19 %), anæmi (26 %/20 %) og leukopeni (21 %/12 %). Tilsvarende (intervention/komparator) for uønskede hændelser grad ≥ 3 var febril neutropeni (34 % vs. 12 %) og lungebetændelse (17 % vs. 22 %). Tumorlysesyndrom (TLS) blev rapporteret for 3 (1 %) patienter i interventionsarmen under opjusteringen af dosis af venetoclax. Kun 1 patient havde symptomer for TLS, mens de andre 2 tilfælde blev identificeret via laboratorieværdier.

87 % i interventionsarmen med CR/CRh² havde grad 4 cytopeni, der varede mere end 7 dage (13 % 0 hændelser, 19 % 1 hændelse, 68 % ≥ 2 hændelser). Tilsvarende var der i

² Definition af komplet remission med partielt hæmatologisk remission (CRh): som kriterierne for komplet remission (se afsnit 2.4.4) med den forskel, at tærsklen for antallet af neutrofiler og blodplader var lavere (for neutropeni > 500 /kubikmillimeter og for blodplader > 50.000 /kubikmillimeter).

komparatorarmen 45 % med CR/CRh, som havde grad 4 cytopeni, der varede mere end 7 dage (55 % 0 hændelser, 24 % 1 hændelse, 21 % ≥ 2 hændelser).

Pausering af behandling mellem cyklusser sås hos hhv. 72 % og 57 % i interventions- og komparatorarmen. Andelen af patienter, der ophørte med behandling pga. uønskede hændelser, var sammenlignelig mellem de to arme med hhv. 24 % i interventionsarmen og 20 % i komparatorarmen. De hyppigste hændelser, der ledte til dosisafbrydelse eller reduktion, var neutropeni (19 %), febril neutropeni (20 %) og trombocytopeni (10 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er flere betydende bivirkninger ved behandling med venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignet med placebo + azacitidin. Der var flere patienter i interventionsarmen, der havde grad 4 cytopeni i mere end 7 dage, og det forekom hyppigere end hos komparator. Derudover var der flere i interventionsarmen, der blev pauseret, hvilket dog ikke påvirkede andelen af patienter, som ophørte med behandling i særlig grad. Febril neutropeni var den hyppigste årsag til dosispausering eller reduktion.

Medicinrådet bemærker, at omkring 40 % af patienterne ved baseline havde en PS på 2, og omkring halvdelen havde grad 4 neutropeni, grad 2 anæmi og grad 3 eller 4 trombocytopeni. Disse forhold ved baseline bør medtages i vurderingen af venetoclax.

Sikkerhedsprofilen for venetoclax vurderes at være velkendt fra patienter med CLL, men Medicinrådet bemærker, at forekomsten af neutropeni, febril neutropeni og infektioner er højere i AML-populationen.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiet VIALE-A har overordnet set lav risiko for bias, hvad angår de objektive effektmål; overlevelse, responsrate og EFS.

Da datagrundlaget kun består af et enkelt studie, er det behæftet med usikkerhed.

Det er usikkert, om data for livskvalitet opfanger forhold omkring behandling grundet tidspunktet for målingerne (dag 1 i hver ny behandlingscyklus).

Derudover bør data for uønskede hændelser betragtes ud fra, at der er forskel i gennemsnitlig behandlingsvarighed og i antal serier af behandling mellem de to arme (længere behandling + flere serier i interventionsarmen, se afsnit 2.4.6).

Medicinrådet vurderer, at antagelsen om, at patienter, der stadig er i EFS efter 2 år, vil have vedvarende CR/CRi og derfor kan vurderes kureret for deres sygdom, er behæftet med væsentlig usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at der mangler data til at underbygge denne antagelse. Data viser derimod, at venetoclax i kombination med azacitidin vil medføre længerevarende remission, mens behandlingen gives.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignet med azacitidin monoterapi.

Analysen er baseret på VIALE-A-studiet [15]. Der anvendes således data for eventfri overlevelse, samlet overlevelse og CR/CRi fra VIALE-A-studiet, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 25 år, da patienterne i gennemsnit var 75 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

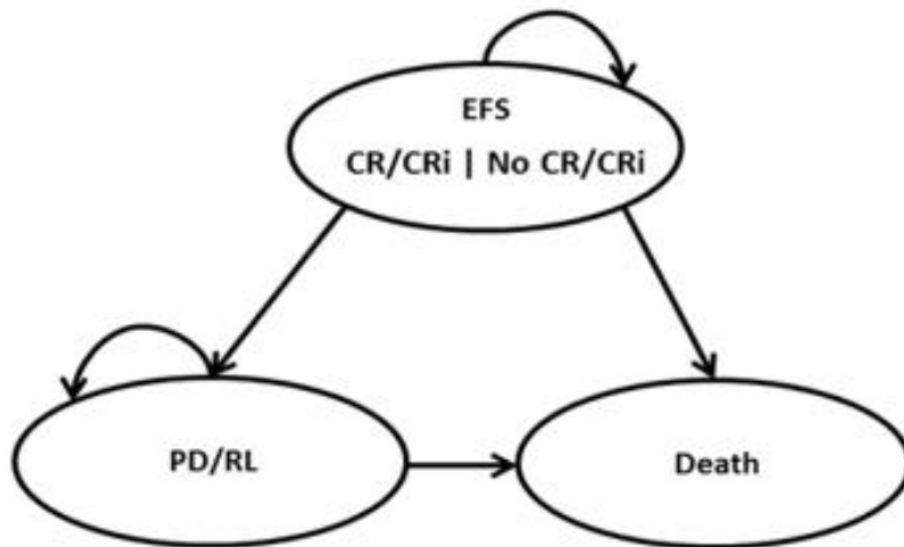
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorisont, da den dækker alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem azacitidin og behandlingsfri observation. Dette indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i væsentlig grad. Medicinrådet accepterer desuden ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignet med azacitidin monoterapi. Ansøgers model består af tre stadier: eventfri sygdom, progredieret sygdom og død, se Figur 12 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet eventfri, som er opdelt i patienter med eller uden CR/CRi. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i det eventfri stadie bestemmes ud fra EFS-data fra VIALE-A. Andelen af patienter med eller uden CR/CRi bestemmes ud fra CR/CRi-data fra VIALE-A. Fra det eventfri stadie kan patienten bevæge sig videre til det progredierede stadie eller til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra EFS- og OS-data fra VIALE-A som den andel af patienter, der hverken befinder sig i det eventfri stadie eller stadiet død. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra VIALE-A.

Modellen har en cykluslængde på 28 dage, hvilket svarer til cykluslængden for behandling med azacitidin. Ansøger benytter *half-cycle correction*.

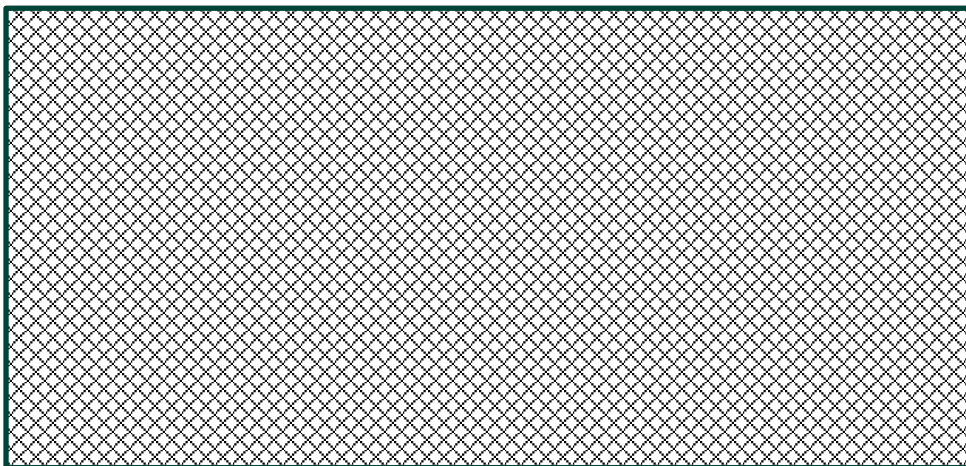


Figur 12. Beskrivelse af modelstrukturen

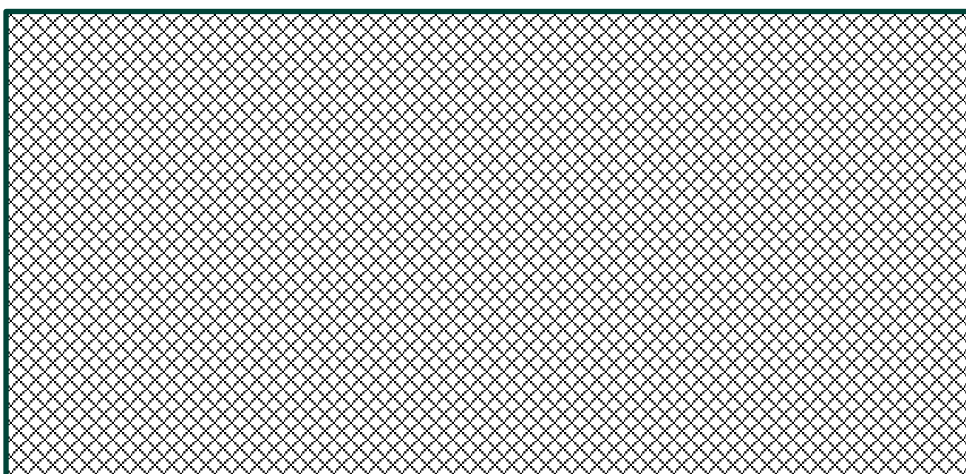
EFS: Eventfri overlevelse (eventfri sygdom); PD/RL: Progredieret sygdom.

Idet opfølgningen i VIALE-A-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont i modellen, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata for OS, EFS og CR/CRi, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.

Ud over effektmålene, OS, EFS og CR/CRi, er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (time on treatment (ToT)). Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra VIALE-A. Ansøger vælger at estimere og ekstrapolere ToT-data med separate modeller for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi svarende til fremgangsmåden for EFS og OS. Ansøger har valgt at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere ToT for venetoclax i kombination med azacitidin (lilla kurve i Figur 13). Ekstrapolering med en eksponentiel fordeling giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med venetoclax i kombination med azacitidin på [REDACTED]. Til at ekstrapolere ToT for azacitidin monoterapi anvender ansøger derimod en log-normal fordeling (rød kurve i Figur 14). Ekstrapolering med en log-normal fordeling giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med azacitidin på [REDACTED].



Figur 13. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for venetoclax i kombination med azacitidin



Figur 14. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for azacitidin monoterapi

Medicinerådets vurdering af modellen

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model.

Medicinerådet forventer ikke, at behandling med venetoclax i kombination med azacitidin stoppes, hvis patienten stadig er i CR/CRI, og bivirkningerne er acceptable. Alligevel vurderes Weibull eller eksponentiel at være de mest klinisk plausible fordelinger til at ekstrapolere data for behandlingsvarigheden. Medicinerådet vurderer dog ikke, at der er overensstemmelse mellem ansøgers valgte ekstrapolering af ToT for interventionen og antagelsen om, at patienterne ikke vil stoppe med behandlingen, hvis de stadig har gavn af den. I ansøgers model estimeres tiden i det eventfrie stadie næsten dobbelt så lang som behandlingsvarigheden for venetoclax i kombination med azacitidin. Medicinerådet forventer, at behandlingsvarigheden for venetoclax i kombination med azacitidin og den estimerede tid i det eventfrie stadie er mere sammenlignelig og bør følge hinanden tæt, ligesom det ses i det observerede data.

Medicinerådet vurderer, at Weibull er en mere klinisk plausibel fordeling til ekstrapolering af behandlingsvarigheden for venetoclax i kombination med azacitidin, og den har samtidig bedre statistisk fit end eksponentiel-funktionen. Ekstrapolering med en Weibull-fordeling giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med venetoclax i kombination med azacitidin på [REDACTED]

For azacitidin monoterapi vurderer Medicinerådet, at den estimerede behandlingsvarighed er for lang, når den sammenholdes med EFS. Medicinerådet vælger derfor at ekstrapolere behandlingsvarigheden for azacitidin monoterapi med den eksponentielle fordeling, hvilket giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med azacitidin monoterapi på [REDACTED]

Tabel 9 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, tid med eventfri sygdom, tid med progredieret sygdom og tid til død, som benyttes i Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 9. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid med eventfri sygdom, tid med progredieret sygdom og tid til død (OS), ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	Eventfri [år]	Progredieret [år]	OS [år]
Venetoclax i kombination med azacitidin	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Azacitidin monoterapi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

OS: Samlet overlevelse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I VIALE-A-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L. EQ-5D-5L blev indsamlet ved baseline og på dag 1 i hver 2. cyklus af 28 dage indtil progression, tilbagefald defineret ved CR/CRi eller behandlingsstop. Efter progression, tilbagefald eller behandlingsstop havde patienterne et sidste besøg, hvor der ligeledes blev indsamlet EQ-5D-5L-data.

Antal observationer for indsamlet EQ-5D-5L-data samlet for både patienter i venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi i de respektive cyklusser er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Antal observationer for indsamlet EQ-5D-5L

Tidspunkt	Antal observationer
Baseline	[REDACTED]
Cyklus 3	[REDACTED]
Cyklus 5	[REDACTED]

Tidspunkt	Antal observationer
Cyklus 7	XXXX
Cyklus 9	XXXX
Cyklus 11	XXXX
Cyklus 13	XXXX
Cyklus 15	XXXX
Cyklus 17	XXXX
Cyklus 19	XXXX
Cyklus 21	XXXX
Cyklus 23	XXXX
Cyklus 25	XXXX

Note: Tælleren er antal patienter, der har udfyldt EQ-5D-5L i den respektive cyklus. Nævneren er antal patienter, der fortsat er i behandling. Cykluslængden er 28 dage.

Ansøger antager, at HRQoL i de forskellige sundhedsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, da der ikke var klinisk signifikant forskel på værdierne for livskvalitet imellem intervention og komparator, se afsnit 2.4.5. Ansøger anvender derfor de samlede gennemsnitlige værdier for venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi fra VIALE-A-studiet. De anvendte værdier for livskvalitet er baseret på de danske præferencevægte [16] og er efterfølgende aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De estimerede gennemsnitlige HRQoL for sundhedsstadierne eventfri sygdom med/uden CR/CRi og progredieret sygdom er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Estimerede gennemsnitlige HRQoL for sundhedsstadierne eventfri sygdom med/uden CR/CRi og progredieret sygdom

Stadie	HRQoL	95 % CI	Antal besvarelser	Reference
Eventfri sygdom med CR/CRi	0,82	(0,78; 0,84)	674	VIALE-A – begge arme
Eventfri sygdom uden CR/CRi	0,81	(0,79; 0,85)	377	VIALE-A – begge arme
Progredieret sygdom	0,71	(0,67; 0,76)	122	VIALE-A – begge arme

Ansøger har inkluderet ændring i patientens HRQoL i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ for at reflektere den midlertidige ændring i

livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. Ansøger antager, at andelen af patienterne, der får en af nedenstående bivirkninger, oplever en ændring i livskvalitet i én cyklus (28 dage). Der tages således ikke højde for, at nogle patienter vil opleve samme bivirkning flere gange.

De anvendte estimater for ændring i HRQoL er baseret på EQ-5D-5L-data fra VIALE-A-studiet, se Tabel 12.

Tabel 12. Anvendte ændringer i HRQoL for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+

Bivirkninger	Ændring i HRQoL	95 % CI	Antal besvarelser	Reference
Neutropeni/febril neutropeni	0,02	(-0,01; 0,06)	347	VIALE-A
Trombocytopeni	-0,03	(-0,06; 0,01)	285	VIALE-A
Anæmi	0,01	(-0,04; 0,06)	155	VIALE-A
Leukopeni	-0,01	(-0,06; 0,05)	135	VIALE-A
Hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypofosfatæmi	-0,03	(-0,12; 0,06)	44	VIALE-A
Pneumoni	-0,05	(-0,13; 0,03)	18	VIALE-A
Hypertension	-0,04	(-0,13; 0,05)	18	VIALE-A

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af HRQoL for patienter baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte samt aldersjusteret. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at den estimerede livskvalitet i EFS-stadiet synes plausibel, hvorimod livskvaliteten i det progredierede stadie virker høj. Medicinerådet bemærker, at der i alt blev indsamlet 1.051 besvarelser fra sygdomsfri patienter med eller uden CR/CRI og kun 122 besvarelser fra patienter med tilbagefald i VIALE-A. Altså blev der indsamlet langt færre besvarelser for patienter, der har fået tilbagefald, hvilket bidrager til usikkerhed i analysen. Da livskvalitetsmåling for patienter, der er progredieret, kun blev indsamlet ved ét besøg (sidste besøg efter progression, tilbagefald eller behandlingsstop), er der samtidig stor risiko for, at den estimerede livskvalitet er overestimeret. Der vil samtidig være risiko for, at målingen ikke tilstrækkeligt reflekterer hele perioden og dermed det progredierede stadie, da der kun er foretaget målinger kort efter, at patienterne fik tilbagefald. Dette har dog mindre betydning for analysens resultat, fordi patienternes tid i det progredierede stadie ikke er meget forskellig.

Medicinerådet bemærker, jf. afsnit 2.4.6, at venetoclax i kombination med azacitidin er forbundet med langt flere bivirkninger end azacitidin monoterapi. Dette synes ikke at være opfanget af EQ-5D-5L-data i VIALE-A, hvilket kan skyldes, at data er opsamlet på dag 1 ud af en 28-dages cyklus hver 2. cyklus. Cyklusserne kunne skydes, hvis patienten ikke kunne påbegynde næste behandlingscyklus grundet lave blodværdier. Dette skete

oftere for patienter, der modtog venetoclax i kombination med azacitidin. Medicinrådet vurderer, at der er risiko for, at ændring i livskvalitet i forbindelse med bivirkningerne er underestimeret af EQ-5D-5L-data, fordi data blev indsamlet på dag 1, hvor patienten skulle være normaliseret igen for at kunne få behandling.

De indsamlede data for ændring i livskvalitet i forbindelse med neutropeni/febril neutropeni og anæmi er positive, hvilket betyder, at livskvaliteten forbedres, når man oplever en bivirkning. Dette finder Medicinrådet ikke klinisk plausibelt, da patienter ikke forventes at have en forbedring i livskvaliteten, når de oplever en af de tre bivirkninger. Medicinrådet forventer, at livskvaliteten i armen med venetoclax i kombination med azacitidin vil være lavere, når der er taget højde for bivirkninger. Medicinrådet vælger derfor at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor værdien for venetoclax i kombination med azacitidin i det eventfrie stadie nedjusteres med en arbitrær værdi på 5 % i den tid, hvor patienter modtager behandling. Dette skal belyse betydningen af, at livskvaliteten kan være overestimeret.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved venetoclax i kombination med azacitidin sammenlignet med azacitidin monoterapi. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger forbundet med efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for venetoclax i kombination med azacitidin er beskrevet i afsnit 2.3.2, mens doseringen for behandling med azacitidin monoterapi er beskrevet i afsnit 2.3.3.

Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på \blacksquare % for venetoclax. Som beskrevet i afsnit 2.3.2 afhænger dosisintensiteten blandt andet af brugen af svampedræbende lægemidler, da disse hæmmer CYP3A, hvilket fører til en højere koncentration af venetoclax i blodet. RDI'en på \blacksquare % for venetoclax er baseret på det forventede forbrug af svampedræbende lægemidler i Danmark og den observerede dosisjustering grundet toksicitet i VIALE-A. Baseret på input fra ansøgers adspurgte klinikere antager ansøger, at ca. 2/3 af patienterne modtager posaconazol (svampedræbende middel) i hele behandlingstiden med venetoclax i kombination med azacitidin, mens de resterende ca. 1/3 af patienterne kun modtager posaconazol de første tre behandlingscyklusser.

Doseringen for svampedræbende lægemidler:

- Fluconazol: 400 mg peroralt dagligt
- Posaconazol: 300 mg peroralt dagligt

Når azacitidin gives i kombination med venetoclax, antages en RDI på \blacksquare % for azacitidin, mens RDI'en for azacitidin, når det gives alene, er \blacksquare %. Disse RDI'er er baseret på VIALE-A.

Ansøger argumenterer for, at den nuværende pris på posaconazol ikke afspejler, at posaconazol er gået af patent og derfor udsat for generisk konkurrence. Ansøger mener derfor ikke, at prisen er repræsentativ for analysens tidshorisont. Ansøger vælger derfor at anvende prisen på fluconazol som proxy for posaconazol.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

I dansk klinisk praksis er det ikke standard at anvende svampedræbende lægemidler som profylaktisk behandling, men vejledes derimod af graden af neutropeni. Antagelsen om forbrug af svampemiddel har stor betydning for analysens resultat, da det vil betyde en reduceret dosering af venetoclax. Medicinrådet er enig i, at venetoclax i kombination med azacitidin vil være en mere immunsupprimerende behandling end azacitidin monoterapi, hvorfor flere måske vil have behov for mere behandling med svampedræbende lægemidler grundet neutropeni. En anden måde, hvorpå byrden af neutropeni kan mindskes, er ved at holde længere pauser i behandlingen og/eller sænke dosis. Den observerede relative dosisintensitet for venetoclax i VIALE-A grundet toksicitet var ca. 72 %. Grundet begrænset klinisk erfaring med behandling med venetoclax i kombination med azacitidin har Medicinrådet svært ved at vurdere forbruget af svampedræbende lægemidler. Patienterne forventes at få profylakse med posaconazol i de første tre behandlingscykluser. Hvis patienternes efter de tre indledende cykluser bliver neutropene, vil patienterne enten dosisreduceres/pauseres på venetoclax eller få en ny kur med posaconazol. Det er ikke beskrevet præcist, hvor mange gange patienterne i de to behandlingsarme i VIALE-A oplevede neutropeni/febril neutropeni. Medicinrådets hovedanalyse antager, at patienterne i begge behandlingsarme i gennemsnit modtager fire kure med posaconazol, hvilket giver en RDI for venetoclax på ca. 60 %. Der er mulighed for, at doseringen af venetoclax vil være lavere grundet mere pausering eller et større forbrug af svampedræbende lægemidler. Medicinrådet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en for venetoclax nedjusteres til ca. 50 %.

Medicinrådet vurderer, at ansøger har ret i, at prisen på posaconazol formentlig vil falde, idet der er kommet generisk konkurrence. Det er dog ikke muligt at vide, hvilket niveau prisen vil ende på, hvorfor anvendelsen af prisen for fluconazol også vil være usikker. Medicinrådet anvender derfor den nuværende pris på posaconazol i Medicinrådets hovedanalyse. Da Medicinrådet antager, at patienterne i de to behandlingsarme modtager samme behandlingsvarighed med posaconazol, vil ændring af prisen på posaconazol ikke have betydning for ICER'en.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.

Tabel 13. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Venetoclax	10 mg	14 stk.	XXXX	Amgros
	50 mg	7 stk.	XXXX	Amgros
	100 mg	7 stk.	XXXX	Amgros
	100 mg	14 stk.	XXXX	Amgros
	100 mg	112 stk.	XXXX	Amgros
Azacidin	25 mg/ml	4 ml	XXXX	Amgros
Fluconazol	200 mg	28 stk.	XXXX	Amgros
Posaconazol	100 mg	96 stk.	XXXX	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

Administrationsomkostninger

Da azacidin administreres subkutant, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger. Ansøger anvender 2021 DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 3.203 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg. Dertil antager ansøger, at 1/3 af patienterne kan selvadministrere azacidin tre ud af fem dage.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering i form af 2021-DRG-takster og Rigshospital Labportal. Ansøger antager, at alle patienter, uanset behandling, får monitoreret deres sygdomsstatus rutinemæssigt. Ansøger differentierer mellem, om patienterne er sygdomsfri, med eller uden CR/CRi, har tilbagefald eller vurderes kureret. Ansøger inkluderer omkostninger til lægekonsultation, telefonsamtaler, blodprøvetagning, blodtransfusioner og indlæggelse.

Ansøger argumenterer for, at mange patienter bliver indlagt ved behandlingsstart på grund af deres dårlige helbredstilstand på det tidspunkt. Ansøger har derfor også inkluderet omkostninger til dette. Hertil antager ansøger dog, at andelen af patienter, der indlægges ved behandlingsstart, er 20 % for både venetoclax i kombination med azacidin og azacidin monoterapi.

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med den sidste

måned inden død. Den terminale omkostning er baseret på 2021 DRG-taksten 26MP46 (Specialiseret Palliativ indsats, Mellem), svarende til 43.687 DKK.

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostningerne.

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere forskelle i omkostninger mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi. Da der ikke er forskel i andelen af patienter, der indlægges i forbindelse med behandlingsstart, ekskluderer Medicinerådet disse omkostninger i Medicinerådets hovedanalyse. Medicinerådet vurderer ligeledes, at der ikke vil være forskel i rutinemæssig monitorering for patienter, der progredierer, mellem venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi, og at tiden i det progredierede stadie ikke forventes at være væsentlig forskellig. Derfor ekskluderer Medicinerådet omkostningerne til rutinemæssig monitorering for patienter, der er progredieret/har tilbagefald, i Medicinerådets hovedanalyse. Medicinerådet er i den forbindelse opmærksom på, at den gennemsnitlige tid i progressionsstadiet i Medicinerådets hovedanalyse er ca. to måneder længere for patienter, der behandles med venetoclax i kombination med azacitidin, sammenlignet med patienter, der behandles med azacitidin monoterapi. Samtidig varierer tidspunktet for progression med ca. et år i gennemsnit, hvorfor diskontering af omkostninger vil have en marginal betydning.

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. ressourceforbrug i forbindelse med rutinemæssig monitorering. Monitoreringsfrekvenserne for eventfri patienter kan ses i Tabel 14, og enhedsomkostningerne dertil kan ses i Tabel 15. Medicinerådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Tabel 14. Monitoreringsfrekvenser for eventfri patienter pr. modelcyklus (28 dage) anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

	Frekvens ved eventfri patienter	
	Med CR/CRi	Uden CR/CRi
Kontrolbesøg	0,9	0,9
Telefonsamtale	0,0	3,0
Blodprøve	1,0	4,0
Indlæggelse	0,0	0,3
Transfusion af røde blodlegemer	0,0	4,0
Transfusion af trombocytter	0,0	1,0

Tabel 15. Enhedsomkostningerne til rutinemæssig monitorering

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Kontrolbesøg	3.225	2022 DRG: 17MA98
Telefonsamtale	569	2022 DRG: 65TE01
Blodprøve	684	Rigshospitalets Labportal, 2022
Indlæggelse	42.568	2022 DRG: 17MA01
Transfusion af røde blodlegemer	4.223	2022 DRG: 16PR02
Transfusion af trombocytter	4.223	2022 DRG: 16PR02

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger til alle patienter, uanset om patienterne får tilbagefald eller vurderes kureret. Medicinrådet vurderer, at hver patients sygdomsforløb er meget individuelt, og at det ville være ud over analysens perspektiv at inkludere terminale omkostninger til raske patienter. Ansøger har samtidig ikke redegjort for, hvad ansøger forventer, at denne udgiftspost indeholder. Medicinrådet ekskluderer terminale omkostninger.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af bivirkninger af grad 3-4, som blev observeret i VIALE-A. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 16. Ansøger inkluderer enhedsomkostninger, der dækker over en indlæggelse, for bivirkningerne hypertension, pneumoni, sepsis, trombocytopeni og urinvejsinfektion. De øvrige bivirkninger kræver kun et ambulans besøg.

Tabel 16. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra VIALE-A

	Venetoclax i kombination med azacitidin	Azacitidin monoterapi
Anæmi	26,1 %	20,1 %
Atrieflimren	5,7 %	2,1 %
Febril neutropeni	41,7 %	18,8 %
Hypertension	6,0 %	4,2 %
Hypokaliæmi	10,6 %	10,4 %
Hypofosfatæmi	7,4 %	7,6 %

	Venetoclax i kombination med azacitidin	Azacitidin monoterapi
Leukopeni	20,5 %	11,8 %
Neutropeni	42,0 %	28,5 %
Pneumoni	17,7 %	25,0 %
Sepsis	5,7 %	6,9 %
Trombocytopeni	44,5 %	38,2 %
Urinvejsinfektion	3,9 %	5,6 %

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at bivirkningerne febril neutropeni, pneumoni, sepsis og urinvejsinfektion af grad 3+ oftest vil kræve en indlæggelse inkl. opfølgning. De øvrige bivirkninger kræver et ambulant besøg. Medicinerådet ændrer derfor fordelingen mellem bivirkninger, som kræver enten ambulant besøg eller indlæggelse i Medicinerådets hovedanalyse. Omkostninger til bivirkninger forventes dog at være underestimeret, da en patient kun kan opleve en bivirkning én gang i behandlingsforløbet. Data fra VIALE-A viser dog, at neutropeni grad 3+ opleves af > 50 % af patienterne 2 eller flere gange.

Medicinerådet opdaterer enhedsomkostninger, så DRG-taskerne er baseret på diagnosekoden AML med de enkelte bivirkninger som supplerende oplysninger. Anvendte enhedsomkostninger for behandling af bivirkningerne inkluderet i modellen kan ses i Tabel 17. Medicinerådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Tabel 17. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger

	Enhedsomkostning [DKK]	DRG 2022
Anæmi	3.225	17MA98
Atrieflimren	3.225	17MA98
Febril neutropeni	42.568	17MA01
Hypertension	3.225	17MA98
Hypokaliæmi	3.225	17MA98
Hypofosfatæmi	3.225	17MA98
Leukopeni	3.225	17MA98

	Enhedsomkostning [DKK]	DRG 2022
Neutropeni	3.225	17MA98
Pneumoni	42.568	17MA01
Sepsis	42.568	17MA01
Trombocytopeni	3.225	17MA98
Urinvejsinfektion	42.568	17MA01

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Baseret på input fra klinikere antager ansøger, at patienterne modtager efterfølgende behandling i form af enten lavdosis cytarabin eller hydroxycarbamid. Hertil antager ansøger, at 10 % af patienterne modtager efterfølgende behandling med hydroxycarbamid ved tilbagefald på både venetoclax i kombination med azacitidin eller azacitidin monoterapi. For lavdosis cytarabin anvender ansøger andelen af patienter, der modtog efterfølgende behandling med lavdosis cytarabin fra VIALE-A-studiet. I VIALE-A modtog 6,6 % og 11,7 % behandling med lavdosis cytarabin efter tilbagefald på hhv. venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi.

Ansøger antager, at patienterne modtager efterfølgende behandling i 4,3 cyklusser af 28 dage. Ansøger baserer behandlingslængden for de efterfølgende behandlinger på et studie, der er en retrospektiv databaseundersøgelse, som evaluerede hypometylerende lægemidler, fx azacitidin, hos recidiverende/refraktære AML-patienter [17].

Dosering hver 4. uge:

- Lavdosis cytarabin: 20 mg/m² subkutant på dag 1-10
- Hydroxycarbamid: 20-30 mg/kg dagligt oralt

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) og vægt antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,81 m² og gennemsnitlig vægt på 74 kg baseret på VIALE-A.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender 2021 DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 3.203 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandling

Medicinerådet forventer, at andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling, vil være ens, uanset om patienterne har modtaget venetoclax i kombination med azacitidin eller azacitidin monoterapi. Samtidig forventes fordelingen mellem lavdosis cytarabin og hydroxycarbamid ligeledes at være ens mellem venetoclax i kombination

med azacitidin eller azacitidin monoterapi. Medicinrådet vælger derfor at ekskludere omkostningerne til efterfølgende behandling i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet vurderer, at forskellen i det progredierede stadie og tidspunktet for, hvornår patienterne modtager efterfølgende behandling, har minimal betydning for analysens resultat.

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet har enkelte ændringer til ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug i forbindelse med rutinemæssig monitorering. Medicinrådet reducerer varigheden af et kontrolbesøg til 60 minutter, varigheden af en indlæggelse til 7 dage og varigheden af transfusion til en time, se Tabel 18.

Tabel 18. Estimat af effektiv patienttid

	Varighed	Transport [antal]
Kontrolbesøg	60 minutter	1
Telefonsamtale	15 minutter	0
Blodprøve	15 minutter	0
Indlæggelse	7 dage	1
Transfusion af røde blodlegemer eller trombocytter	60 minutter	1

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 19.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 3.4.2 og afsnit 3.4.4
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger	
	Terminalomkostninger	Patient- og transportomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling		
	Patient- og transportomkostninger		
Tidspunkt for kurering	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 2.4.2
Parametrisk fordeling for EFS			Afsnit 2.4.2
Venetoclax i kombination med azacitidin:	Gompertz	Generaliseret gamma	
Azacitidin monoterapi	Ekspontiel	Ekspontiel	
Parametrisk fordeling for ToT			Afsnit 3.2
Venetoclax i kombination med azacitidin:	Ekspontiel	Weibull	
Azacitidin monoterapi	Log-normal	Ekspontiel	
Omkostninger til rutinemæssig monitorering og efterfølgende behandling for patienter i det progredierede stadie	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.2 og afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af venetoclax i kombination med azacitidin til 0,77 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. XXXXXXXXXX DKK. Det svarer

til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 493.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 638.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med azacitidin monoterapi, diskonterede tal

	Venetoclax i kombination med azacitidin	Azacitidin monoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	452.938	414.297	38.641
Patientomkostninger	72.570	90.125	-17.555
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,06	1,10	0,96
Totale QALY	1,63	0,86	0,77

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 513.938 DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 638.225 DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

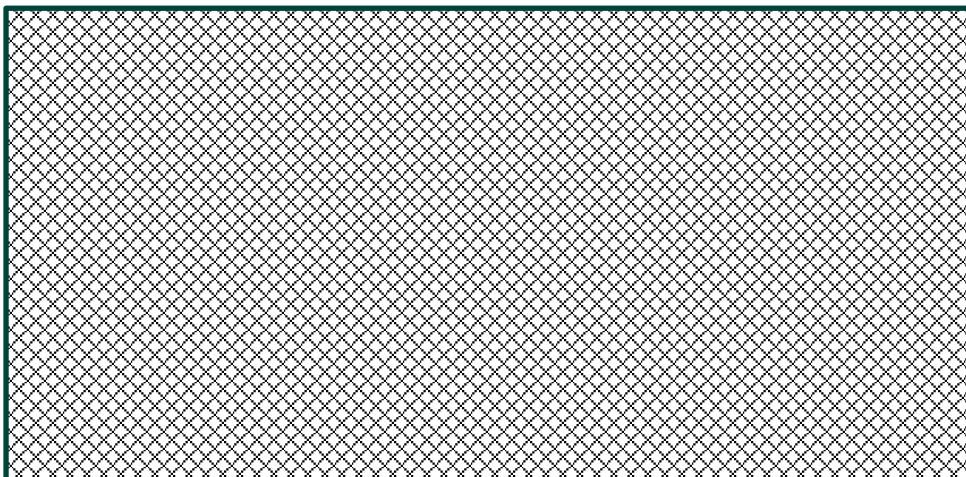
Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor værdierne for livskvalitet i det eventfrie stadie nedjusteres for venetoclax i kombination med azacitidin, og hvor en relativ dosisintensitet på 50 % for venetoclax anvendes.

De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 3.3 og 3.4.1. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,77	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af EFS og OS	EFS og OS for både venetoclax i kombination med azacitidin og azacitidin monoterapi ekstrapoleres med ansøgers foretrukne ekstrapoleringer.	0,78	XXXX	XXXX
HRQoL i det eventfrie stadie for venetoclax i kombination med azacitidin	HRQoL i det eventfrie stadie for venetoclax i kombination med azacitidin reduceres med 5 %.	0,75	XXXX	XXXX
Relativ dosisintensitet på 50 % for venetoclax	Den relative dosisintensitet for venetoclax nedjusteres fra 60 % til 50 %.	0,77	XXXX	XXXX

Da lægemiddelpriisen på venetoclax er afgørende for resultaterne af analysen, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for venetoclax i Figur 15.



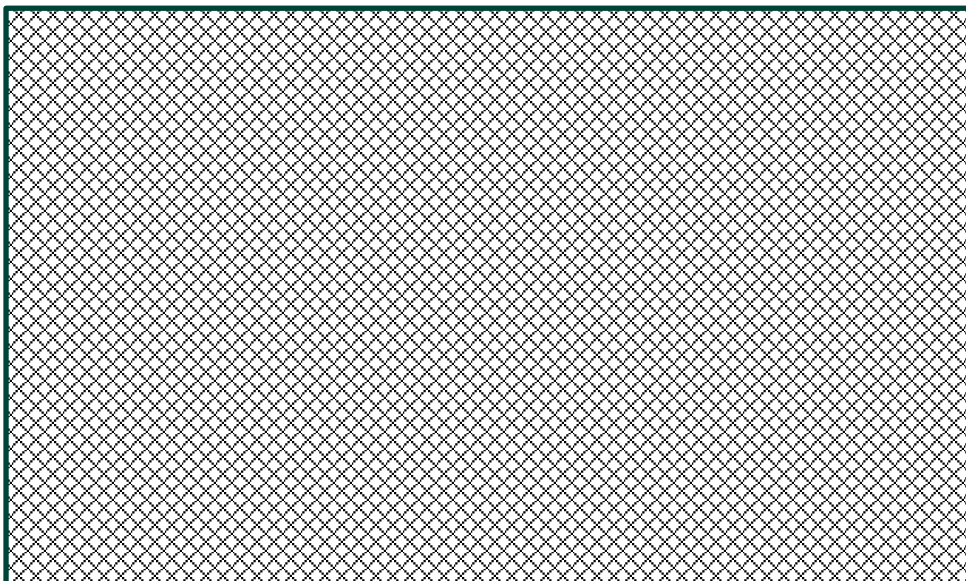
Figur 15. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på venetoclax beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

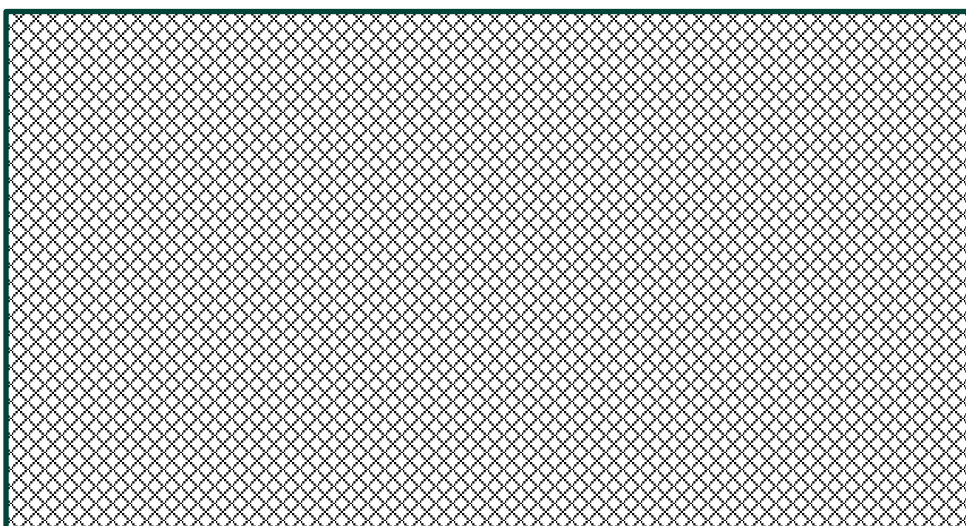
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input til modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellen simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed på QALY-gevinst og inkrementelle omkostninger for alle modelparametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre for OS, EFS-ekstrapolationsmodellerne og værdier for livskvalitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.1.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 16. Figur 17 præsenterer – baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16 – sandsynligheden for, at venetoclax i kombination med azacitidin vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse og eventfri overlevelse. Resultaterne af PSA'en bør ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



Figur 16. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. venetoclax i kombination med azacitidin



Figur 17. *Cost-effectiveness acceptability curve* for venetoclax i kombination med azacitidin

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 55 patienter om året vil være kandidater til behandling med venetoclax i kombination med azacitidin. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at venetoclax i kombination med azacitidin vil have et markedsoptag på 50 % i år 1, hvorefter markedsoptaget vil stige med 5 %-point pr. år.

Hvis venetoclax i kombination med azacitidin ikke anbefales, forventer ansøger, at 2 % af patienterne vil få venetoclax i kombination med azacitidin, da der er få behandlingsmuligheder tilgængelige for denne patientpopulation.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at ca. 75 patienter er kandidater til behandling med venetoclax i kombination med azacitidin. Derudover forventer Medicinerådet, at langt størstedelen af patienterne vil starte på behandling med venetoclax i kombination med azacitidin, hvis behandlingen anbefales. Medicinerådet øger derfor markedsoptaget til 90 % fra år 1 stigende til 100 % i år 3, se Tabel 22.

Medicinerådet er enig med ansøger i, at nogle patienter vil ønske behandling med venetoclax i kombination med azacitidin, på trods af at behandlingen ikke anbefales. Det vil dog kræve individuelle vurderinger på hvert hospital, hvorfor Medicinerådet ikke vælger at inkludere det i Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse.

Tabel 22. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Venetoclax i kombination med azacitidin	68	71	75	75	75
Azacitidin monoterapi	7	4	0	0	0
Anbefales ikke					
Venetoclax i kombination med azacitidin	0	0	0	0	0
Azacitidin monoterapi	75	75	75	75	75

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af venetoclax i kombination med azacitidin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 35,0 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	████	████	████	████	████
Anbefales ikke	████	████	████	████	████
Totale budgetkonsekvenser	████	████	████	████	████

5. Diskussion

Venetoclax i kombination med azacitidin øger medianoverlevelsen (OS: 14,7 mdr. (95 % CI: 11,9; 18,7) vs. 9,6 mdr. (95 % CI: 7,4; 12,7); HR: 0,66 (0,52; 0,85)), den mediane tid til sygdomsprogression samt andelen af patienter, der opnår komplet remission. Flere patienter oplevede uønskede hændelser i interventionsarmen end i kontrolarmen, inkl. grad ≥ 3 trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni og infektioner. Alvorlige uønskede hændelser forekom hos hhv. 83 % og 73 % af patienterne.

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med venetoclax i kombination med azacitidin i forhold til azacitidin monoterapi. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinerådet, at behandling med venetoclax i kombination med azacitidin giver en QALY-gevinst på 0,77 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. ████████ DKK. Dette resulterer i en ICER på ca. ████████ DKK.

De inkrementelle omkostninger drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til venetoclax, som gives indtil progression, samtidig med at QALY-gevinsten (0,80 QALY) næsten udelukkende skyldes, at venetoclax i kombination med azacitidin forsinket tiden til progression og derved forlænger overlevelsen. QALY-gevinsten består derfor næsten udelukkende af ekstra tid i det eventfrie stadie.

Den relative dosisintensitet for venetoclax er påvirket af graden af neutropeni og brugen af svampedræbende lægemidler. Hvis den relative dosisintensitet justeres til 50 %, resulterer det i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. ████████ DKK.

På trods af, at venetoclax i kombination med azacitidin er forbundet med langt flere bivirkninger end azacitidin monoterapi, giver dette ikke tydeligt udslag i livskvaliteten for patienterne ved de anvendte spørgeskemaer i studiet, hvor der ikke sås nogen forskel mellem studiearmene. Dette kan tyde på, at bivirkningernes betydning muligvis ikke er opfanget tilstrækkeligt i spørgeskemaerne. En nedjustering på 5 % af den estimerede værdi for livskvalitet i det eventfrie stadie for venetoclax i kombination med azacitidin for patienter, der er i behandling, vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. ████████ DKK.

6. Referencer

1. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML) [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <https://www.hematology.dk/index.php/alg-vejledninger>
2. Cancer.dk. Cancer.dk. 2021.
3. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram www.rkkp.dk. Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database National årsrapport 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/index.php/en/om-alg/arsrapporter/369-alg-arsrapport-2017/file>
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–29.
5. Dansk Akut Leukæmi Database Myelodysplastisk Syndrom Database Årsrapport 2020 For opgørelsesperioden. 2021;(december 2020).
6. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Akut I. Behandling af patienter der lider af akut myeloid leukæmi (AML). 2021;0–38.
7. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2017;31(1):63–76.
8. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
9. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2018;69(March 2018):224–32. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.005>
10. Lyons RM, Potluri J, Bui C, Choi ME, Ma E, Svensson A, et al. Treatment outcomes and healthcare resource utilization (HRU) among patients with acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive chemotherapy in US community oncology setting. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(15_suppl):e19513–e19513. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19513
11. Suresh K Agarwal, Courtney D DiNardo, Jalaja Potluri, Martin Dunbar, Hagop M Kantarjian, Rod A Humerickhouse, Shekman L Wong, Rajeev M Menon, Marina Y Konopleva AHS. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Cli Ther*. 2017;
12. Brian A Jonas, Courtney D. Dinardo, Nicola Fracchiolla, Alexander Pristupa, Kenichi Ishizawa, Jie Jin, Marina Konopleva, Yishai Ofran, Pau Montesinos, Tibor Kovacs, Jun-Ho Jang, Hagop M. Kantarjian, Wan-Jen Hong, Yinghui Duan, William Ainsworth, Jala KWP. CYP3A inhibitors and impact of these agents on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine on the VIALE-A study. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 50–52 [internet]. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134850>
13. Danmarks Statistik. HISB9: Dødelighedstavle (5-års tavler) efter dødelighedstavle, tid, alder og køn. [internet]. Tilgængelig fra:

<https://www.statistikbanken.dk/20014>

14. Vertuani, S., et al., PF289 Socioeconomic consequences and overall costs per patient with acute myeloid leukaemia (AML) in Sweden - a population-based study using multiple national registries. *HemaSphere*, 2019. 3(S1).
15. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191–203.
16. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
17. Stahl, M., et al., Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood advances*, 2018. 2(8): p. 923-932.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mönch <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Rikke Holck Hansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bodil Als-Nielsen* <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bo Feldt-Rasmussen* <i>Professor, cheflæge</i>	Dansk Nefrologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivtetsanalyse

	Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
EFS	Venetoclax + Azacitidine – Gompertz	Multivariate Normal
	Azacitidine - Exponential	Normal
ToT	Venetoclax + Azacitidine – Exponential	Normal
	Azacitidine - Log-normal	Multivariate Normal
OS	Venetoclax + Azacitidine – Log-normal	Multivariate Normal
	Azacitidine - Exponential	Normal
HR Approach	HR for comparator vs. venetoclax combination therapy	Lognormal
Patient characteristics	Body surface area	Normal
	Age	
	Body weight	
	Proportion of female	Beta
Costs	Event-free with CR/CRi cost	Gamma
	Event-free without CR/CRi cost	
	Post-progression cost	
	Terminal care cost	
	Subsequent HSCT cost: Venetoclax + Azacitidine	
	Subsequent HSCT cost: Azacitidine	
	Post-progression therapy cost: Venetoclax + Azacitidine	
	Post-progression therapy cost: Azacitidine	
	Adverse event cost: Venetoclax + Azacitidine	
	Adverse event cost: Azacitidine	

	Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Utilities	Utility: EFS with CR/CRi	Beta
	Utility: EFS without CR/CRi	
	Utility: PD/RL	
	Disutility due to adverse event: Venetoclax + Azacitidine	
	Disutility due to adverse event: Azacitidine	
Custom	Treatment stop	Gamma
	Cure point	