

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_087: Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

07.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vurdering av Venclyxto

Hva er Venclyxto?

Venclyxto er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet venetoklaks. Venclyxto brukes til å behandle pasienter med

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Venclyxto kan bli gitt sammen med andre legemidler eller alene.
- Akutt myelogen leukemi (AML). Venclyxto vil bli gitt sammen med andre legemidler.

Denne metodevurderingen handler om Venclyxto til behandling av AML til pasienter som er for syke til å få kraftig cellegiftbehandling. Venclyxto skal da gis sammen med en type kreftlegemiddel som tilhører gruppen antimetabolitter. I denne metodevurderingen blir Venclyxto gitt sammen med et legemiddel som inneholder virkestoffet azacitidin.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Leukemi (blodkreft) deles inn i akutte og kroniske. Akutt myelogen leukemi (AML) er den vanligste formen for leukemi hos voksne. AML er en alvorlig, raskt utviklende sykdom, med høy dødelighet. Faktorer som kan bidra til at sykdommen utvikles er arvelighet, stråling og enkelte kjemikalier. Vanlige symptomer er utmattelse (fatigue) og tydelig blekhet i hud og slimhinner.

Hvem kan få behandling med Venclyxto?

Venclyxto skal bare brukes til voksne pasienter. Den gruppen pasienter som kan få Venclyxto sammen med azacitidin er gjerne eldre enn 70 år og har ikke god nok helse til å få kraftig cellegiftbehandling eller stamcellebehandling. Det er 150 – 200 nye pasienter som får diagnosen AML per år i Norge, og omtrent 60 av disse pasientene vil være aktuelle for å få Venclyxto.

Hvilken nytte har Venclyxto?

Virkestoffet i Venclyxto blokkerer et spesifikt protein i kroppen som hjelper kreftcellene til å overleve. Ved behandling drepes og reduseres antallet kreftceller og dette kan forsinke forverring av sykdommen. For behandling av AML skal Venclyxto gis sammen med azacitidin som virker ved å hemme veksten av kreftcellene. Dagens standardbehandling for disse pasientene er behandling med azacitidin alene.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Venclyxto ved AML er undersøkt i en klinisk studie. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Venclyxto sammen med azacitidin eller med placebo sammen med azacitidin. Etter om lag 20 måneder så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde fått respons av behandlingen og overlevd. Respons på behandlingen var sett hos 66 % av de som fikk Venclyxto, sammenlignet med om lag 30 % av de som ikke fikk Venclyxto. De pasientene som fikk Venclyxto hadde lenger overlevelse enn de som ikke fikk Venclyxto.

Legemiddelfirmaet AbbVie har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Venclyxto sammen med azacitidin påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med AML. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er akutt myelogen leukemi (AML)? Du kan lese om sykdommen på [helsenorge.no](https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/eukemi-blodkreft/) <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/eukemi-blodkreft/>

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet AbbVie har laget.

Studien viser at Venclxyto har effekt på alle de viktigste symptomene ved AML i det tidsrommet som er studert, altså minst 40 måneder, men det er usikkert om pasientene kan leve svært lenge eller bli friske av behandlingen. Samtidig er det mange andre faktorer som påvirker sykdommen, og som gjør at alvorlighetsgraden av sykdommen varierer over tid. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som AbbVie har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Venclxyto. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Venclxyto vil ha for norske pasienter over tid og hvilken dosering av Venclxyto som vil bli brukt.

Legemiddelverket har fått hjelp fra kliniske eksperter i Norge til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre. Modellen kunne tilpasses slik at forutsetningene ble mer i samsvar med vurderingene Legemiddelverket har gjort etter innspill fra kliniske eksperter. Derfor mener vi at vi kan akseptere usikkerhetene knyttet til utfordringene over.

Hva koster Venclxyto?

Anbefalt dose av Venclxyto er opptrapping til 400 mg daglig. AbbVie har satt prisen på Venclxyto slik at det koster om lag 47 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds behandling. I tillegg kommer behandling med azacitidin som gis i kombinasjon med Venclxyto, som koster om lag 40 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds behandling. Begge disse legemidler har imidlertid egne avtalepriser som er unntatt offentlighet. I tillegg kommer det kostnader knyttet til behovet for å være innlagt på sykehus og blodoverføring når man mottar behandling eller sykdommen har forverret seg.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter med AML som behandles med Venclxyto sammen med azacitidin får bedre respons og lever lengre enn det behandling med azacitidin alene gir. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men det ser ikke ut til at Venclxyto kurerer sykdommen. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Venclxyto og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»¹ ved behandling med Venclxyto sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

I gjennomsnitt kan en pasient som får behandling med Venclxyto få 0,64 ekstra «gode leveår» sammenliknet med dagens standardbehandling. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk er i live med mindre pasienten har perfekt livskvalitet, noe som ikke er tilfellet ved AML. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Venclxyto vil være rundt 1,2 millioner kroner.

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kunne kureres. En person med AML vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom.

Hvem avgjør om Venclyxto skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Venclyxto (venetoklaks). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av venetoklaks i henhold til bestilling [ID2020_087](#): «Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie. Vurdering av relativ effekt av behandling med venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) sammenliknet med HMA alene hos pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi er utredet og publisert i EUnetHTA PTJA16 (1). Legemiddelverket henviser til denne utredningen der det er relevant.

Effektdataene i den helseøkonomiske modellen er hentet fra den kliniske studien VIALE-A, og var opprinnelig basert på datakutt av 4. januar 2020 hvor median oppfølgingstid var 20,5 måneder. Legemiddelverket etterspurte data med lengre oppfølgingstid flere ganger. Det var et nytt datakutt i VIALE-A 1. desember 2021 og Legemiddelverket mottok data og oppdatert modell fra dette datakuttet i november 2022, i slutfasen av saksutredningen. Median oppfølgingstid var da 43,2 måneder.

Pasientgrunnlag i Norge

Det estimeres at det hvert år i Norge vil være om lag 60 nye pasienter med AML som vil kunne være aktuelle for behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin når de er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at akutt myelogen leukemi for denne populasjonen behandlet med azacitidin har et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer, sist oppdatert i desember 2021. Mange eldre pasienter ≥ 75 år og enkelte yngre pasienter med komorbiditet vil ikke tolerere intensiv kjemoterapi. For disse pasientene vil alternativet være sykdomsstabiliserende behandling med HMA (dvs. azacitidin eller decitabin) eller lav dose cytarabin. Medisinske fageksperter bekrefter at dagens behandling til disse pasientene er azacitidin, og at kriteriene som ble brukt i den aktuelle VIALE-A studien for å selekere pasienter som er uegnet for kjemoterapi, stemmer relativt godt med norsk klinisk praksis.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen kommer fra VIALE-A studien, en randomisert dobbeltblindet kontrollert fase III-studie med venetoklaks + azacitidin som intervensjon og placebo + azacitidin som komparator. Den oppdaterte siste planlagte OS-analysen med datakutt 1. desember 2021 hadde median oppfølgingstid 43,2 måneder. Median OS var 14,7 måneder (95 % KI 12,1 til 18,7) i venetoklaks + azacitidin-armen og 9,6 måneder (95 % KI 7,4 til 12,7) i azacitidin-armen med en statistisk signifikant forbedring av OS (HR 0,58; 95 % KI 0,47 til 0,72). Det var 49 pasienter igjen i studien ved dette tidspunktet. Median hendelsesfri

overlevelse (EFS) var

Responsrater målt som komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) (benevnt CR/CRi videre) var også signifikant forbedret med venetoklaks + azacitidin sammenliknet med azacitidin alene.

Studien er relevant for denne metodevurderingen og resultatene vurderes å være overførbare til norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

Det var sammenliknbare bivirkningsforekomster i de to behandlingsarmene i studien, men andelen hematologiske bivirkninger og infeksjoner var høyere i venetoklaks + azacitidin-armen (1). Dette er kjente bivirkninger ved behandling med venetoklaks, og ingen nye sikkerhetsutfordringer ble oppdaget.

Relativ effekt mot relevant komparator og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har gjort en del endringer i forutsetningene som AbbVie har lagt til grunn i sin grunnanalyse:

- Gjennomsnittsalder ved oppstart av behandling er endret fra 70 år til 75 år
- Parametrisk framskrivning av OS er endret fra eksponentiell til generalisert gamma i azacitidin-armen
- Parametrisk framskrivning av EFS er endret fra generalisert gamma til Weibull for venetoklaks + azacitidin-armen
- Endrer tidspunkt for inntreden av langtidsoverlevelse (kurasjon) fra 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen til ingen antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon)
- Behandlingsvarigheten endres fra stoppregel etter maksimalt 2,5 år i begge armer til behandlingsslengde som i VIALE-A i begge armer
- Justert nyttevekter slik at disse er basert på britiske tariffen, konvertert til EQ-5D-3L og aldersjustert
- Endret doseintensitet for venetoklaks fra 39 % basert på AbbVies antagelser til 60 % som i VIALE-A for venetoklaks + azacitidin-armen
- Endret kostnad for sykehusinnleggelse og livets slutfase i samsvar med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, maksimal AUP uten mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår (LY). Diskonterte tall. Per pasient.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 043 475	1 272 544	770 931
Totale QALYs	1,37	0,73	0,64
Totale leveår	1,94	1,03	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 196 157 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	845 813 NOK/LY		

Merkostnad for venetoklaks i kombinasjon med azacitidin sammenliknet med azacitidin monoterapi er:

1 200 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP).
850 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP).

AbbVie har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for venetoklaks. Merkostnad for venetoklaks i kombinasjon med azacitidin sammenliknet med azacitidin monoterapi ved bruk av rabattert pris for alle legemidlene i analyse er:

[REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for venetoklaks (LIS-priser).
[REDACTED] per vunnet leveår med en prisrabatt for venetoklaks (LIS-priser).

AbbVie sin grunnanalyse analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra AbbVie sin analyse, maksimal AUP uten mva.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 243 811	921 365	322 445
Totale QALYs	1,91	0,81	1,09
Totale leveår	2,37	1,03	1,34
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	294 909 NOK		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	240 912 NOK		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (N = 60) med Venclxyto (venetoklaks) i kombinasjon med azacitidin vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser for Venclxyto (venetoklaks) og Vidaza (azacitidin) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.), blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. [REDACTED].

Beregninger som inkluderer andre relevante behandlingskostnader ved å motta venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller azacitidin monoterapi har liten innvirkning på total årlig budsjettkonsekvens.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har beregnet at merkostnad for behandling med venetoklaks + azacitidin vil være 1 200 000 NOK per QALY basert på maksimal AUP eks. mva. [REDACTED] per QALY med LIS-priser eks. mva.)

Dataene for relativ effekt, livskvalitet og sikkerhet kommer fra en godt designet studie der venetoklaks i kombinasjon med azacitidin sammenliknes direkte mot relevant komparator i en populasjon som også er overførbar til norsk klinisk praksis. I den oppdaterte analysen er det liten usikkerhet rundt relativ effekt da dataene er svært modne.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert mener at kurasjonsbegrepet er flytende, og at det er vanskelig å sette et tidspunkt for når pasienter som mottar venetoklaks i kombinasjon med azacitidin potensielt kan ansees som kurert. Medisinske fageksperter vurderte at kurasjon etter behandling med azacitidin monoterapi ikke forventes, men at kurasjon kan være mulig for venetoklaks + azacitidin hvis komplett remisjon varer fra over 5 år til mer enn 6-7 år etter start på behandling.

Antagelsen om langtidsoverlevelse/ «kurasjon» fra 5 år har en del å si for helsegevinst som blir beregnet i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket mener at de oppdaterte dataene fra VIALE-A ikke støtter at det kan modelleres kurasjon i den helseøkonomiske analysen. Ved Legemiddelverkets valg av framskrivning og tidshorisont er det likevel fortsatt noen få pasienter i live i venetoklaks + azacitidin armen fram til om lag år 15.

Legemiddelkostnader for venetoklaks, og dermed doseintensitet og behandlingsvarighet, har stor betydning for kostnadseffektiviteten.

Det er usikkerhet knyttet til estimat for en gjennomsnittsdose av venetoklaks i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er riktig å anvende gjennomsnittsdosen i VIALE A, som inkluderer behandlingsavbrudd og dosereduksjoner og reflekterer effektdata brukt i den helseøkonomiske analysen. I den oppdaterte analysen har AbbVie brukt en vesentlig lavere doseintensitet begrunnet med at en større andel av pasientene i norsk klinisk praksis vil bruke CYP3A hemmere (hovedsakelig soppmidlene flukonazol eller posakonazol) samtidig med venetoklaks. Ved samtidig bruk av CYP3A hemmere, anbefales det redusert dose (50-75% reduksjon) av venetoklaks i preparatomtalen.

Det er en mulighet for at doseringen av venetoklaks i klinisk praksis vil være lavere enn gjennomsnittsdosen fra VIALE A fordi en større andel vil få CYP3A hemmere enn det som ble rapportert i VIALE A (hvor 20 % fikk CYP3A hemmere). Venetoklaks er tatt i bruk hos noen pasienter med AML og

basert på kartlegginger som AbbVie har gjort ved sykehus i ulike helseregioner er det svært ulik praksis når det gjelder samtidig bruk av CYP3A hemmer både mht. andel som får slike legemidler og behandlingsvarighet.

Det er anbefalt i preparatomtalen at behandling med venetoklaks i kombinasjon med HMA forsettes til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket mener at behandlingsvarighet bør være i samsvar med den som er rapportert i studien, dvs. uten behandlingsstopp for alle pasienter etter 2,5 år.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
VURDERING AV VENCLYXTO	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LOGG	13
ORDLISTE	15
1. BAKGRUNN	16
1.1. Problemstilling	16
1.2. Akutt myelogen leukemi (AML)	16
1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap	16
1.4. Behandling av nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) når intensiv kjemoterapi er uegnet	17
1.4.1. Behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin	17
1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	17
1.4.3. Komparator	18
1.4.4. Behandling med azacitidin	18
2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1. Oversikt over relevante, innsendte studier.....	20
3. PICO	22
3.1. Pasientpopulasjon	22
3.2. Intervensjon	24
3.3. Komparator	25
3.4. Utfallsmål	26
3.4.1. Effekt	26
3.4.2. Bivirkninger.....	42
3.4.3. Helsenytte/helsetap	42

4. ØKONOMISK ANALYSE	47
4.1. Modell, metode og forutsetninger.....	47
4.1.1. Analyseperspektiv	48
4.1.2. Kostnader (input data)	49
4.2. Resultater.....	59
4.2.1. Firmaets base caseanalyse	59
4.2.2. Legemiddelverkets hovedanalyse	60
4.2.3. Scenarioanalyser	62
4.2.4. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	62
5. BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
6. OPPSUMMERING.....	65
REFERANSER	68
APPENDIKS 1: BAKGRUNNSDATA- EFFEKTFRAMSKRIVNING.....	70
APPENDIKS 2: BAKGRUNNSDATA - HELSERELATERT LIVSKVALITET	72
APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	73
APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	77
A.1 Budsjettkonsekvenser	77
A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	77
A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per år	78
A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	79
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	81

Logg

Bestilling:	<i>ID2020_087: Venclyxto (venetoclax) i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	AbbVie	
Preparat:	Venclyxto	
Virkestoff:	Venetoclax/Venetoklaks	
Indikasjon:	Venclyxto (venetoclax) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) er indisert til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.	
ATC-nr:	L01X X52	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	02-12-2006 / 19-05-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-05-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-06-2021 15-09-2021 – Gitt beskjed om mottak og mangler 27-10-2021 – Fullstendig dokumentasjon	
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	05-01-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-07-2022	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	28-01-2022, 21-10-2022	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	06-05-2022, 13-11-2022, 26-01-2023	

Rapport ferdigstilt:	07-03-2023
Saksbehandlingstid:	466 dager hvorav 157 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 309 dager. -Tid før saken ble fordelt hos Legemiddelverket (kø) og fullstendig dokumentasjon til å starte metodevurderingen ble mottatt: 127 dager. -Nye opplysninger mottatt først 26.01.23 om faktisk gjennomsnittsdosering i hovedstudien (VIALE-A), medførte at Legemiddelverkets analyser måtte oppdateres.
Saksutredere:	Malene Nerland Hilde Røshol Randi Krontveit
Medisinske fagekspert	Ingunn Dybedal Håkon Reikvam
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike informasjonskriterium
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CR	Komplett remisjon
CR/CRI	Komplett remisjon + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon
CRI	Komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
HMA	Hypometylerende legemiddel
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q-Q plott	Kvantil – kvantil diagram

1. Bakgrunn

1.1. Problemstilling

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av venetoklaks i henhold til bestilling [ID2020_087](#). Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (heretter HMA) til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. HMA kan være både azacitidin eller decitabin, og azacitidin ble vurdert som mest relevant HMA-legemiddel i denne metodevurderingen.

Behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin er sammenlignet med behandling med azacitidin som monoterapi i en kostnad pr QALY-analyse.

Vurdering av relativ effekt av behandling med venetoklaks i kombinasjon med HMA sammenliknet med HMA alene hos pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi er utredet og publisert i EUnetHTA PTJA16 (1). Legemiddelverket henviser til denne utredningen der det er relevant.

Effektdataene i modellen er hentet fra den kliniske studien VIALE-A, og var opprinnelig basert på datakutt av 4. januar 2020 hvor median oppfølgingstid var 20,5 måneder. Legemiddelverket etterspurte data med lengre oppfølgingstid flere ganger. Det var et nytt datakutt i VIALE-A 1. desember 2021 og Legemiddelverket mottok en oppdatert modell med data fra dette datakuttet i november 2022. Median oppfølgingstid var da 43,2 måneder.

1.2. Akutt myelogen leukemi (AML)

Legemiddelverket viser til EUnetHTA PTJA16 kapittel 1.1 for beskrivelse av AML, klassifisering, epidemiologi og kliniske utfall.

Basert på forventet forekomst av AML i Norge på 150 – 200 nye tilfeller per år, beskrevet i handlingsprogrammet og kliniske eksperter som AbbVie har konsultert (2), anslår AbbVie at ca. 50 % av de 150 – 200 nye tilfellene med AML i Norge per år ikke er egnet for intensiv kjemoterapi, dvs. ca. 75-100 pasienter per år. Disse pasientene vil kunne være aktuelle for behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin. Dette estimatet støttes av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. AbbVie antar en markedsandel på 60 % (45 pasienter) per år som vil få behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin. Legemiddelverket legger til grunn en markedsandel på 80 %, som tilsvarer 60 pasienter per år. Se detaljert forklaring under Appendiks 4: Budsjettberegninger.

1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap

Akutt myelogen leukemi (AML) er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter

med akutt myelogen leukemi. Beregningene er gjort i innsendt helseøkonomisk modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 - 12 QALY ved antatt alder på mellom 70 og 76 år ved start av behandling.

1.4. Behandling av nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) når intensiv kjemoterapi er uegnet

Aktuelle pasienter er voksne pasienter som er uegnet for intensiv kjemoterapi. I den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) var pasientene vurdert som uegnet for intensiv kjemoterapi når de var ≥ 75 år, eller når de hadde komorbiditeter som utelukket bruk av intensiv induksjonskjemoterapi basert på minst ett av følgende kriterier: baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ytelsesstatus på 2–3, alvorlig hjerte- eller lungekomorbiditet, moderat nedsatt leverfunksjon, kreatininclearance (CrCl) < 45 ml/min, eller annen komorbiditet.

1.4.1. Behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin

Viser til kapittel 1.3 og tabell 1.1 og 1.2 i EUnetHTA PTJA16 og preparatomtalen for beskrivelse (1, 3).

1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingsretningslinjer

Det er utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer, sist oppdatert desember 2021 (2).

Hos yngre pasienter med AML vil behandlingen i hovedsak være intensivt kjemoterapiregime, eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon (kurativ intensjon). Kandidater for intensiv kjemoterapi vurderes ut ifra alder, komorbiditeter og funksjonsstatus.

Mange eldre pasienter ≥ 75 år og enkelte yngre pasienter med komorbiditet vil ikke tolerere intensiv behandling, dvs. de har en uakseptabel høy risiko for behandlingsrelatert mortalitet. For disse pasientene vil alternativet være sykdomsstabiliserende behandling med HMA (hypometylerende legemiddel dvs. azacitidin eller decitabin) eller lav dose cytarabin. Det oppgis at azacitidin i flere studier er vist å være minst likeverdig med beste alternative terapi (i hovedsak lavdose cytarabin, LDAC) hos eldre pasienter. Spesielt pasienter med høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi (iht. WHO klassifikasjon) har bedre overlevelse med denne type behandling enn med lavdose cytarabin. Decitabin er et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon. Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika.

Kombinasjonen med azacitidin/venetoklaks er kort omtalt under sykdomsmodifiserende behandling i retningslinjene; For kombinasjonsbehandling er det rapportert høyere andel komplette remisjoner og

bedre overlevelse enn for azacitidin alene. Frem til kombinasjonsbehandlingen er vurdert av Nye metoder kan ikke denne behandlingen tas i bruk uten at det er søkt fagdirektør.

Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at pasienter som ikke er aktuelle for intensiv kjemoterapi behandling vil bli behandlet med azacitidin. De bekrefter også at kriteriene i VIALE-A studien om å selekttere pasienter som er uegnet for kjemoterapi stemmer relativt godt med norsk klinisk praksis. Det er >70-75 år som tradisjonelt har vært brukt i Norge som «øvre aldersgrense» for intensiv kjemoterapi, men alderen er ikke en absolutt grense. Medisinske fageksperter mener behandling med azacitidin i studien stemmer godt med handlingsprogrammet og slik det gjøres i klinisk praksis.

1.4.3. Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er azacitidin som monoterapi.

1.4.4 Behandling med azacitidin

- Indikasjon

Azacitidin er indisert til behandling av voksne pasienter som ikke kvalifiserer for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med:

- Mellomstadium-2 og høyrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS) i henhold til International Prognostic Scoring System (IPSS)
- Kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML) med 10-29 % margblaster uten myeloproliferativ sykdom
- Akutt myelogen leukemi (AML) med 20-30 % blaster og multilineær dysplasi i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO)-klassifisering
- AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen.

- Virkningsmekanisme

Det antas at azacitidin har effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoxicitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoxicke effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade.

- Dosering

Anbefalt dose azacitidin er 75 mg/m² av kroppsoverflaten administrert subkutant daglig i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus). Det anbefales at pasienter behandles med minimum 6 sykluser. Behandlingen bør fortsettes så lenge det er fordelaktig for pasienten eller til sykdommen forverres.

I norsk klinisk praksis varierer doseringsregimet mellom enten 75 mg/m² av kroppsoverflaten i 7 dager eller 100 mg/m² av kroppsoverflaten i 5 dager per 28-dagers behandlingssyklus.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er hematologiske reaksjoner, inkludert trombocytopeni, nøyтроpeni og leukopeni, og gastrointestinale hendelser, inkludert kvalme, oppkast eller reaksjoner på injeksjonsstedet.

For ytterligere opplysninger, se preparatomtalen for Vidaza (4).

2. Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Relativ effektvurdering av behandling med venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel hos pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi er utredet og publisert i EUnetHTA PTJA16 (1). Den relevante pivotale studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen er fase III studien VIALE-A. Se kapittel 4.1 - 4.3 i EUnetHTA PTJA16 for beskrivelse av litteratursøk og oversikt over identifiserte studier.

2.1. Oversikt over relevante, innsendte studier

VIALE-A var en randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert multisenter fase III studie som vurderte effekt og sikkerhet ved behandling med venetoklaks i kombinasjon azacitidin sammenliknet med placebo + azacitidin hos pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Tabell 4.3 og 4.4 i EUnetHTA PTJA16 viser oversikt over VIALE-A studien og fase 1b støttestudien M14-358 (1).

Studier som pågår

Det er gjennomført studier med venetoklaks i kombinasjon med lavdose cytarabin (LDAC) som inkluderer AML pasienter som ikke er egnet for høyintensiv kjemoterapi;

- VIALE-C (NCT03069352) er en randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert studie som studerte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med LDAC (N=211).

- M14-387 (NCT02287233) er en ikke-randomisert studie som evaluerer effekt av venetoklaks + LDAC hos pasienter med nylig diagnostisert AML (N= 82).

Kombinasjonen av venetoklaks med LDAC i denne pasientgruppen fikk ikke godkjent MT i Europa.

- VIALE-T (NCT04161885) er randomisert fase 3 studie som evaluerer sikkerhet og effekt av venetoklaks i kombinasjon med azacitidin etter allogene stamcelle transplantasjon hos AML pasienter.

- VIALE-M (NCT04102020) er en randomisert fase 3 studie med venetoklaks og oral azacitidin vs. azacitidin som vedlikeholdsterapi for pasienter med AML i første remisjon etter konvensjonell kjemoterapi.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I EUnetHTA PTJA16 er VIALE-A vurdert å være en godt designet studie med lav risiko for skjevhet i alle undersøkte domener for alle endepunkter med unntak av helserelatert livskvalitet der risiko for skjevhet var høy, se kapittel 4.8 i EUnetHTA PTJA16 (1).

Studien belyser relativ effekt av behandling med venetoklaks + azacitidin direkte sammenliknet med azacitidin monoterapi til pasienter med nydiagnostisert AML uegnet for intensiv kjemoterapi.

Utfallsmålene Event Free Survival (EFS)² og totaloverlevelse (OS) fra studien er de mest sentrale for å estimere relativ effekt i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket mener studien er hensiktsmessig og tilstrekkelig for denne metodevurderingen, men at det er svakheter i datagrunnlaget for helserelatert livskvalitet som kan påvirke dette endepunktet.

² EFS inkluderte progrediert sykdom, tilbakefall fra responskategoriene komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRI), behandlingssvikt (ikke oppnådd CR, CRI eller morfologisk leukemifri etter 6 sykluser) eller død.

Relativ effekt mellom behandlingene *utover* oppfølgingsperioden i studien var usikker basert på det opprinnelig innsendte datakuttet. For VIALE- A var det nytt datakutt 1. desember 2021 med 43,2 måneders oppfølgingstid (5). Legemiddelverket etterspurte data med lengre oppfølgingstid flere ganger, og AbbVie leverte dette i november 2022, i slutfasen av saksutredningen. De nye dataene gir sikrere anslag på langtidseffekten av behandling med venetoklaks + azacitidin.

3. PICO³

3.1. Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Det antas at venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) i første linje vil brukes i henhold til markedsført indikasjon, altså til voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Helseforetakene har rekruttert to medisinske fageksperter til denne metodevurderingen. Ifølge den ene medisinske fageksperten vil ca. 40 – 50 % av totalt 150 – 200 pasienter per år med nylig diagnostisert AML være uegnet for kjemoterapi. Av de pasientene som er uegnet for kjemoterapi vil ca. 80 – 90 % (48 – 90 pasienter) være aktuelle for behandling med kombinasjon med venetoklaks og azacitidin ved godkjent bruksområde.

Den andre medisinske fageksperten anslo at ca. 70 – 90 pasienter med nylig diagnostisert AML vil være uegnet for kjemoterapi. Av de pasientene som er uegnet for kjemoterapi vil ca. 40 – 60 pasienter være aktuelle for behandling med kombinasjon med venetoklaks og azacitidin ved godkjent bruksområde.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under viser baseline pasientkarakteristika fra ITT-populasjonen i VIALE-A studien.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristikker fra VIALE-A Studien (6)

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*		
Characteristic	Azacitidine–Venetoclax Group (N=286)	Azacitidine–Placebo Group (N=145)
Age		
Median (range) — yr	76 (49–91)	76 (60–90)
≥75 yr — no. (%)	174 (61)	87 (60)
Male sex — no. (%)	172 (60)	87 (60)
AML type — no (%)		
De novo	214 (75)	110 (76)
Secondary	72 (25)	35 (24)
Secondary AML — no./total no. (%)		
History of myelodysplastic syndrome or CMML	46/72 (64)	26/35 (74)
Therapy-related AML	26/72 (36)	9/35 (26)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0–1	157 (55)	81 (56)
2–3	129 (45)	64 (44)
Bone marrow blast count — no. (%)		
<30%‡	85 (30)	41 (28)
≥30 to <50%	61 (21)	33 (23)
≥50%	140 (49)	71 (49)
AML with myelodysplasia-related changes — no. (%)		
92 (32)		49 (34)
Cytogenetic risk category — no. (%)§		
Intermediate		
Normal karyotype — no.	128	62
Trisomy 8; +8 alone — no.	13	10
Poor		
7 or 7q deletion — no.	20	11
5 or 5q deletion — no.	46	22
Complex, ≥3 clonal abnormalities — no.	75	36
Somatic mutations — no./total no. (%)		
IDH1 or IDH2	61/245 (25)	28/127 (22)
FLT3 ITD or TKD	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53	38/163 (23)	14/86 (16)
Baseline cytopenia grade ≥3¶		
Anemia — no. (%)	88 (31)	52 (36)
Neutropenia — no./total no. (%)	206/286 (72)	90/144 (62)
Thrombocytopenia — no. (%)	145 (51)	73 (50)
Baseline transfusion dependence — no. (%)		
Red cells	144 (50)	76 (52)
Platelets	68 (24)	32 (22)
≥2 Reasons for ineligibility to receive intensive therapy — no. (%)	141 (49)	65 (45)

* AML denotes acute myeloid leukemia, CMML chronic myelomonocytic leukemia, HMA hypomethylating agent, ITD internal tandem duplications, and TKD tyrosine kinase domain.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.

‡ These bone marrow blast counts were between 20 and 29%.

§ Only cytogenetic risks of interest are shown.

¶ Cytopenia was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

|| Baseline transfusion dependence was transfusion within 8 weeks before the first dose of azacitidine–venetoclax or azacitidine–placebo or randomization.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Den helseøkonomiske modellen bruker effektdata og pasientkarakteristika for ITT-populasjonen i VIALE-A studien (n=431). AbbVie har anslått en median debutalder for AML på ca. 68 – 70 år, og har lagt til grunn at pasientene er 70 år ved modellstart uten videre begrunnelse. Dette avviker fra gjennomsnittsalderen i VIALE-A studien som er 75 år og medianalderen som er 76 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at pasientene i VIALE-A er representative for forventet populasjon i norsk klinisk praksis, og har fått dette bekreftet av medisinske fagekspert som mener at alder, prognose, subtype av AML og kriterier som ble brukt for å definere at pasientene er uegnet for intensiv kjemoterapi samsvarer godt med norsk klinisk praksis. I Norge er det ifølge medisinske fagekspert praktisert en «øvre aldersgrense» på >70 – 75 år for intensiv kjemoterapi, selv om den ikke er en absolutt grense.

Gjennomsnittlig alder for de som deltok i VIALE-A studien var 75 år. AbbVie har lagt til grunn 70 år i den helseøkonomiske modellen. Medisinske fagekspert mener at pasientene i VIALE-A samsvarer godt med det man ser i norsk klinisk praksis. De to medisinske fagekspertene anslår noe ulike gjennomsnittsalder, mellom 70 – 76 år kan være relevant i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener at en gjennomsnittsalder på 75 år reflekterer effektdataene i studien og legger til grunn 75 år i vår hovedanalyse i den helseøkonomiske modellen. I studien besto undergruppen < 75 år av færre pasienter (n=170) enn undergruppen \geq 75 år (n=261) og Legemiddelverket vurderer at det ikke er tilstrekkelig robust datagrunnlag til å bruke effektresultater fra undergrupper basert på alder ved start av behandling i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket legger til grunn innspillene fra medisinske fagekspert i alvorlighetsberegningene og benytter der et intervall på 70 – 76 år.

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil få tilbud om kombinasjonsbehandlingen venetoklaks og azacitidin, men Legemiddelverket mener at en antagelse på 75 pasienter i året, som AbbVie har estimert er et rimelig pasientantall. Det støttes også av tilbakemeldingene fra medisinske fagekspert. Legemiddelverket legger til grunn at om lag 80 % vil få behandling med venetoklaks + azacitidin, som tilsvarer 60 pasienter per år. Se mer detaljert forklaring under Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket endrer gjennomsnittsalder til 75 år slik at den er i samsvar med gjennomsnittspopulasjonen i VIALE-A studien. Legemiddelverket legger til grunn innspillene fra medisinske fagekspert i alvorlighetsberegningene og benytter der et intervall på 70 – 76 år.

3.2. Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det forventes at venetoklaks i kombinasjon med azacitidin vil bli dosert som beskrevet i preparatomtalen for AML. For venetoklaks er følgende opptitrering anbefalt: 100 mg peroralt på dag 1, 200 mg peroralt på dag 2 og deretter 400 mg peroralt daglig. I norsk klinisk praksis er det vanlig å gi azacitidin 100 mg/m² subkutant på dag 1-5 i hver 28-dagerssyklus. Iht. preparatomtalen kan dosering med venetoklaks avbrytes ved behov for håndtering av hematologisk toksisitet og gjenoppretting av blodcelletall.

I klinisk praksis vil behandlingen fortsette til progresjon eller uakseptabel toksisitet i samsvar med anbefalinger i preparatomtalen. Doseendring og avbrudd grunnet cytopenier er avhengig av remisjonsstatus; hos pasienter som har oppnådd remisjon kan påfølgende syklus av venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller decitabin utsettes under overvåking av blodcelletall.

Medisinske fagekspert oppgir at også livskvalitet og pasientens ønsker er av betydning for behandlingsvarighet.

Venetoklaks metaboliseres hovedsakelig via CYP3A og samtidig bruk av CYP3A hemmer vil derfor påvirke plasmakonsentrasjonen av venetoklaks.

I preparatomtalen til venetoklaks oppgis det at samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av venetoklaks (dvs. C_{max} og AUC) og kan øke risikoen for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen, og for andre toksisiteter. Basert på farmakokinetikkdata for venetoklaks ved samtidig bruk av CYP3A hemmere anbefales derfor dosejusteringer for venetoklaks:

- Ved bruk av sterke CYP3A hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir) anbefales det en kraftig dosereduksjon i opptitreringsfasen og at dose reduseres til 100 mg eller mindre i fasen etter dosetitrering (stabil daglig dose).
- Ved bruk av moderate CYP3A hemmere (f.eks. ciprofloksacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) bør dosen reduseres med minst 50% både i titreringsfasen og i fasen etter dosetitrering.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i VIALE-A fikk administrert venetoklaks i kombinasjon med azacitidin i henhold til godkjent preparatomtale (3). For å redusere risiko for cytopenier med kliniske følger, ble doseringen med venetoklaks avbrutt/utsatt og justert mellom sykluser etter gitte kriterier (6).

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den oppdaterte helseøkonomiske modellen har AbbVie lagt til grunn dosering av venetoklaks som i VIALE-A og godkjent preparatomtale, men med en justert doseintensitet til 39,19 % som i følge Abbvie tar hensyn til dosejusteringer både grunnet toksisitet og samtidig bruk av CYP3A hemmere. Utregningen er basert på et gjennomsnitt AbbVie har beregnet etter innspill fra klinikere de kontaktet (Se 4.1.2 Legemiddelkostnader). Azacitidin doseringsregime er beregnet som et gjennomsnitt av 100 mg/m² daglig i 5 dager (brukes i norsk klinisk praksis) og 75 mg/m² daglig i 7 dager (anbefalt i preparatomtalen). Antagelser relatert til doseintensitet av azacitidin og varighet av behandlingen ble basert på preparatomtalen, VIALE-A og innspill fra klinikere AbbVie hadde kontaktet.

Modellering av behandlingsvarighet beskrives i kapittel 3.4.1 fordi dette må sees i sammenheng med modellering av effekt.

Legemiddelverkets vurdering

Se kapittel 3.4.1 og 4.1.2 for utfyllende informasjon om dosering, doseintensitet og varighet av behandling.

Legemiddelverket endrer dosering, doseintensitet og varighet av behandling i den helseøkonomiske analysen.

3.3. Komparator

Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter gav innspill på at i klinisk praksis ville azacitidin som monoterapi vanligvis doseres 100 mg/m² daglig i 5 dager per 28-dagers behandlingssyklus.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Komparator i VIALE-A var azacitidin monoterapi dosert i henhold til preparatomtalen, 75 mg/m² daglig i 7 dager per syklus.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i den helseøkonomiske modellen er azacitidin monoterapi beregnet som et gjennomsnitt av doseringen på 100 mg/m² daglig i 5 dager og 75 mg/m² daglig i 7 dager.

Legemiddelverkets vurdering

Se kapittel 3.4.1 og 4.1.2 for utfyllende om dosering, doseintensitet og varighet av behandling.

Legemiddelverket endrer varighet av behandling i den helseøkonomiske analysen.

3.4. Utfallsmål

3.4.1. Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Relativ effektvurdering av behandling med venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel hos pasienter med nydiagnostisert AML er publisert i EUnetHTA PTJA16, se kapittel 4.10.1 – 4.10.7 for utfyllende beskrivelse av resultatene fra studien VIALE-A (1). Under gjengis resultater for tre sentrale effektendepunkter som er brukt i den helseøkonomiske modellen.

Respons

Responskategoriene komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) – heretter benevnt CR/CRi, var i VIALE A iht. International Working Group respons kriterier for AML (7). Data for dette endepunktet er fra datakutt 4. januar 2020 med median oppfølgingstid 20,5 måneder.

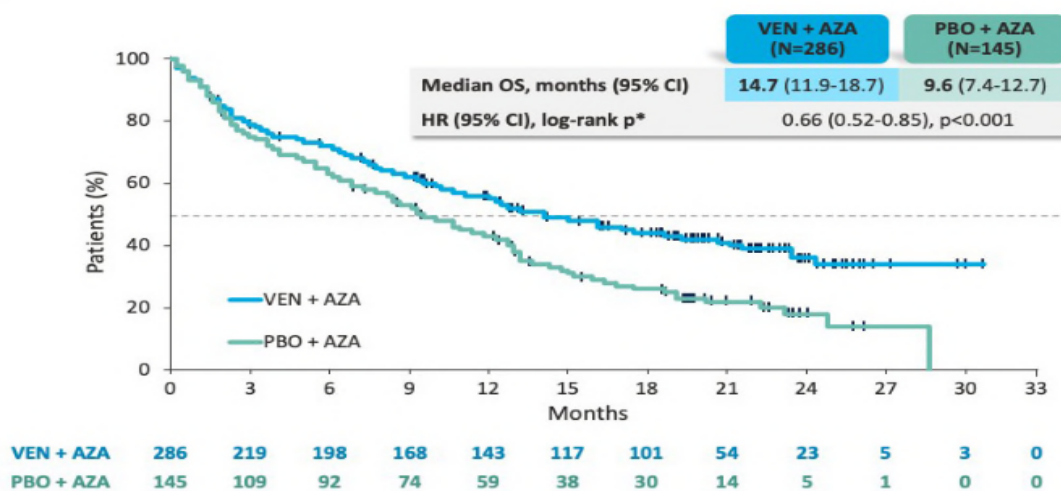
Komplett remisjon (CR): Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver og ingen blaster i perifert blod, ingen ekstramedullær sykdom, nøytrofile i perifert blod $\geq 1.0 \times 10^9$ /L, platetall i perifert blod $\geq 100 \times 10^9$ /L.

Komplett remisjon med ufullstendig /inkomplett hematologisk restitusjon (CRi): Oppfyller kriteriene for komplett remisjon (CR) bortsett fra at man har vedvarende nøytropeni i perifert blod $< 1.0 \times 10^9$ /L eller vedvarende trombocytopeni $< 100 \times 10^9$. Transfusjonsavhengighet av røde blodceller (RBC) er også definert som CRi.

CR/CRi ble oppnådd hos 66,4 % av pasientene i venetoklaks + azacitidin-armen som var statistisk signifikant høyere andel enn i azacitidin-armen der 28,3 % av pasientene oppnådde CR/CRi ($p < 0,001$). For ytterligere informasjon om responsresultater og definisjon av responskategorier se EUnetHTA PTJA16 (1).

Totaloverlevelse

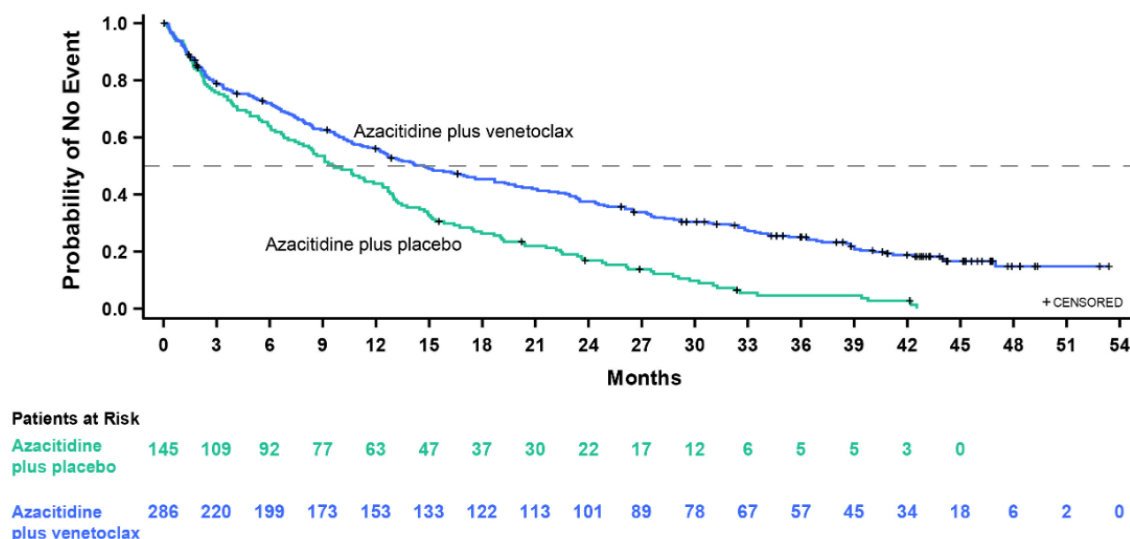
Figuren under viser Kaplan-Meier-kurver for det primære endepunktet OS fra VIALE-A fra datakutt 4. januar 2020. Median OS var 14,7 måneder i venetoklaks + azacitidin-armen og 9,6 måneder i azacitidin-armen med en statistisk signifikant forbedring av OS (hasard ratio (HR) 0,66 (95 % KI 0,52, 0,85; $p < 0,001$).



Abbreviations: Aza, azacitidine; CI, confidence interval; OS, overall survival; Pbo, placebo; Ven, venetoclax.
 *Log-rank test stratified by age ($18 < 75$, ≥ 75 years) and cytogenetic risk (intermediate risk, poor risk).
 Source: [8]

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for OS fra VIALE-A fra datakutt 04.01.2020 (Kilde EUnetHTA PTJA16)

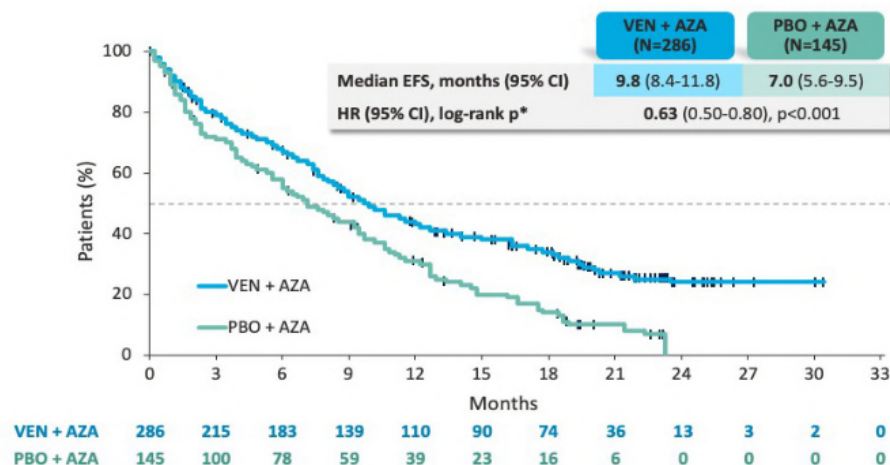
Den finale OS-analysen er basert på datakutt 1. desember 2021 og da var totalt 360 dødsfall registrert (222 var døde i venetoklaks + azacitidin armen og 138 i azacitidin armen). Median oppfølgingstid var da 43,2 måneder og median OS 14,7 måneder (95% KI 12,1 til 18,7) i venetoklaks + azacitidinarmen og 9,6 måneder (95% KI 7,4 til 12,7) i azacitidin-armen (HR 0,58; 95% KI 0,47 til 0,72; $P < 0,001$). Det var 49 pasienter igjen i studien ved dette tidspunktet.



Figur 21 Kaplan-Meier kurver for OS fra VIALE-A fra datakutt 1.12.2021 (5)

Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Figuren under viser Kaplan-Meier-kurver for EFS fra VIALE-A fra datakutt 4. januar 2020. Median utprøvervurdert EFS var 9,8 måneder i venetoklaks + azacitidin-armen og 7,0 måneder i azacitidin-armen med en statistisk signifikant forbedring av EFS (HR 0,63 (95 % KI 0,50, 0,80; $p < 0,001$)).



Abbreviations: Aza, azacitidine; CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; Pbo, placebo; Ven, venetoclax.

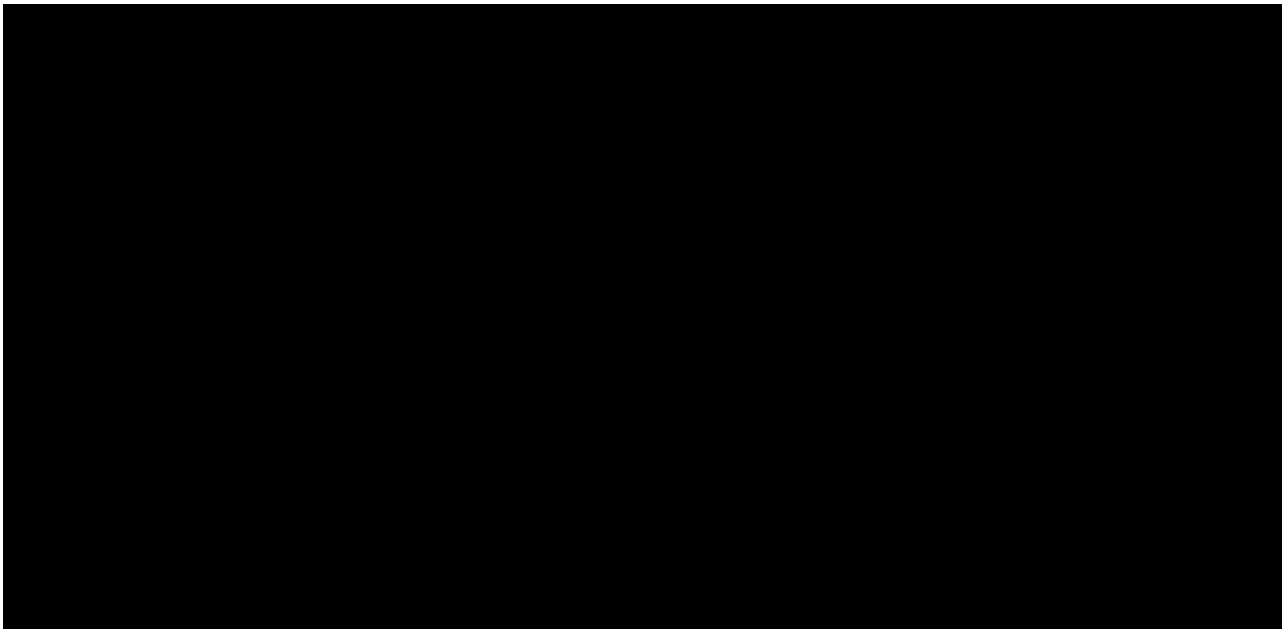
* Log-rank test stratified by age (18-<75, ≥75 years) and cytogenetic risk (intermediate risk, poor risk).

Tick marks indicate censored data.

Source:[8]

Figur 3 Kaplan-Meier kurver for EFS fra VIALE-A fra datakutt 04.01.2020 (Kilde EUnetHTA PTJA16)

Ved datakutt 1. desember 2021 med median oppfølgingstid 43,2 måneder var median EFS



Figur 4 Kaplan-Meier kurver for EFS fra VIALE-A fra datakutt 01.12.2021 (Kilde AbbVie)

Legemiddelverkets vurdering

Effektdataene fra VIALE-A viser en mereffekt av behandling med venetoklaks i tillegg til azacitidin for pasienter med AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Data fra den oppdaterte analysen der oppfølgingstiden var doblet bekreftet en mereffekt av venetoklaks i forhold til azacitidin alene. Samtidig er det ikke noe platå i hverken EFS eller OS kurvene som kan antyde kurasjon.

Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata i den helseøkonomiske modellen er hentet fra den randomiserte dobbeltblindede fase III multisenterstudien VIALE-A, der venetoklaks i kombinasjon med azacitidin (venetoklaks + azacitidin) sammenliknes direkte med azacitidin som er relevant komparator i norsk klinisk praksis. Følgende data fra studien modelleres:

- totaloverlevelse - OS
- hendelsesfri overlevelse - EFS
- komposittendepunktet komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) - CR/CRi
- behandlingsvarighet basert på «time on treatment» (ToT) kurver

Modellen inkluderer helsestadiene hendelsesfri (EFS), progrediert sykdom (PD)/tilbakefall (RL) og død (OS). Modellens helsestadium EFS inkluderer pasienter som er en viss tid i CR/CRi eller ikke. Se også kapittel 4.1.

Effektdataene var opprinnelig basert på datakutt av 4. januar 2020 hvor median oppfølgingstid var 20,5 måneder. Det var det et nytt datakutt i VIALE-A 1. desember 2021. Legemiddelverket etterspurte

oppdaterte data flere ganger, og mottok en oppdatert modell med data fra dette datakuttet i november 2022. Median oppfølgingstid i det siste datakuttet var 43,2 måneder.

Parametriske overlevelseskurver ble brukt for å predikere OS, EFS og ToT. Følgende parametriske kurver ble vurdert:

- Eksponentiell
- Weibull
- Loglogistisk
- Lognormal
- Gompertz
- Generalisert gamma

Modelltilpasning i opprinnelig modell ble vurdert basert på

- Akaike information criterion (AIC)/Bayesian information criteria (BIC) tester for vurdering av statistisk kurvetilpasning til Kaplan-Meier kurvene fra VIALE-A
- Visuell vurdering av hvor godt de parametriske kurvene predikerer basert på Kaplan-Meier kurvene fra VIALE-A
- Logkumulativ hasardsplott for å sammenlikne hasarden fra studien med hasarden estimert fra de parametriske kurvene
- Testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH) basert på Schoenfeld residualer
- Klinisk vurdering og ekstern validering av ekstrapolering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, manglet flere plott og kurver og på forespørsel fra Legemiddelverket leverte AbbVie også følgende for endepunktene OS og EFS, men ikke behandlingsvarighet («Time on treatment»):

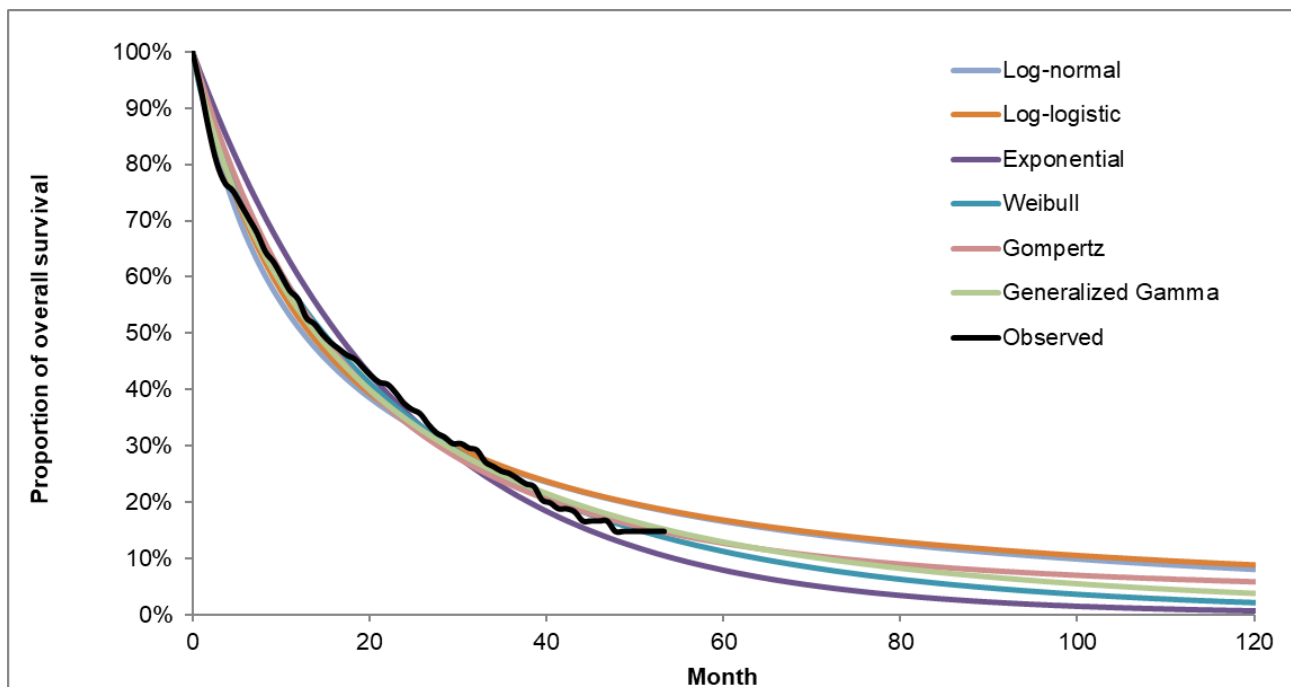
- Q-Q plott med trendlinjer for vurdering av AFT (accelerated failure time)
- Schoenfeld residualplott
- Glattet og ikke-glattet hasardsplott for vurdering av hasarden fra VIALE-A og de parametriske kurvene.

I de påfølgende avsnitt beskrives framskrivning av effektdata fra VIALE-A basert på den oppdaterte modellen Legemiddelverket mottok der det inngår data fra datakutt 1. desember 2021 med median oppfølgingstid på 43,2 måneder.

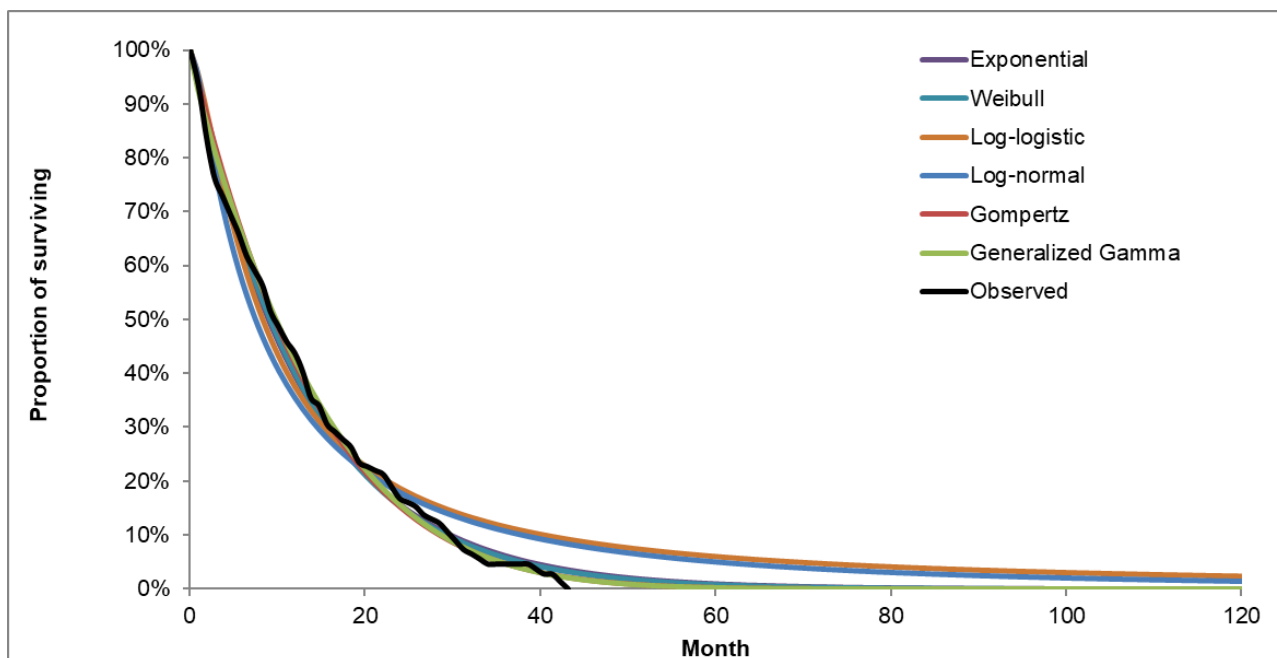
Totaloverlevelse (OS)

Individuelle pasientdata for OS fra VIALE-A ble modellert med de ulike parametriske funksjonene for å predikere langtidsoverlevelse i den helseøkonomiske modellen. AIC og BIC verdier er vist i tabell i Appendiks 1.

Figurene under viser Kaplan-Meier-kurver for OS med de testede parametriske kurvene i samme diagram for henholdsvis venetoklaks + azacitidin og azacitidin.



Figur 5 Kaplan-Meier kurver for OS med parametriske kurver for venetoklaks + azacitidin datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)



Figur 6 Kaplan-Meier kurver for OS med parametriske kurver for azacitidin datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)

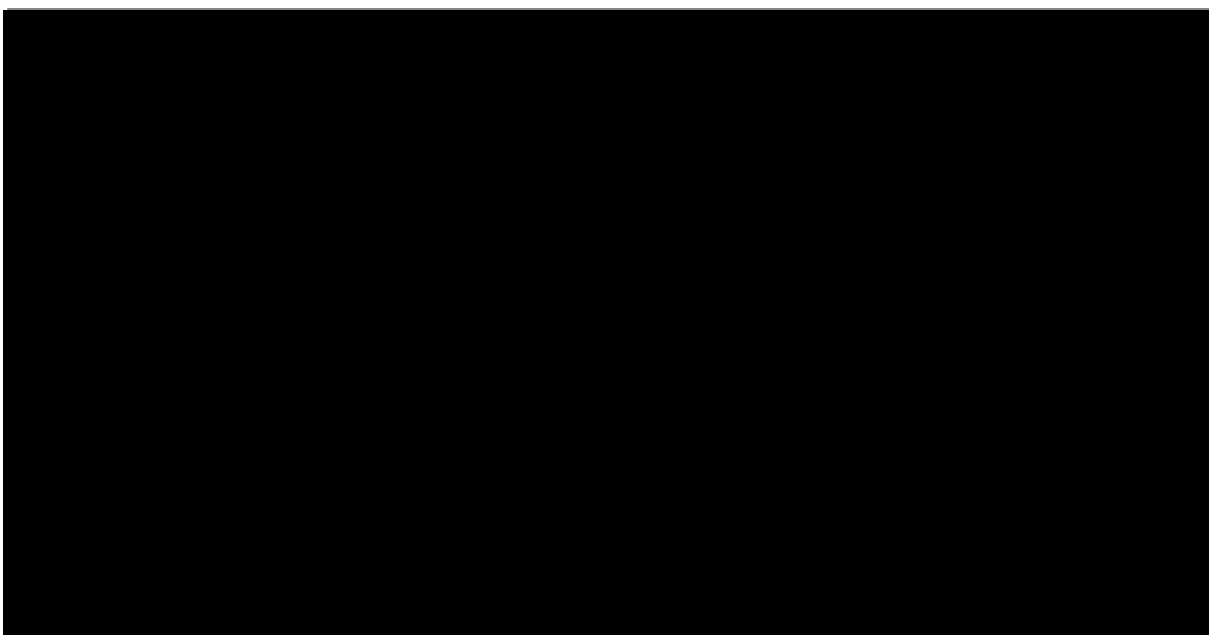
AbbVie valgte individuell parametrisering og framskrivning av venetoklaks + azacitidin-armen med Weibull kurve og framskrivning av azacitidin-armen med eksponentiell kurve basert på lavest AIC/BIC, god visuell tilpasning og samsvar mellom logkumulativ hasardsplott og observert hasard (ikke vist her, se Legemiddelverkets vurdering).

AbbVie antok i den opprinnelige modellen langtidsoverlevelse fra 2 år basert på EFS, se nærmere beskrivelse senere i dette kapitlet under avsnitt om langtidsoverlevelse. I den oppdaterte grunnanalysen justerte AbbVie dette fordi nye data ikke støttet denne antagelsen og for å være mer i samsvar med innspillene Legemiddelverket hadde mottatt fra medisinske fagekspertter. (Se avsnitt om langtidsoverlevelse, OS).

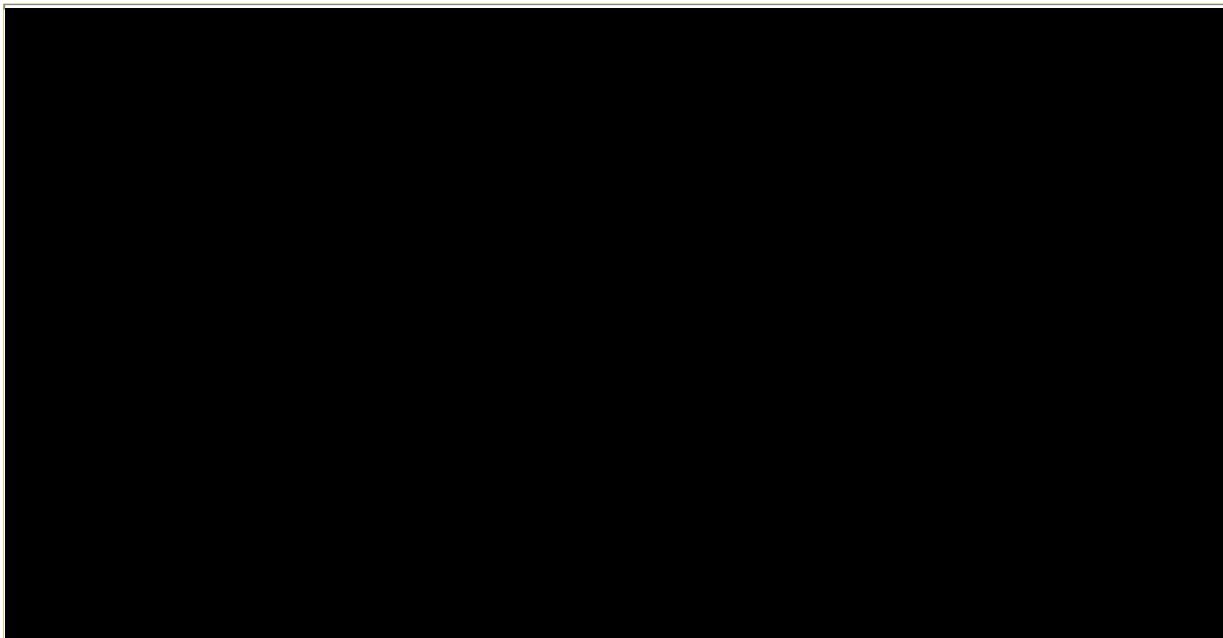
Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Individuelle pasientdata for EFS fra VIALE-A ble modellert med de ulike parametriske funksjonene for å predikere hendelsesfri overlevelse i den helseøkonomiske modellen. AIC og BIC verdier er vist i tabell i Appendiks 1.

Figuren under viser Kaplan-Meier-kurver for EFS med de testede parametriske kurvene i samme diagram for henholdsvis venetoklaks + azacitidin og azacitidin.



Figur 7 Kaplan-Meier kurver for EFS med parametriske kurver for venetoklaks + azacitidin datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)



Figur 8 Kaplan-Meier kurver for EFS med parametriske kurver for azacitidin datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)

AbbVie valgte individuell parametrisering og framskrivning av venetoklaks + azacitidin-armen med generalisert gammakurve og azacitidin-armen med Gompertz kurve basert på vurdering av lavest AIC/BIC, god visuell tilpasning og samsvar mellom logkumulativ hasardsplott og observert hasard (ikke vist her, se Legemiddelverkets vurdering).

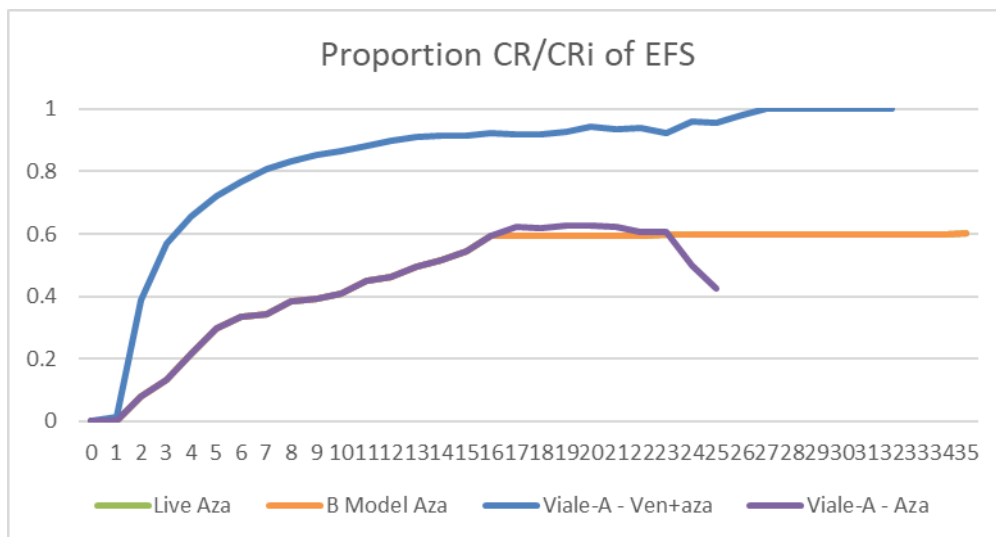
Komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) – CR/CRi

Innenfor helsestadiet «uten progresjon eller tilbakefall (EFS)», modellerer AbbVie at pasientene kan være i CR/CRi eller ikke. Det ble konstruert Kaplan-Meier kurver for å beregne sannsynlighet over tid for at pasienter skulle ha oppnådd CR/CRi, være i CR/CRi eller forlate CR/CRi.

AbbVie beskrev opprinnelig at ved å sammenlikne kurvene for de pasientene som var i CR/CRi med EFS- og OS-kurvene, var det tydelig at CR/CRi kurvene konvergente med EFS over tid og at alle pasientene i venetoklaks + azacitidin-armen som var i EFS etter to år hadde CR/CRi

I modellen er det ikke mulig å gå tilbake til «EFS uten CR/CRi» dersom man først har oppnådd CR/CRi.

Andelen pasienter i CR/CRi blant alle pasienter i EFS ble videre brukt til å modellere andelen pasienter i CR/CRi inn i modellen. Uke-data ble halvsykluskorrigert og deretter ble gjennomsnittsverdier for de fire ukene i en syklus på 28 dager brukt til å modellere hvilke verdier som skulle gå inn i en syklus. Resultatet av dette ble inkludert i modellen. I den oppdaterte modellen ble andelen pasienter som hadde CR/CRi innenfor stadiet EFS modellert slik figuren under viser.



Figur 9 Modellering av andel pasienter i CR/CRi av pasienter i EFS over modellsykluser, andel på y-aksen, sykluser på x-aksen datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)

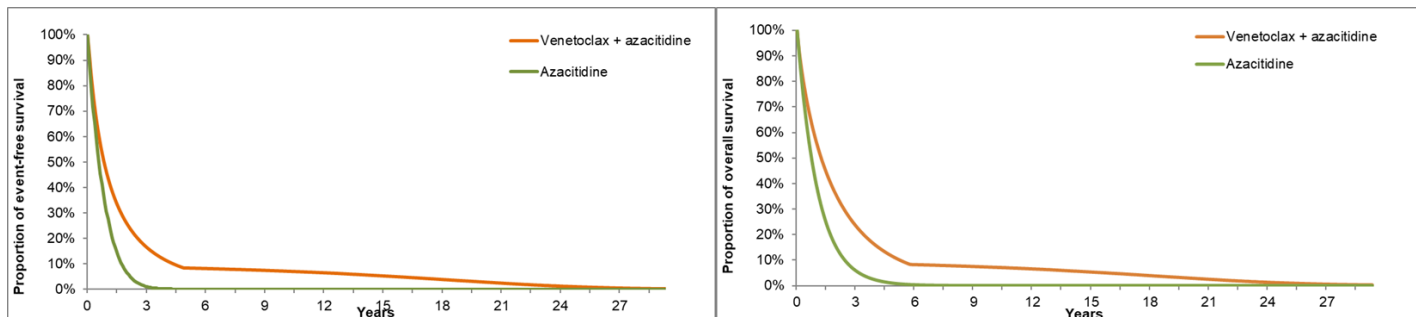
AbbVies antagelse tilsier at av pasienter som fortsatt er i EFS i venetoklaks + azacitidin-armen etter litt over 26 sykluser (104 uker dvs. 26 måneder), er 100 % i responskategorien CR/CRi. For azacitidin-armen modelleres at av pasienter som fortsatt er i EFS over 16 sykluser (64 uker, dvs. 16 måneder) er 60 % i responskategorien CR/CRi.

Langtidsoverlevelse

AbbVie antok i utgangspunktet at pasienter som forble i hendelsesfri overlevelse (EFS) etter et bestemt tidspunkt var langtidsoverlevende da de mente både virkningsmekanismen til venetoklaks og de kliniske effektdataene fra VIALE-A med 20 måneders oppfølgingstid støttet langtidsoverlevelse (kurasjon) fra 2 år i EFS. AbbVie beskrev dette detaljert i opprinnelig modell. AbbVie brukte også et svensk AML-register til å kalibrere overlevelse ved behandling med azacitidin i modellen og en fase 1B studie som støtte for valg av fremskrevne kurver for venetoklaks.

AbbVie beskriver i sin oppdaterte innsendelse basert på effektdata med dobbelt så lang oppfølgingstid, at dataene ikke støttet deres tidligere antagelser om kurasjon etter 2 år i EFS. AbbVie valgte i oppdatert modell å framskrive azacitidin-armen uten antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon) og framskrive venetoklaks + azacitidin-armen med antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon) for pasienter som fortsatt var i EFS etter 5 år.

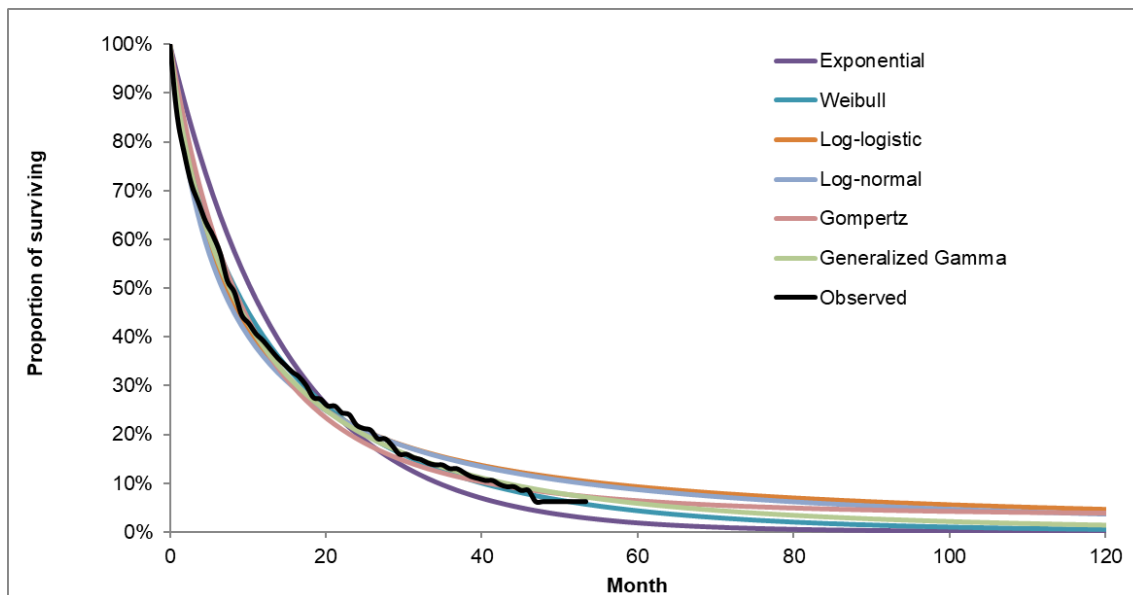
Figuren under viser hvordan modellen predikerer EFS og OS med de antagelsene AbbVie har lagt inn i den oppdaterte modellen.



Figur 10 Modellert EFS (venstre) og OS (høyre) basert på datakutt 01.12.2021 med antagelse om kurasjon etter 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen (Kilde AbbVie)

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet i den oppdaterte innsendelsen ble modellert delvis basert på Kaplan-Meier data fra VIALE-A med datakutt av 1. desember 2021 hvor median oppfølgingstid var 43,2 måneder. Parametriske overlevelseskurver ble brukt for å predikere behandlingsvarighet gjennom modellens tidshorison. AIC og BIC verdier for de ulike parametriske kurvene er inkludert i Appendiks 1. Figuren under viser parametriske tilpasning med Kaplan-Meier-data for behandlingsvarighet for venetoklaks + azacitidin fra VIALE-A.

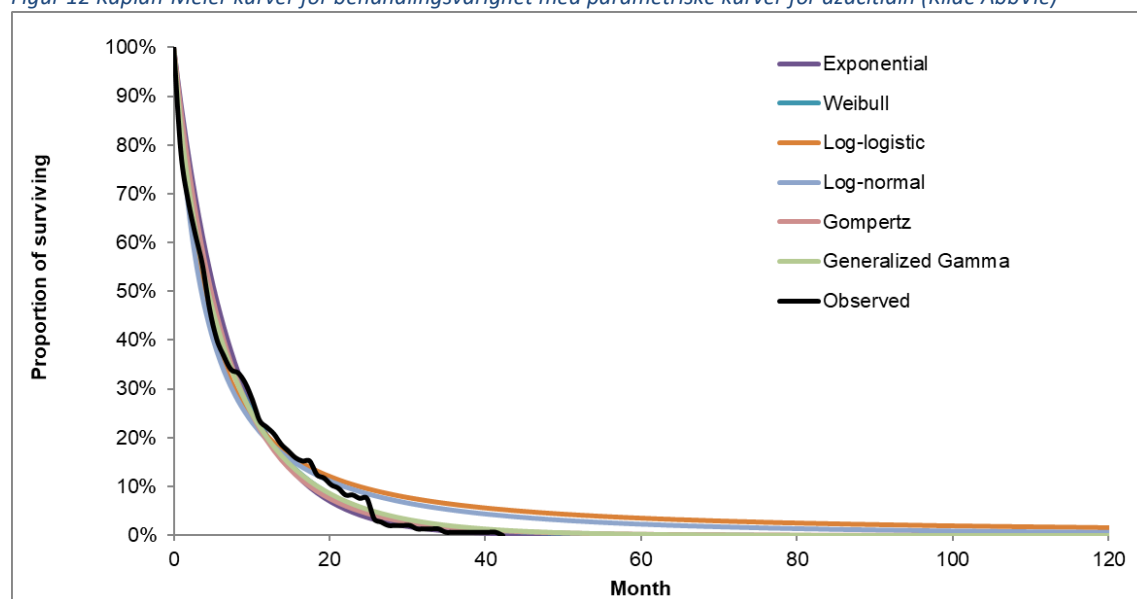


Figur 11 Kaplan-Meier kurver for behandlingsvarighet med parametriske kurver for venetoklaks + azacitidin (Kilde AbbVie)

AbbVie valgte Weibull kurve basert på at denne viste best statistisk tilpasning basert på AIC og BIC.

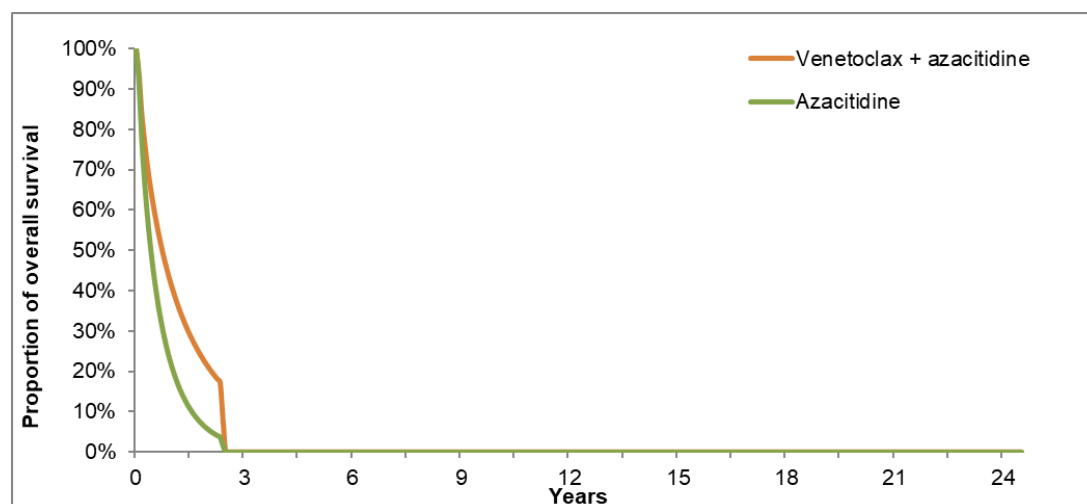
Figuren under viser parametrisk tilpasning med Kaplan-Meier-data for behandlingsvarighet for azacitidin fra VIALE-A.

Figur 12 Kaplan-Meier kurver for behandlingsvarighet med parametriske kurver for azacitidin (Kilde AbbVie)



AbbVie valgte Weibull kurve basert på at denne viste best statistisk tilpasning basert på AIC og BIC.

I modellen antas det at behandling ikke fortsetter dersom det oppstår progresjon eller tilbakefall, og justering av behandlingsvarighet gjøres. I stedet for å anvende de framskrevne behandlingsvarighet-kurvene basert på faktisk behandlingsvarighet fra VIALE-A, valgte AbbVie å sette maksimal behandlingsvarighet til 2,5 år som AbbVie hevdet var et gjennomsnitt av innspill fra engelske klinikere som de konsulterte. Figuren under viser modellering av behandlingsvarighet med denne stoppregelen på 2,5 år.



Figur 13 Parametrisk modellert behandlingsvarighet for venetoklaks+ azacitidin og azacitidin med stoppregel på 2,5 år, datakutt 1. desember 2021 (Kilde AbbVie)

Legemiddelverkets vurdering

Opprinnelig innsendt dokumentasjon manglet flere plott og kurver. Disse ble ettersendt på forespørsel. Legemiddelverkets gjorde en vurdering basert på den opprinnelig innsendte modellen med median oppfølgingstid på 20,4 måneder. Legemiddelverket mottok en oppdatert modell som inkluderer data for OS, EFS og ToT basert på median oppfølgingstid på 43,2 måneder sent i saksutredningen etter flere henvendelser til AbbVie (november 2022). Vurderingene videre er basert på dokumentasjon for begge disse datakuttene.

For de oppdaterte dataene mottok Legemiddelverket kun AIC og BIC verdier for ulike parametriske kurver og en visuell framstilling av de ulike kurvene i samme diagram som Kaplan-Meier-data fra seneste datakutt i VIALE-A. Legemiddelverket vurderer dette likevel som tilstrekkelig gitt modenheten av dataene.

Legemiddelverket påpeker at de endringene vi gjorde i framskrivningene i opprinnelig modell er i godt samsvar med slik de kliniske dataene framstår nå etter dobbelt så lang oppfølgingstid.

Totaloverlevelse (OS) med langtidsoverlevelse

Median OS var nådd i begge armene fra VIALE-A og med lengre oppfølgingstid er usikkerheten redusert i forbindelse med parametrisering og ekstrapolering. Kaplan-Meier-kurven for azacitidin var komplett og dataene kunne vært brukt direkte inn modellen uten parametrisering og framskrivning. Dette var ikke tilgjengelig i modellen. Legemiddelverket velger derfor generalisert gamma da denne visuelt ligger nærmest Kaplan-Meierdataene for azacitidin (Figur 14). Legemiddelverket mener eksponentiell som AbbVie valgte samt både Gompertz og Weibull overestimerer azacitidin. Legemiddelverkets endring har minimal innvirkning på resultatet av analysen.

Ved visuell vurdering med Kaplan-Meier kurvene vurderer Legemiddelverket at Weibull følger best dataene for venetoklaks + azacitidin (Figur 5) og Legemiddelverket vurderer denne framskrivningen som passende i forhold til Kaplan-Meier-dataene.

I denne opprinnelige analysen hadde AbbVie lagt til grunn langtidsoverlevelse (kurasjon) hvis pasientene fortsatt var i tilstanden hendelsesfri overlevelse (EFS) i 2 år og validert dette med et svensk register (for azacitidin-armen) og en fase Ib studie for venetoklaks + azacitidin-armen (M14-358, en ikke-randomisert studie som evaluerer effekt av venetoklaks + HMA hos pasienter med nylig diagnostisert AML). Antagelsene var basert på at AbbVie mente et platå er tydelig i OS kurvene fra VIALE-A etter 18 måneder basert på data fra median 20,5 måneders oppfølgingstid (datakutt 4. januar 2020). Etter modelloppdateringen valgte AbbVie ingen langtidsoverlevelse i azacitidin, men beholdt en antagelse om kurasjon etter 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen. AbbVies valg av framskrivning gir en 5 års overlevelse i azacitidin armen på 1 %, For venetoklaks+ azacitidin-armen gir framskrivningene en overlevelse på 10 % og 7 % etter hhv 5 og 10 år.

Legemiddelverket har fått innspill fra medisinske fageksperter på antagelse om langtidsoverlevelse;

Medisinske fageksperter er tydelige på at pasienter som mottar azacitidin monoterapi kan få behandling over lengre tid, men at kurasjon ikke er sannsynlig. Dette er i samsvar med beskrivelse i nasjonale retningslinjer mht. prognose for AML pasienter som ikke kan motta intensiv kjemoterapi (kurativ

intensjon) og hvor alternativet er sykdomsstabiliserende behandling med bl.a. hypometylerende legemidler (HMA) (2).

Medisinske fagekspertene anslår at forventet overlevelse for denne pasientgruppen etter behandling med azacitidin kan være under 5 % etter 5 år og etter 10 år antas ingen overlevelse.

Ved pågående behandling med venetoklaks og azacitidin, hvor pasientene er i remisjon, mener medisinske fagekspertene at det er vanskelig å fastslå hvordan sannsynligheten for tilbakefall er, og at det ikke finnes gode nok data for sikre estimat på mulig kurasjon. Gitt at dette er pasienter som er uegnet for intensiv kjemoterapi på grunn av høy alder og/eller komorbiditet, vil en også forvente en ikke ubetydelig overdødelighet, selv hos pasienter som fortsatt er i EFS med komplett remisjon to år etter oppstart av behandling. En av de medisinske fagekspertene kommenterer at hvis pasientene er i CR etter 2 år og i tillegg har blitt negativ for MRD⁴ kan dette styrke mulighet for kurasjon. Den ene medisinske fageksperten mener at det tidligere har vært vanlig å anse pasienter som kurert etter 5 år, for pasienter som har gjennomgått behandling med *intensiv kjemoterapi* som er avsluttet flere år tidligere.

Til forskjell fra pasienter som kan gjennomgå høyintensiv kjemoterapi, vil imidlertid få eller ingen av pasientene som er uegnet for høyintensiv induksjonsbehandling som også har høy alder (≥ 75 år) gjennomgå påfølgende stamcelletransplantasjon, selv om de oppnår remisjon på behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin. Dette er i samsvar med data for påfølgende behandling gitt i VIALE A, der svært få pasienter (totalt 2 pasienter i kombinasjonsarmen) mottok stamcelletransplantasjon.

Medisinske fagekspertene mener at kurasjonsbegrepet er flytende, og at det er vanskelig å sette et tidspunkt for når pasienter som mottar venetoklaks i kombinasjon med azacitidin potensielt kan ansees som kurert. Medisinske fagekspertene vurderte at kurasjon kan være mulig hvis komplett remisjon varer fra over 5 år til mer enn 6-7 år etter start på behandling.

For å kunne anta at en del av pasientpopulasjonen er kurert (i statistisk betydning) kreves:

- lang oppfølgingstid godt utover kurasjonstidspunktet og data som da viser et vedvarende platå i overlevelsen
- et tilstrekkelig antall pasienter igjen «at risk» ved slutten av oppfølgingstiden

Oppfølgingstiden er 43,2 måneder (3,6 år), og det er svært få pasienter igjen under oppfølging mot slutten av oppfølgingstiden. Ved 4 år (48 måneder) er det henholdsvis 6 og 3 pasienter igjen under oppfølging i EFS og OS. Legemiddelverket vurderer derfor at de oppdaterte analysene fra senere datakutt ikke støtter antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon) fra 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen. Denne endringen har ganske stor innvirkning på resultatet av analysen.

Legemiddelverkets valgte framskriving for azacitidin-armen med generalisert gamma predikerer 5 års overlevelse på 0 %. Medisinske fagekspertene anslo under 5 %, og ut fra de oppdaterte kliniske dataene fra VIALE-A er det ingen eller svært få pasienter som vil være i live etter om lag 43 måneder.

Framskrivningen i venetoklaks + azacitidin-armen med Weibull predikerer 5 års overlevelse på om lag 11 % og 10 års overlevelse på om lag 2 % (Figur 14).

⁴ MRD: Minimal restsykdom

Legemiddelverket beholder Weibull for framskrivning av venetoklaks + azacitidin-armen uten antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon).

Legemiddelverket endrer framskrivningen av azacitidin-armen fra eksponentiell til generalisert gamma.

Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Median EFS var nådd i begge armene fra VIALE-A og Kaplan-Meierdataene var modne, noe som reduserer usikkerheten ved valg av parametrisering og ekstrapolering. Kaplan-Meier-kurven for azacitidin var komplett og dataene kunne vært brukt direkte inn modellen uten parametrisering og framskrivning. Dette var ikke tilgjengelig i modellen. Legemiddelverket vurderer som AbbVie at Gompertz visuelt er nærmest Kaplan-Meierdataene og beholder denne som framskrivning.

For venetoklaks + azacitidin vurderer Legemiddelverket at selv om generalisert gamma har best AIC verdi, ser Weibull ut til å følge Kaplan-Meierdataene fra studien bedre spesielt mot slutten av oppfølgingstiden. Weibull har også tilnærmet lik BIC verdi som generalisert gamma og forskjell på om lag 5 i AIC verdi. Legemiddelverket endrer framskrivning av EFS fra generalisert gamma til Weibull for venetoklaks + azacitidin-armen og belyser generalisert gamma i scenarioanalyse. Endring av kurve for framskrivning av EFS gir relativt stor endring i resultatet av analysen.

Legemiddelverket beholder Gompertz som framskrivning av azacitidin. Legemiddelverket endrer framskrivning av EFS fra generalisert gamma til Weibull for venetoklaks + azacitidin-armen og belyser generalisert gamma i scenarioanalyse.

Komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) – CR/CRi

EFS er delt inn i EFS med CR/CRi og EFS uten CR/CRi i innsendt modell fra AbbVie. Inndelingen har betydning for livskvalitetsvekter (se kapittel 3.4.3) og ressursbruk (se kapittel 4.1.2).

AbbVie begrunnet inndelingen med at det er ulikt behov for behandling og sykehusinnleggelse som påvirker livskvaliteten hos pasienter avhengig av respons selv om de er definert til å være i EFS. På grunn av dette var det nødvendig å skille EFS med og uten CR/CRi i modellen. Medisinske fagekspert Legemiddelverket var i kontakt med bekreftet at det vil være større behov for transfusjoner hos pasienter uten CR/CRi selv om de er i EFS. Legemiddelverket vurderer at inndeling i EFS med og uten CR/CRi kan være en måte å skille dette på, men at det er forutsetninger i en slik inndeling som er uklare. Legemiddelverket ba om en modell med EFS modellert uten inndeling etter respons. Dette ble ikke levert.

I den oppdaterte modellen er det tydelig at modelleringen av EFS med og uten CR/CRi er knyttet sammen med langtidsoverlevelse. Legemiddelverket valgte som beskrevet å ikke anta langtidsoverlevelse (kurasjon). Av andelen pasienter som fortsatt er i EFS i venetoklaks + azacitidin-armen etter litt over 26 sykluser (104 uker dvs. 26 måneder), er 100 % i responskategorien CR/CRi. For azacitidin-armen modelleres at av pasienter som fortsatt er i EFS over 16 sykluser (64 uker, dvs. 16 måneder) er 60 % i responskategorien CR/CRi.

Basert på data for responsvarighet av CR/CRi fra VIALE-A mener Legemiddelverket at estimatene er meget usikre. I EFS kurvene basert på en median oppfølgingstid på 20,5 måneder (Figur 3) var det 16 pasienter under oppfølging i azacitidin-armen ved 18 måneder og 13 pasienter i venetoklaks + azacitidin-armen ved 24 måneder, og dette mener Legemiddelverket er for lite data til å kunne anta noe vedvarende stabil

respons (andel i CR/CRi) i EFS gjennom modellens tidshorisont. Legemiddelverket kan ikke fullt ut validere hvilken innvirkning inndelingen av EFS med og uten CR/CRi har å si for modellens resultat fordi AbbVie ikke leverte en modell hvor EFS var lagt inn som én helsetilstand (uten inndeling etter responskategori). Modellen er undersøkt ved endring av nyttevektene, som også er delt inn etter responskategori innen EFS, til samlede nyttevekter for EFS helsetilstanden, se kapittel 3.4.3.

Behandlingsvarighet

Dataene for behandlingsvarighet er modne, og spesielt for azacitidin-armen der Kaplan-Meierdataene er komplette. Legemiddelverket vurderer at basert på visuell tilpasning er Weibull-kurve plausible for både azacitidin- og venetoklaks + azacitidin-armen. Weibull har også best tilpassing vurdert ut fra både AIC og BIC.

AbbVie har angitt en stoppregel på 2,5 år for maksimal behandlingsvarighet i modellen basert på et gjennomsnitt av innspill de fikk fra klinikere i England. Siden effektmodelleringen er basert på effektestimater fra studien VIALE-A, mener Legemiddelverket det er riktig at behandlingsvarighet skal modelleres basert på reell behandlingsvarighet i VIALE-A fordi effekten er basert på dataene fra denne studien med behandlingsvarigheten som er dokumentert der. Det er anbefalt i preparatomtalen at behandling med venetoklaks i kombinasjon med HMA forsettes til progresjon eller uakseptabel toksisitet, noe som også er i samsvar med innspill fra medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

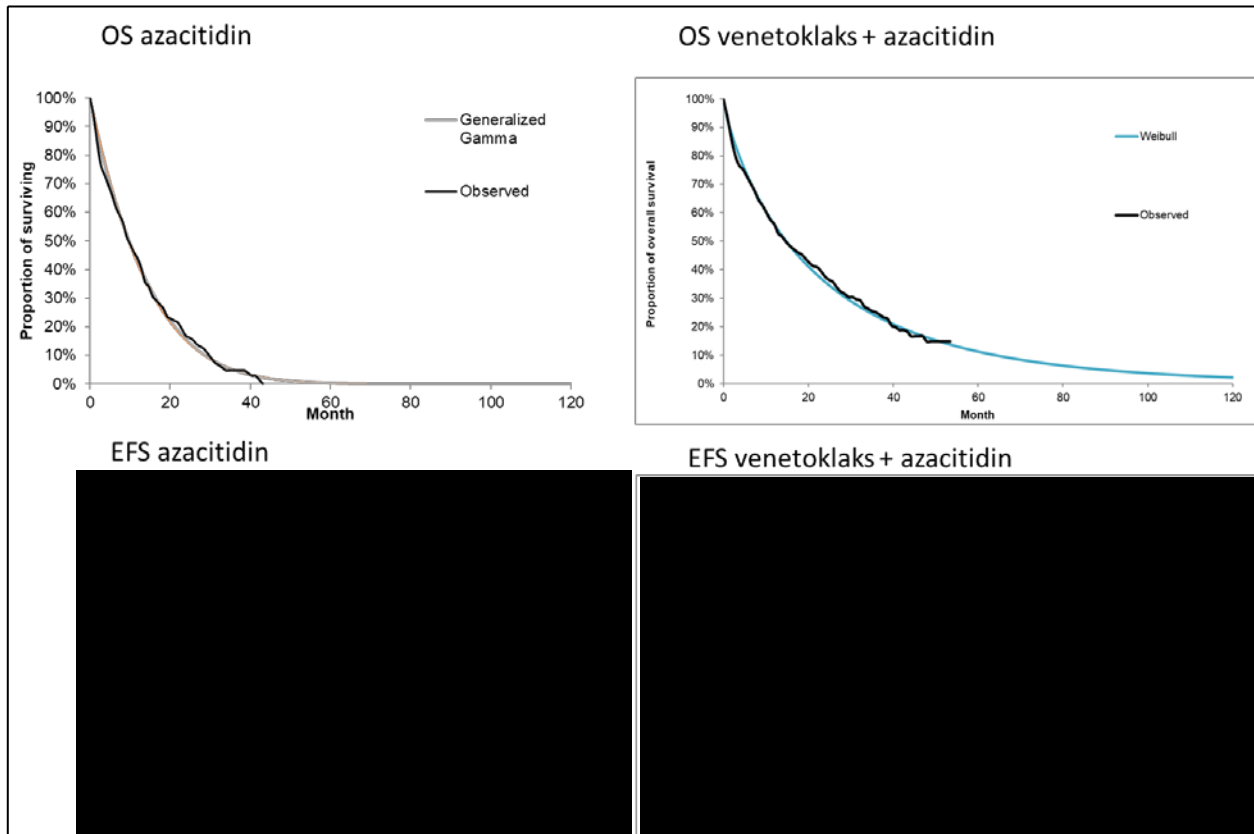
Varighet av behandling har svært stor innvirkning på resultatet av analysen.

Legemiddelverket beholder Weibull for framskrivning av behandlingsvarighet i begge armene og endrer til at behandlingsvarighet følger behandlingsvarighet i VIALE-A uten stoppregel på 2,5 år.

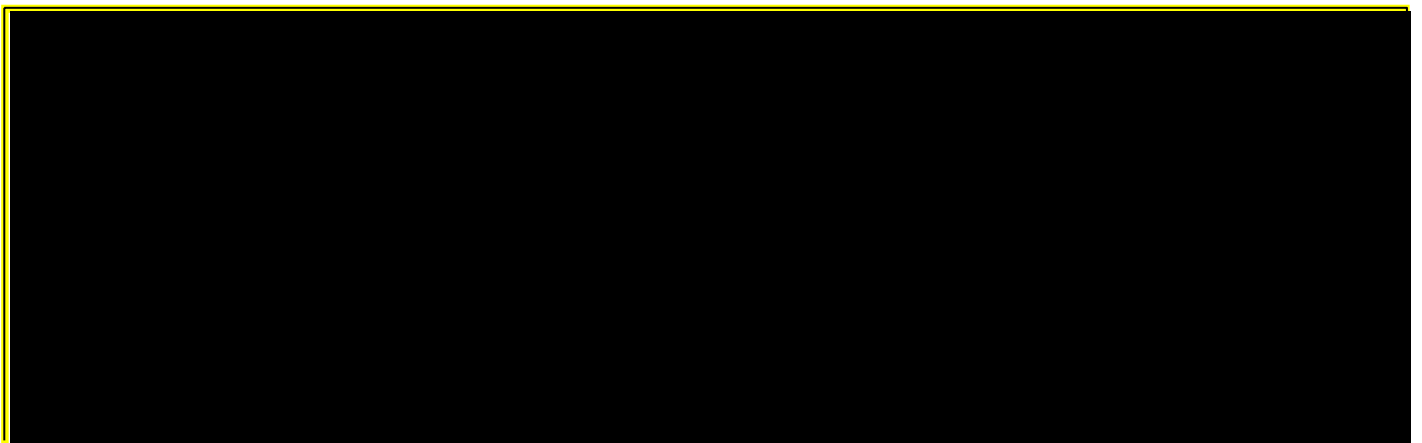
Oppsummering

- *Legemiddelverket beholder Weibull for framskrivning av OS i venetoklaks + azacitidin-armen, men uten antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon).*
- *Legemiddelverket endrer framskrivningen av OS i azacitidin-armen fra eksponentiell til generalisert gamma.*
- *Legemiddelverket beholder Gompertz som framskrivning av EFS i azacitidin-armen.*
- *Legemiddelverket endrer framskrivning av EFS i venetoklaks + azacitidin-armen fra generalisert gamma til Weibull og belyser generalisert gamma i scenarioanalyse.*
- *Legemiddelverket beholder Weibull for framskrivning av behandlingsvarighet i begge armene og endrer til at behandlingsvarighet følger behandlingsvarighet i VIALE-A uten stoppregel på 2,5 år.*

Figurene under viser Legemiddelverkets framskrivninger for OS, EFS og behandlingsvarighet plottet sammen med Kaplan-Meier-kurvene for de samme endepunktene fra VIALE-A.



Figur 14 Legemiddelverkets framskrivning av OS og EFS for azacitidin (venstre) og venetoklaks + azacitidin (høyre)



Figur 15 Legemiddelverkets framskrivning av behandlingsvarighet for azacitidin (venstre) og venetoklaks + azacitidin (høyre)

3.4.2. Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Venetoklaks er studert i flere kliniske studier og sikkerhetsaspekter er godt kjent, også vurdert i EUnetHTA PTJA16 (1). Ingen nye sikkerhetsutfordringer ble oppdaget i VIALE-A studien.

Innsendt helseøkonomisk modell

Andelene i de to armene som opplever bivirkninger av grad 3 eller 4 er hentet fra pasienter på behandling (N=427) i VIALE-A studien. Kun bivirkninger av grad 3 og 4 som fler enn 5 % av pasientene i de to armene har opplevd er inkludert i den helseøkonomiske modellen (Se Tabell 16 i Kap 4). Bivirkningene er inkludert for å reflektere økte kostnader for helsevesenet og reduksjon i livskvalitet for pasientene som følge av bivirkningene.

I den helseøkonomiske modellen er det inkludert reduksjon i helsereelatert livskvalitet som et nyttetap og kostnader, se Tabell 16 i Kap 4.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er relevante bivirkninger som er dokumentert og inkludert i analysen. Legemiddelverket har undersøkt andre fordelinger av bivirkninger i modellen, men det påvirker analysen i liten grad.

Legemiddelverket godtar modellering av bivirkninger

3.4.3. Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene AbbVie har benyttet er konvertert fra pasientrapportert helsereelatert livskvalitet (HRQoL) som ble hentet fra VIALE-A studien.

Innsamling av pasientrapportert helsereelatert livskvalitet

I VIALE-A studien ble data for pasientrapportert helsereelatert livskvalitet (HRQoL) samlet inn fra pasienter på behandling (N=425) med EQ-5D-5L spørreskjema. Livskvaliteten ble målt ved baseline, dag 1 i syklus 3 og ved dag 1 i annenhver syklus etter det. Spørreskjema for det siste besøket etter avsluttet behandling ble definert med dato for sykdomsprogresjon, tilbakefall CR/CRi eller behandlingssvikt.

På forespørsel leverte AbbVie en beskrivelse av den statistiske modellen for analyse av livskvalitetsvekter. Livskvalitetsvektene ble funnet ved lineær blandet effektmodell med korrelasjonsstruktur for repeterte målinger og tilfeldig effekt for pasient. Utfallsvariabel var EQ-5D indeks skår ved hvert tilgjengelige målepunkt utledet fra EQ-5D-5L data i VIALE-A. Forklaringsvariabler var følgende: før behandling, EFS med CR/CRi, EFS uten CR/CRi og PD/RL, alle kodet 0 (nei) eller 1 (ja). Grad 3 eller 4 bivirkninger/uønskede hendelser hos ≥ 5 % ble også inkludert i regresjonslikningen som 0 (nei) eller 1 (ja). Antagelser for lineær regresjon med random effekt var vurdert som oppfylt. Det var i snitt 3,9 % manglende datapunkter uten et tydelig mønster på tvers av behandling og helsestadium og vurdert som tilfeldig. Manglende datapunkter ble derfor ikke imputert.

Tabell 4 viser antall pasienter som var på behandling og hvor mange pasienter som svarte på gyldig EQ-5D skjema. Noen pasienter ble ekskludert på grunn av ukjent helsetilstand ved måletidspunkt.

Tabell 4: Antall pasienter som fortsatt var på behandling og antall gyldige EQ-5D skjema (Kilde: AbbVie)

	Patients on treatment (N)	EQ-5D analysis (N)	% compliant

Etter forespørsel fra Legemiddelverket leverte AbbVie en mer detaljert oversikt over antall pasienter som var på behandling fordelt på de ulike helsetilstandene og fordelt på de ulike behandlingsarmene (Se Tabell 25 og Tabell 26 i Appendiks 3). Fordeling mellom pasienter i de ulike helsetilstandene viser at antall pasienter i EFS uten CR/CRI er størst på starten av behandlingen, men antallet pasienter blir lavere etter hvert som en del pasienter går over til EFS med CR/CRI eller progresjon. Det er flest observasjoner av livskvalitet for EFS med CR/CRI, og færrest observasjoner av pasienter i progresjon. Det har ikke vært mulig å dele pasientene som ikke har svart på spørreskjema inn i helsetilstander.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det brukt livskvalitetsvekter (nyttevekter) fra VIALE-A studien fra datakutt av 4. januar 2020. EQ-5D data er samlet inn i opptil 29 sykluser. AbbVie har inndelt livskvalitetsvektene i hendelsesfri overlevelse (EFS) med komplett remisjon (CR) og komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRI) og EFS uten CR/CRI, og progrediert (PD)/ tilbakefall (RL).

Konvertering av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L

Livskvalitetsdata ble konvertert fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (8). Det er brukt britiske befolkningsbaserte tariffer i 3L-konverteringen. EQ-5D-5L er verdsatt med både danske og svenske befolkningsbaserte tariffer.

AbbVie anbefaler å benytte den danske verdsettingen med dansk befolkningsbaserte tariffer siden disse verdiene er nyere enn de britiske og mer detaljert gjennom de 5 nivåene i spørreskjemaet. AbbVie har lagt til grunn en livskvalitetsvekt på 0,820 i EFS med CR/CRI og 0,808 i EFS uten CR/CRI og 0,713 etter progresjon, se Tabell 5.

Tabell 5: Nyttevekter brukt i den helseøkonomiske modellen, EQ-5D-5L med danske tariffer (Kilde: AbbVie)

Health States	Mean	Instrument	Tariff
EFS with CR/CRI	0.820	EQ-5D-5L	DK
EFS without CR/CRI	0.808	EQ-5D-5L	DK
PD/RL	0.713	EQ-5D-5L	DK
Abbreviations: CR, complete remission; CRI, complete remission with incomplete blood count recovery; EFS, event-free survival; SE, standard error; PD/RL, progressive/relapsed disease			

I den helseøkonomiske modellen har AbbVie lagt inn muligheten for å modellere med nyttevekter basert på EQ-5D-5L med svenske befolkningsbaserte tariffer og EQ-5D-3L med britiske befolkningsbaserte tariffer. Disse nyttevektene er vist i Tabell 6 og Tabell 7.

Tabell 6: Nyttevekter fra EQ-5D-5L med svenske tariffer (Kilde: AbbVie)

Health States	Mean	Instrument	Tariff
EFS with CR/CRI	0.859	EQ-5D-5L	SE
EFS without CR/CRI	0.849	EQ-5D-5L	SE
PD/RL	0.793	EQ-5D-5L	SE
Abbreviations: CR, complete remission; CRI, complete remission with incomplete blood count recovery; EFS, event-free survival; SE, standard error; PD/RL, progressive/relapsed disease			

Tabell 7: Nyttevekter fra EQ-5D-3L med britiske tariffer (Kilde: AbbVie)

Health States	Mean	Instrument	Tariff
EFS with CR/CRI	0.739	EQ-5D-3L	UK
EFS without CR/CRI	0.726	EQ-5D-3L	UK
PD/RL	0.635	EQ-5D-3L	UK
Abbreviations: CR, complete remission; CRI, complete remission with incomplete blood count recovery; EFS, event-free survival; SE, standard error; PD/RL, progressive/relapsed disease			

Aldersjustering

Livskvalitetsvektene ble ikke justert for alder på grunn av pasientenes høye alder og dårlige prognose, men det var mulig å inkludere aldersjustering i den oppdaterte modellen Legemiddelverket mottok fra AbbVie.

Nyttetap bivirkninger

Det er inkludert en reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger av grad 3 eller 4 som 5 % eller flere av pasientene har opplevd i VIALE-A. Bivirkningene er inkludert som en reduksjon i livskvalitet (nyttetap) per bivirkning som er vektet med hvor lenge bivirkningen varer og er lagt til i den første syklusen i modellen. AbbVie antar at alle bivirkningene varer én dag. Det er ikke inkludert bivirkninger ved etterfølgende behandling. Nyttetapet i Abbvies hovedanalyse er basert på de danske tariffene som er valgt for nyttevektene. Det summeres til et gjennomsnittlig nyttetap på -0,0003 per pasient i venetoklaks + azacitidin-armen og -0,0006 i azacitidin-armen. Se Tabell 16.

Legemiddelverkets vurdering

Helserelatert livskvalitet ble også vurdert i EUnetHTA PTJA16. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i endring av helserelatert livskvalitet mellom de to behandlingsarmene i VIALE-A. I EUnetHTA PTJA16 vurderes imidlertid usikkerheten på disse dataene som høy på grunn av lavt antall pasienter som rapporterte livskvalitet utover de tidligste behandlingssyklusene og høy risiko for skjevhet på grunn av at det var færre pasienter i kontrollarmen som fullførte oppfølgingskjemaene.

Det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt, VIALE-A studien. Metode for konvertering fra 5L til 3L er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (9). Bruk av EQ-5D-5L med danske tariffer er i utgangspunktet ikke i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for bruk av tariffer og konvertering fra 5L til 3L. Nyttevektene som er estimert med danske tariffer er en del høyere enn generell livskvalitet for gjennomsnittsbefolkningen på rundt 70 år (som AbbVie har brukt i modellen) og 75 år som er gjennomsnittsalderen i VIALE-A. Det er viktig at det er konsistens innad i metodevurderingen og forventet gjenværende QALYs som benyttes i beregning av absolutt prognosetap, som er verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-3L med britiske tariffer. Ved bruk av EQ-5D-3L med britiske tariffer er nyttevektene i denne metodevurderingen sammenlignbar med andre metodevurderinger. Legemiddelverket endrer nyttevektene i den helseøkonomiske modellen til britiske tariffer og EQ-5D-3L. Det påvirker IKER, og den går opp med om lag 30 000 NOK per vunnet QALY.

Legemiddelverket etterspurte mer informasjon fra AbbVie om etterlevelsen av de som svarte på spørreskjema. Blant annet om det var noe forskjell mellom personer som svarte og ikke, og hvordan svarprosenten var i forhold til hvor mange som fortsatt var med i studien. Legemiddelverket mottok informasjon i Tabell 4 over, og Tabell 25 og Tabell 26 i Appendiks 3. I analysen av livskvalitetsdata var det ikke et krav å måtte ha svart på mer enn ett skjema og all informasjon ble inkludert i analysen.

Legemiddelverket har bedt AbbVie om en tydelig begrunnelse og tallgrunnlag for hvorfor det er beregnet ulik livskvalitet for pasienter i EFS med og uten komplett remisjon (CR/CRi). AbbVie henviser til tidligere AML metodevurderinger som Legemiddelverket har vurdert, hvor det er inndelt i ulik livskvalitet i EFS. Livskvalitetsvektene fra metodevurderingene som AbbVie henviser til er knyttet til blant annet hvilken behandling pasienten mottar (Vyxeos – [ID2018_063](#), Mylotarg - [ID2017_087](#), Rydapt – [ID2017_025](#), Xospata - [ID2019_095](#)). Legemiddelverket påpeker at inndelingen i livskvalitet fra de tidligere metodevurderingene ikke kan overføres til denne vurderingen fordi det i denne metodevurderingen er antatt ulik livskvalitet basert på ulike grader av respons innenfor EFS (pasienter som har oppnådd CR/CRi og pasienter med lavere responsgrad enn CR/CRi). I tillegg er det avvikende populasjon, behandlingsregimer og behandlingslinjer. AbbVie mener en inndeling med og uten CR/CRi er naturlig siden det er et klinisk behandlingsmål (ref. Nasjonalt handlingsprogram) og at behandlingen justeres/redueres etter at komplett remisjon er oppnådd og at de etter hvert vil kunne seponere behandlingen. AbbVie mener modellering av ulik livskvalitet for EFS, med og uten CR/CRi stemmer godt med modelleringen av at pasientene trenger mindre oppfølging og ressursbruk og gir symmetri med modellering av kostnader. AbbVie hevder det ble målt en relevant forskjell mellom pasienter som nådde komplett remisjon og ikke i VIALE-A, noe som tyder på at det er relevant for pasientenes livskvalitet og dermed bør inkluderes som separate tilstander i modellen. Legemiddelverket ba om beregninger og kvantitative data som underbygger antagelsen om separate helsetilstander i EFS, men har ikke mottatt det.

Legemiddelverket mottok ytterligere informasjon fra AbbVie da vi etterspurte samlede livskvalitetsvekter for de pasientene som er i EFS stadiet. AbbVie leverte en oppdatert modell med mulighet for å velge behandlingsspesifikke nyttevekter for de to behandlingsarmene. I modellen var det mulig å velge at det ikke var forskjell i livskvalitet i EFS med og uten CR/CRi, men da med *behandlingsspesifikke* nyttevekter. Legemiddelverket har ikke mottatt noe videre informasjon eller beregninger for å sannsynliggjøre at det er plausibelt å benytte behandlingsspesifikke nyttevekter, og Legemiddelverket har ikke validert disse nyttevektene.

AbbVie rapportere at livskvalitet samlet i de to behandlingsarmene for EFS stadiet er 0,734 og for PD/RL er 0,635, men disse verdiene var ikke inkludert i modellen slik Legemiddelverket etterspurte. AbbVie beskriver videre at denne beregningsmodellen ikke inkluderer nyttetap ved bivirkninger. Legemiddelverket undersøkte effekten av like nyttevekter i EFS med og uten CR/CRi ved å overstyre modellen med livskvalitetsvekter listet opp i Tabell 8, og belyser dette i scenarioanalysene.

Tabell 8: Nyttvekter fra EQ-5D-3L med britiske tariff, nyttevekter samlet for EFS helsestadiet (Kilde: AbbVie)

Helsestadier	Mean	Instrument	Tariff
EFS med CR/CRi	0,734	EQ-5D-3L	UK
EFS uten CR/CRi	0,734	EQ-5D-3L	UK
PD/RL	0,635	EQ-5D-3L	UK

Medisinske fagekspert mener at det er grunn til å tro at livskvaliteten for pasienter som er progresjonsfri, er noe forskjellig avhengig av om de er i EFS med eller uten CR/CRi på grunn av ulikt behov for behandling av cytopenier, infeksjoner, blødninger og andre komplikasjoner i ulike responskategorier. Pasienter som har oppnådd EFS med CR/CRi vil sannsynligvis være mindre utsatt for infeksjoner, ha mindre behov for transfusjoner og generelt mindre generelle symptomer fra sin sykdom og dermed vil også ressursbruk variere avhengig av responskategori. Legemiddelverket anerkjenner at det kan være ulik livskvalitet om man oppnår komplett remisjon eller en lavere responsgrad, men Legemiddelverket har ikke validert inndelingen av livskvalitet for EFS med og uten CR/CRi videre, fordi vi ikke har mottatt kvantitative data fra AbbVie som underbygger en slik inndeling. Legemiddelverket legger til grunn livskvalitetsvektene som vist i Tabell 7.

Det var opprinnelig ikke inkludert aldersjustering i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket fikk etter forespørsel en oppdatert modell med aldersjustering basert på Legemiddelverkets retningslinjer (9). Inkludering av aldersjusteringen påvirker IKER i noen grad (øker med ca. 8 000 NOK) og Legemiddelverket inkluderer aldersjustering i analysen i tråd med våre retningslinjer.

Det er inkludert nyttetap ved bivirkninger av grad 3 eller 4. For nærmere beskrivelse se Tabell 16 og Legemiddelverkets vurdering av kostnader og nyttetap ved bivirkninger i kapittel 4.

Legemiddelverket beholder de innsendte nyttevektene og anslag på nyttetap ved bivirkninger, men oppdaterer modellen med nyttevekter med britiske tariff, konvertert til EQ-5D-3L og med aldersjustering.

4. Økonomisk analyse

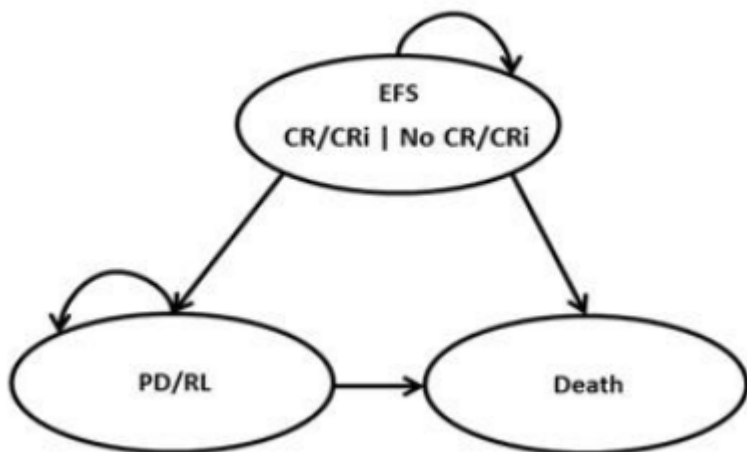
I den økonomiske analysen sammenlignes venetoklaks + azacitidin med azacitidin som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

AbbVie har levert en helseøkonomisk modell hvor nytte og kostnader er estimert per helsetilstandene overlevelse uten hendelser (EFS) med komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi), EFS uten CR/CRi og progrediert (PD)/ tilbakefall (RL) og summeres per behandlingsarm.

4.1. Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen som er levert er en «areal under kurven»-modell (partitioned survival model) i Excel der EFS med og uten CR/CRi, progrediert (PD)/tilbakefall (RL), og død inngår som ulike helsetilstander. En oversikt over modellstrukturen er vist i figuren under.



Figur 16: Oversikt over den helseøkonomiske modellen (Kilde: AbbVie)

Modellen har tre gjensidig utelukkende helsetilstander:

- **EFS:** Pasienten er i en stabil sykdomsfase og uten progresjon. EFS er definert fra behandlingsstart til første dokumenterte progresjon, tilbakefall, behandlingssvikt (definert som ikke oppnådd komplett remisjon eller <5 % blastceller i benmargen etter minst seks sykluser med behandling) eller død. Alle pasienter starter i dette stadiet. Andelen av pasientene som er i EFS var lik EFS kurven for hver behandlingsarm. Alle pasientene starter i EFS uten CR/CRi og basert på andeler fra VIALE-A vil pasienter gå over til EFS med CR/CRi, så fremt pasientene ikke progredierer eller dør.
- **Progrediert sykdom (PD)/tilbakefall (RL):** Pasienten har progrediert i sin sykdom eller har tilbakefall. Andelen som er i dette stadiet er forskjellen mellom de pasientene som fortsatt lever,

basert på OS-kurven og andelen pasienter som er i EFS. Pasientene i PD/RL vil motta etterfølgende behandling hvis de tåler det.

- **Død:** En absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen ender opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet.

Alle pasientene starter i helsetilstanden EFS, med en startalder på 70 år, basert på median diagnosetidspunkt for AML pasienter. Det er benyttet en sykluslengde på 28 dager.

Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske «areal under kurven» modellen som er sendt inn er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for modellering av kreftbehandlinger. Modellen er godt kjent for Legemiddelverket da den har ligget til grunn for en rekke metodevurderinger som har blitt gjennomført.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at modellen er lite fleksibel for å velge om pasienter kan være i EFS stadiet uten en inndeling etter CR/CRi status. Det var flere forutsetninger som ikke var mulig å endre i den helseøkonomiske modellen, blant annet en inndeling i ulike langtidsoverlevelse/kurasjon for de to behandlingsarmene. Det var heller ikke mulig å velge én verdi for livskvalitet for EFS stadiet, uavhengig av CR/CRi status. På forespørsel fra Legemiddelverket leverte AbbVie en litt mer fleksibel modell hvor det var mulig å ha ulike langtidsoverlevelse/kurasjon for de to behandlingsarmene, men uten mulighet for å modellere EFS uten inndeling etter responskategori. Legemiddelverket mottok også etter flere forespørsler en modell med oppdaterte data.

Legemiddelverket anvender den innsendte modellen for sine analyser. Legemiddelverket kan imidlertid ikke validere fullt ut hva inndelingen i EFS etter responskategori har å si for resultatet.

4.1.1. Analyseperspektiv

Det er et utvidet helsetjenesteperspektiv som dekkes i analysen. Tidshorizonten er satt til 30 år, som skal reflektere hele perioden hvor legemiddelet kan ha en effekt og det er overlevende pasienter.

Gjennomsnittsalder for pasientene ved modellstart er 70 år, og det er antatt at ingen pasienter er i live 30 år etter analyseperiodens start. Det er lagt inn halvsyklusjustering for å justere for at hendelser kan forekomme når som helst i løpet av syklusen, ikke nødvendigvis i begynnelsen eller slutten av hver syklus. Det er ikke inkludert halvsyklusjustering for de hendelsene som inntreffer én gang i modellen. Diskontering av nytte og kostnader over tid er satt til 4 % per år.

Legemiddelverkets vurdering

Startalder i modellen er satt til 70 år, men gjennomsnittsalderen i VIALE-A er 75 år. Legemiddelverket mener at en gjennomsnittsalder på 75 år reflekterer effektdataene som ligger til grunn i studien og legger derfor til grunn 75 år i den helseøkonomiske modellen. Se detaljert forklaring i kapittel 3.1. Ved å endre alder til 75 år endres tidshorizonten til 25 år fordi det er lagt inn en formel som subtraherer valgt alder fra 100. Endring i alder (og tidshorizont) påvirker IKER noe (øker med om lag 10 000 NOK). Endring av tidshorizonten alene påvirker IKER minimalt.

Etter 15 år er alle pasientene i modellen døde. Diskontering på 4 % følger Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet fordi endring av tidshorisont utover 15 år har svært liten innvirkning på modellenes resultat. Legemiddelverket endrer gjennomsnittsalder slik at den er i samsvar med VIALE-A studien dvs. 75 år.

4.1.2. Kostnader (input data)

Det er oppgitt i modellen at det er 2021-kroner, men det er observert noen steder at enhetskostnaden er i et annet kroneår enn 2021, blant annet 2018-kroner.

Direkte kostnader

Kostnadene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er listet opp under:

- Legemiddelkostnader til behandlingene som sammenliknes i denne metodevurderingen
- Administrasjonskostnader for legemidler
- Kostnader ved oppstart av behandling
- Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon
- Kostnader til etterfølgende behandling – etter progresjon
- Kostnader ved stamcelletransplantasjon
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Kostnader i livets slutfase

En oversikt over hvilke kostnader som er inkludert i modellen er listet opp i tabeller i dette delkapittelet.

Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnad for venetoklaks og azacitidin per syklus er basert på kostnaden per pakke/enhet/mg, dosering fra preparatomtalen/VIALE-A studien, doseintensitet fra VIALE-A studien og input AbbVie har fått fra kliniske eksperter. Kostnader per pakke for venetoklaks og azacitidin med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.) med ulike styrker er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Legemiddelkostnader per pakke, maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, AbbVie)

Product	Strength	Pack	Packsize	AUP (eks. mva.)
Venclyxto (venetoclax)	100 mg	Bliester, 112 x 1 tabletter (4 x 28)	112	62 997,92
Vidaza (azacitidin)	25 mg/ ml	Hetteglass 1x100 mg	1	3 319,28

Venetoklaks

Venetoklaks er tilgjengelig i styrke 10 mg, 50 mg og 100 mg tabletter. Det er 100 mg tabletter som er inkludert i den helseøkonomiske modellen. Ved AML gis det ifølge preparatomtalen 100 mg på dag 1, 200 mg på dag 2 og 400 mg på dag 3 og videre fortsettelse med 400 mg per dag etter dag 3. Behandling med venetoklaks gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. Behandling med venetoklaks kan ikke gjenopptas etter sykdomsprogresjon eller tilbakefall.

Venetoklaks og bruk av sterke CYP3A hemmere

I preparatomtalen til venetoklaks oppgis det at samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av venetoklaks (dvs. C_{max} og AUC) og kan øke risikoen for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen, og for andre toksisiteter. Det anbefales derfor at dosen reduseres (se PICO kap 3.2 Intervensjon)

I den oppdaterte modellen Legemiddelverket mottok i november 2022 (med oppdaterte effektdata) har AbbVie endret sin antagelse angående samtidig bruk av CYP3A hemmere hos denne pasientpopulasjonen. AbbVie beskriver at de blant annet har intervjuet tre norske klinikere angående deres forventede bruk av CYP3A hemmende anti-soppmidler. Flere av sykehusene som er kontaktet informerer om at AML pasienter bruker anti-soppmidler kontinuerlig grunnet forekomst av sopp i drikkevann og noen opplyser om at de også gir anti-soppmidler for å kunne redusere dosen og dermed kostnaden av venetoklaks. AbbVie vektet innspillene fra de tre klinikerne likt i sin grunnanalyse og la dette til grunn for estimert doseintensitet for venetoklaks. AbbVie legger til grunn at doseintensiteten av venetoklaks ved samtidig bruk av CYP3A hemmere (hovedsakelig anti-soppmidler) blir 54,13 % og at doseintensiteten av venetoklaks «på grunn av andre årsaker» er 72,41%. Deretter multipliserer AbbVie disse to andelene for å komme fram til en antatt doseintensitet for venetoklaks på 39,19 % i sin hovedanalyse.

Azacididin

Azacididin er tilgjengelig som subkutan eller intravenøs infusjon (25 mg/ml) i pakninger med 100 mg. Azacididin gis i VIALE-A studien med en dose på 75 mg/m² på dag 1-7 i hver 28-dagers syklus fra syklus 1, dag 1 (10). AbbVie henviser til input fra kliniker om at det i norsk klinisk praksis gis 100 mg/m² i 5 dager for noen pasienter, og 75 mg/m² i 7 dager for andre pasienter. AbbVie trekker frem at det er en fordel med 5-dagers regime med pause i helgen. Det er brukt en gjennomsnittlig kroppsoverflate⁵ på 1,81 m² for å beregne doseringsbehovet per administrering, og det er brukt et gjennomsnitt av 75 mg/m² og 100 mg/m² per administrering, som tilsvarer 158,67 mg per dag ((75+100)/2*1,81). Dette rundet opp til 200 mg per dag, som tilsvarer 2 hetteglass. Det er antatt en doseintensitet av azacididin på 71,5 % i venetoklaks + azacididin armen og 93 % i azacididin armen, basert på data fra VIALE-A. I Tabell 10 er den totale kostnaden for legemiddel og administrasjon summert per syklus for hver behandlingsarm. For azacididin er det generisk konkurranse og de angitte kostnader i tabellen basert på maksimalpris for azacididin er derfor vesentlig høyere enn beregninger basert på gjeldende anbudspris. Den første syklusen vil ha litt lavere total kostnad for venetoklaks siden det er en gradvis doseøkning fra dag 1 til full dose på dag 3.

Tabell 10: Legemiddelkostnader per syklus + administrasjon (Kilde: HØ-modell, AbbVie)

Treatment	Drug and Administration Costs for the First Cycle (2021 NOK)	Drug and Administration Costs for Subsequent Cycles (2021 NOK)	Administration Costs for the First Cycle (2021 NOK)	Administration Costs for Subsequent Cycles (2021 NOK)
Venetoclax + azacididine	53 804 kr.79	54 466 kr.15	1 314 kr.00	1 314 kr.00
Azacididine	38 370 kr.02	38 370 kr.02	1 314 kr.00	1 314 kr.00

⁵ Kroppsoverflate basert på vekt og høyde fra VIALE-A

Behandlingsvarighet

Hvor lenge pasientene mottar behandling i de to armene er hentet direkte fra VIALE-A studien basert på data for tid på behandling (ToT), men det er lagt inn behandlingsstopp etter 33 sykluser (2,5 år) i begge armene. Ved 2,5 år er det basert på oppdaterte data (fra datakutt 1. desember 2021) 16 % og 2 % som fortsatt mottar behandling i hhv. venetoklaks og azacitidin-armen. Se flere detaljer om behandlingsvarighet under kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Det er litt ulik bruk av årstall for kroneverdier for relevante parametere i analysen. En systematisk gjennomgang av kroneår er ikke gjennomført siden en endring vil ha minimal innvirkning på analysen. Der Legemiddelverket har endret enhetskostnaden fra opprinnelig innsending fra AbbVie har Legemiddelverket benyttet 2020-kroner.

Legemiddelverket har fått bekreftet at det er 100 mg tablettene som hovedsakelig vil bli brukt for venetoklaks. Tabletter med 100 mg er tilgjengelig i pakninger på 112, 14 og 7 tabletter. Medisinske fageksperter bekrefter at det kan være aktuelt at pasienter begynner med de minste pakningene for å vurdere toleransen og eventuelle bivirkninger, men at den største pakningsstørrelsen benyttes hvis det er forventet at pasienten skal bruke opp tablettene i én syklus (28 dager). Legemiddelverket mener det er en akseptabel tilnærming å modellere kostnader for venetoklaks med 100 mg tabletter (112 tabletter i en pakke) i den helseøkonomiske modellen.

For venetoklaks vil noen pasienter hente ut flere pakker fra apoteket der deler av pakkene ikke blir brukt på grunn av dosereduksjon eller avslutning av behandling. Legemiddelverket har ikke informasjon om omfanget av svinn for venetoklaks og har ikke inkludert antagelser rundt svinn i vår hovedanalyse. Det vil være stor usikkerhet knyttet til et estimat for en gjennomsnittsdose av venetoklaks som skal gjenspeile klinisk praksis; Medisinske fageksperter bekrefter at doseringen av venetoklaks kan variere over tid og at det kan være pause i behandlingen. Hvilken dose pasientene mottar vil avhenge av pasientens toleranse for behandling, bivirkninger og responsen på behandlingen.

Legemiddelverket mener det er riktig å anvende gjennomsnittsdosen som ble benyttet i VIALE A, da det er denne doseringen som er grunnlag for effektdata. I slutfasen av metodevurderingen leverte Abbvie dokumentasjon på den faktiske gjennomsnittsdosen fra VIALE A basert på analyser fra siste datakutt (21.12.2021). I VIALE -A mottok ca. 20 % av pasientene moderate eller sterke CYP3A hemmere. I venetoklaks + azacitidin-armen mottok 41 (14.3 %) pasienter moderate CYP3A hemmere and 22 (7.7 %) sterke CYP3A hemmere. Dosereduksjoner av venetoklaks ifm. bruk av CYP3A hemmere er inkludert i den rapporterte gjennomsnittsdosen. En liknende andel pasienter mottok slike legemidler i kontrollarmen (azacitidin monoterapi). De fleste startet behandlingen i syklus 1, men varigheten av behandlingen er ikke rapportert (11).

Legemiddelverket legger til grunn den beregnede gjennomsnittsdosen for venetoklaks fra VIALE A som tilsvarer 236,5 mg per dag i hovedanalysen.

Tabellen under viser den totale kostnaden for legemiddel og administrasjon summert per syklus for hver behandlingsarm med doseintensitet for venetoklaks og azacitidin som i VIALE-A. Doseintensitet av azacitidin er 71,5 % i venetoklaks + azacitidin-armen og 93 % i azacitidin-armen.

Tabell 11 Legemiddelkostnader per syklus + administrasjon med doseintensitet fra VIALE-A for venetoklaks (Kilde: HØ-modell, AbbVie)

Treatment	Drug and Administration Costs for the First Cycle (2021 NOK)	Drug and Administration Costs for Subsequent Cycles (2021 NOK)
Venetoclax + azacitidine	66 561 kr.93	67 574 kr.40
Azacitidine	38 370 kr.02	38 370 kr.02

Endring av doseintensitet for venetoklaks fra 39 %, som er brukt i Abbvies oppdaterte modell, til 60 % øker IKER svært mye.

Medisinske fageksperter bekrefter at dosering og administrering av azacitidin i klinisk praksis vil variere, men av praktiske hensyn er 100 mg/m² i 5 dager (mandag-fredag) i hver 28-dagers syklus mest vanlig. Den ene mener at doseringen og administreringen i preparatomtalen og klinisk praksis er ansett som likeverdig, men at slik det gjøres i klinisk praksis er mer praktisk i forhold til poliklinisk behandling. Medisinske fageksperter mener det er sannsynlig at det ikke er forskjell i dosering av azacitidin om det gis i kombinasjon med venetoklaks eller som monoterapi i de første syklusene. Den ene gir innspill på at venetoklaks er svært benmargtoksisk og at azacitidindoseringen kan kortes ned til 5 dager ved uttalt cytopeni.

Det er generisk konkurranse for azacitidin, og gjeldende anbudspris gjør at forbruk av azacitidin vil ha liten betydning for IKER. Legemiddelverket legger til grunn doseintensitet for azacitidin fra VIALE-A og dosering som modellert.

I den helseøkonomiske modellen antar AbbVie at maksimal behandlingsvarighet for både venetoklaks og azacitidin er 33 sykluser (2,5 år). Medisinske fageksperter har gitt innspill på at behandlingsvarigheten avhenger av behandlingsrespons dvs. om pasienten oppnår remisjon eller ikke og for de pasientene som oppnår remisjon vil behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet være relevant. Legemiddelverket mener at behandlingsvarighet bør reflektere faktisk behandling fra VIALE-A og de effektdataene som ligger til grunn i studien og som også blir brukt i den helseøkonomiske modellen. Det medfører at IKER øker mye.

Legemiddelverket endrer doseintensitet for venetoklaks, og maksimal behandlingsvarighet av både venetoklaks og azacitidin til å reflektere studiedata.

Administrasjonskostnader for legemidler

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert for de legemidlene som gis gjennom subkutan eller intravenøs infusjon. Den totale administrasjonskostnaden er en funksjon av enhetskostnaden for administrering og antall administreringer. Azacitidin kan bli administrert intravenøst eller subkutan, og AbbVie har antatt subkutan administrasjon på 219 NOK (2017 kroner) basert på LIS estimater. Det er antatt 6 administreringer per syklus for azacitidin i begge armer, noe som tilsvarer 1 314 NOK per syklus.

Det er ikke antatt administrasjonskostnad for de legemidlene som gis oralt. Det er antatt administrasjonskostnad for de legemidlene som gis subkutan eller intravenøst for etterfølgende behandling. AbbVie har antatt subkutan administrasjon på 219 NOK (2017 kroner) og intravenøs administrasjon på 2 969 (2017-kroner) basert på LIS-estimer.

Legemiddelverkets vurdering

Azacidin administreres intravenøst eller subkutan i samsvar med preparatomtalen (3). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener det er mest sannsynlig at azacidin administreres subkutan. Administrasjonskostnadene fra enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket er basert på samme kilde som AbbVie henviser til, men justert til 2020-kroner. En justering av kroneår i analysen betyr svært lite og Legemiddelverket godkjenner administrasjonskostnadene som er modellert.

Legemiddelverket godtar administrasjonskostnader for legemidler.

Kostnader ved oppstart av behandling

Innsendt dokumentasjon

Det er antatt noen behandlingskostnader på starten av syklus 1 som følge av innleggelse på sykehus. Det er ikke antatt noen forskjell mellom de to armene. AbbVie har antatt at det er 55 % av pasientene som vil ha behov for sykehusinnleggelse og at oppholdet vil vare i 7 dager. Det er brukt en enhetskostnad på 7 634 NOK per dag for sykehusinnleggelse (12), ekskludert blodoverføring. En total kostnad for begge armer blir 29 391 NOK i syklus 1.

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingskostnader ved oppstart av behandling i tilknytning til sykehusopphold påvirker ikke analysen siden det er antatt likt behov for de to armene. Legemiddelverket har ikke validert behovet for sykehusopphold ved oppstart av behandling nærmere. Kostnaden for et liggedøgn på sykehus er endret til 18 080 (2020-kroner) basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (13). En total kostnad for begge armer blir da økt til 69 608 NOK i syklus 1. Endring av kostnaden for liggedøgn på sykehus ved oppstart av behandling har ikke noe å si for analysen siden det er antatt likt behov i begge armer. Det har derimot mer å si for oppfølgingskostnader før og etter progresjon, se forklaring i avsnittet under.

Legemiddelverket endrer kostnader for liggedøgn på sykehus ved oppstart av behandling.

Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon

Innsendt dokumentasjon

I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Behovet for oppfølging og tester før og etter progresjon har AbbVie basert på litteratur og input fra klinikere (14, 15). Det er inndelt i behov for besøk hos hematolog, medisinsk personell, telefon/brev (antatt 30 min tidsbruk av en legespesialist), blodprøve, poliklinisk behandling, sykehusinnleggelse og transfusjoner. Behovet for oppfølging er skilt mellom EFS med og uten CR/CRi, og progresjon. Det er antatt at pasienter i EFS med CR/CRi ikke har behov for sykehusinnleggelse og transfusjoner.

Det er antatt at poliklinisk behandling skal dekke andre tester og transfusjoner enn det som er listet opp i tabellen under. Ekstra tid som er brukt hos hematologen utenfor poliklinisk besøk dekkes i ressursbehovet «Hematologist» i tabellen under. AbbVie har antatt at de som er langtidsoverlevende, ikke vil ha behov for

transfusjoner. Ved validering av ressursbruk med klinikerne henviser AbbVie til at klinikerne antok et høyere antall sykehusinnleggelses for pasienter som er i progresjon. AbbVie mener at kostnader i livets slutfase ikke ble inkludert av klinikerne i vurderingen og at en økning av ressursbruk i progresjon i tillegg til inkludering av ressursbruk i livets slutfase ville føre til dobbelttelling. For å reflektere økt ressursbruk i progresjon sammenlignet med EFS uten CR/CRi har AbbVie antatt at blodoverføring vil skje dobbelt så ofte i progresjon sammenlignet med EFS uten CR/CRi.

Kostnad og behov for oppfølging per syklus for de ulike tilstandene er listet opp i Tabell 12. Kostnaden for oppfølging per syklus for pasienter i EFS med CR/CRi er i underkant av 3 000 NOK, for pasienter i EFS uten CR/CRi er det om lag 35 000. For pasienter i progresjon er det 46 000 NOK og for pasienter definert som langtidsoverlevende er det 1 400 NOK.

Tabell 12: Ressursbruk og kostnader ved oppfølging av pasienter før og etter progresjon, antall og kostnad per gang og per syklus i AbbVies hovedanalyse (Kilde: HØ-modell fra AbbVie)

Resource	EFS with CR/CRi	EFS without CR/CRi	PD/RL	Long-term survival	Cost (NOK)
Hematologist	0.45	0.45	1	0.225	848*
Other healthcare personel	1	1	4	0.5	499**
Phone/letter, MD,	1	1	2	0.5	424***
Blood test	4	4	5	2	120****
Outpatient hospital	0.45	0.45	1	0.225	2291
Inpatient - hospitalization (dagar)	0	3.38	3.38	0	7634
Transfusion, erythrocyte, allogene	0	1.52	3.03	0	1700
Transfusion, thrombocytes, allogene	0	0.89	1.79	0	5000
Cost of treatment per health state	2 816	35 684	46 497	1 408	

Kilde: *NoMA unit costs – Legespesialist per time, **NoMA unit costs – spesialsykepleier per time, ***NoMA unit costs – Legespesialist per time, antar 30 min, ****NoMA unit costs – blodprøve

I den helseøkonomiske modellen var antall dager innlagt på sykehus basert på flere antagelser og utregninger. Basert på Sharplin et al. (14) har AbbVie kommet frem til at pasienter som behandles med hypometylerende legemidler (som azacitidin) vil være innlagt på sykehus 9 % av tiden. Gjennomsnittlig antall dager innlagt på sykehuset for pasienter som mottar azacitidin uavhengig av behandlingsarm blir da 35,4 dager. AbbVie antar at ingen pasienter er innlagt på sykehuset i EFS med CR/CRi, og antall dager innlagt på sykehuset fordeles mellom EFS uten CR/CRi og PD/RL. Gjennomsnittlig antall dager innlagt på sykehus for pasienter som er i EFS uten CR/CRi og PD/RL blir 3,38 dager per syklus.

I den helseøkonomiske modellen er oppfølging i EFS, med og uten CR/CRi, koblet med tidspunkt for når langtidsoverlevelse/kurasjon er definert. Det vil si at oppfølging av pasienter i EFS med CR/CRi opphører når tidspunkt for langtidsoverlevelse inntreffer etter 5 år. Oppfølging for pasienter i progresjon fortsetter til pasientene dør. Etter tidspunktet hvor langtidsoverlevelse/kurasjon inngår i modellen vil ingen flere

pasienter gå over til progresjon, men enten være i EFS eller dø. Denne antagelsen påvirker modellering av oppfølgingskostnader i EFS uten CR/CRI og PD/RL mye.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnaden for sykehusinnleggelse er hentet fra en annen kilde enn Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Kostnader for sykehusinnleggelse avhenger av hva slags type behandling pasienten mottar, og kostnadene er usikre. Legemiddelverket legger til grunn 18 080 NOK (2020-kr) per liggedøgn på sykehus, se detaljert forklaring i enhetskostnadsdatabasen (13). IKER går noe ned ved endring av denne kostnaden.

Legemiddelverket har fått bekreftet fra medisinske fageksperter at transfusjoner kan gis når pasienten er innlagt på sykehuset eller det kan gjøres poliklinisk og de har gitt innspill på at behov for sykehusinnleggelse og transfusjoner varierer med respons og at AbbVies antagelser på dette virker rimelig. Legemiddelverket godtar en slik modellering. Medisinske fageksperter har også gitt innspill på at ressursantallet for de andre komponentene under oppfølging før og etter progresjon virker rimelig.

Som beskrevet i kapittel 3.4.1 endrer Legemiddelverket langtidsoverlevelse/kurasjon i modellen til å ikke anta kurasjon. Dette endrer antall sykehusinnleggelser per syklus minimalt. Sykluskostnaden for EFS uten CR/CRI og PD/RL dobles imidlertid sammenliknet med AbbVies hovedanalyse fordi enhetskostnaden for sykehusinnleggelse er endret i Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per syklus for de ulike tilstandene er listet opp i Tabell 13. I tabellen er den minimale endringen i sykehusinnleggelser og endringen i kostnad ved sykehusinnleggelser markert i rødt.

Tabell 13: Ressursbruk og kostnader ved oppfølging av pasienter før og etter progresjon, antall aktiviteter og kostnad per aktivitet og per syklus brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad for sykehusinnleggelse og antagelser om kurasjon er endret i SLVs analyse (Kilde: HØ-modell fra AbbVie)

Resource	EFS with CR/CRI	EFS without CR/CRI	PD/RL	Long-term survival	Cost (NOK)
Hematologist	0.45	0.45	1	0.225	848*
Other healthcare personel	1	1	4	0.5	499**
Phone/letter, MD,	1	1	2	0.5	424***
Blood test	4	4	5	2	120****
Outpatient hospital	0.45	0.45	1	0.225	2291
Inpatient – hospitalization (dagar)	0	3.39	3.39	0	18080*****
Transfusion, erythrocytes, allogene	0	1.52	3.03	0	1700
Transfusion, thrombocytes, allogene	0	0.89	1.79	0	5000
Cost of treatment per health state	2 816	71 165	81 978	1 408	

Kilde: *NoMA unit costs – Legespesialist per time, **NoMA unit costs – spesialsykepleier per time, ***NoMA unit costs – Legespesialist per time, antar 30 min, ****NoMA unit costs – blodprøve. ***** NoMA unit cost -sykehusinnleggelse

Legemiddelverket endrer kostnad for sykehusinnleggelse.

Etterfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

I den helseøkonomiske modellen er det modellert etterfølgende behandling med azacitidin, cytarabin, gemtuzumab ozogamicin, hydroksykarbamid og decitabin basert på data fra VIALE-A. Dosering, pris per pakke/hetteglass for legemidlene, antall administreringer per syklus, administrasjonskostnader (azacitidin gis subkutant, cytarabin, gemtuzumab ozogamicin og decitabin gis intravenøst og hydroksykarbamid gis oralt), doseintensitet og gjennomsnittlig behandlingsvarighet er vist i Tabell 14. Forutsetningene for beregning av de totale legemiddelkostnadene og administrasjon er hentet fra ulike kilder, se kommentarene under tabellen for nærmere forklaring.

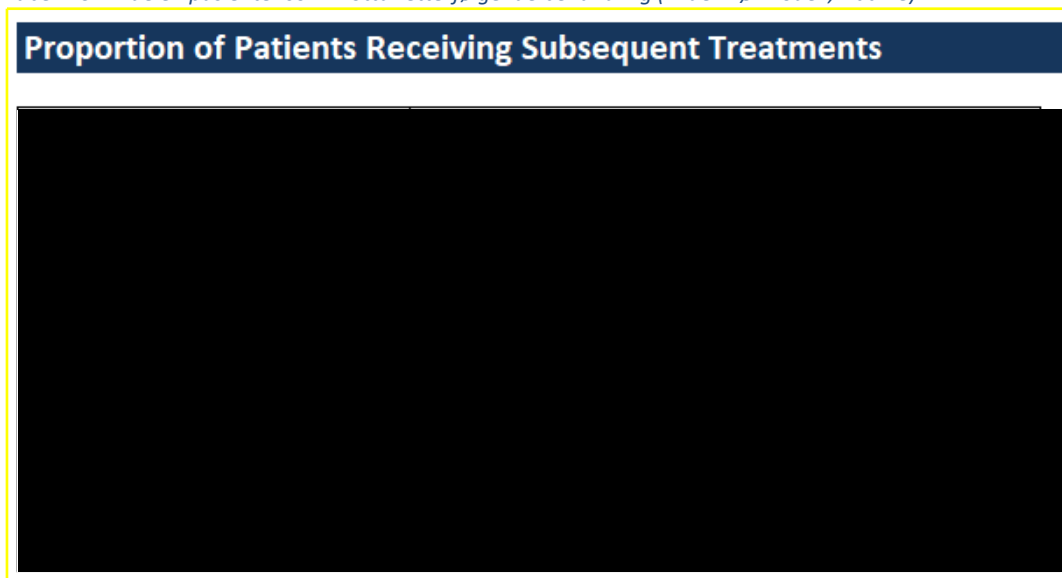
Tabell 14: Kostnader for etterfølgende behandling (Kilde: HØ-modell, AbbVie)

Subsequent treatment	Dosing schedule ¹	Price per package/tablet /vial ²	Package/tablet /vial size (mg) ²	Number of tablets/vials per administration	Number of administrations per cycle	Administration Costs per Cycle ³	Dose intensity ⁴	Mean Treatment Duration (cycle) ⁵	Total Drug + Administration Costs (2021 NOK)
Azacitidine	100 mg/m ² daily for 5 days	3 319 kr,28	100	2	6	1 095 kr,00	100 %	4,33	177 132 kr,77
Cytarabine	20 mg/m ² daily for 10 days	206 kr,16	100	1	10	29 690 kr,00	100 %	4,33	137 423 kr,63
Gemtuzumab ozogamicin	3 mg/m ² given on days 1, 4 and 7	70 690 kr,48	5	2	3	8 907 kr,00	100 %	1,00	433 049 kr,88
Hydroxycarbamide	20–30 mg/kg daily	6 kr,17	500	4	28	0 kr,00	100 %	4,33	2 991 kr,46
Decitabine	20 mg/m ² daily for 5	9 899 kr,36	50	1	5	14 845 kr,00	100 %	4,33	278 476 kr,79

1. The dosing schedule and number of doses for azacitidine are obtained from Dombret 2015, for cytarabine from M16-043 trial protocol, for gemtuzumab ozogamicin from NICE Technology appraisal guidance [TA545], for hydroxycarbamide from NHS, and for decitabine are obtained from Kantarjian 2012.
2. Drug unit costs were obtained from <https://www.legemiddelsok.no/> and were unchanged in January 2023.
3. Source of costs of administration is LIS 2107.
4. Placeholder values of 100% are used for dose intensity.
5. The mean treatment duration of the subsequent treatments was calculated based on median treatment duration reported in the Stahl 2018. For Gemtuzumab ozogamicin, one induction course of the treatment was assumed.

Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling er vist i Tabell 15 og hentet fra VIALE-A

Tabell 15: Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling (Kilde: HØ-modell, AbbVie)



De totale kostnadene for etterfølgende behandling i Tabell 15, er beregnet ved å ta andelen som har mottatt behandling multiplisert med den totale kostnaden per behandling vist i Tabell 14. De totale kostnadene for etterfølgende behandling på ca. 17 000 NOK og 47 000 NOK er multiplisert med andelen pasienter som i hver syklus går ut av EFS stadiet i de to behandlingsarmene.

Kostnader ved stamcelletransplantasjon

Andelen pasienter som mottar stamcelletransplantasjon etter behandling med venetoklaks + azacitidin eller azacitidin er hentet fra VIALE-A studien og er lik i begge armer. Det er ca. 0,7 prosent som gjennomfører stamcelletransplantasjon. Det er lagt til grunn er enhetskostnad på ca. 970 000 NOK hentet fra DRG 481B. Kostnad per pasient blir ca. 6 800 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at etterfølgende behandling er basert på andelen som fikk slik behandling i VIALE-A, og at effekt og etterfølgende behandling i modellen er hentet fra samme studie. For azacitidin er det generisk konkurranse, og gjeldende anbudspris er lavere enn det som er brukt i beregning av kostnad for påfølgende behandling. Totalkostnaden for etterfølgende behandling i hver arm påvirker ikke analysen i stor grad, og Legemiddelverket har derfor ikke validert de ulike kildene for estimering av etterfølgende behandling.

Det var svært få pasienter som fikk stamcelletransplantasjon i VIALE-A studien (totalt 3 stk) og det antas at OS rapportert i VIALE A studien i liten grad vil være påvirket av de få pasientene som fikk stamcelletransplantasjon. Generelt vil pasienter som ikke er egnet for høy intensiv induksjonsbehandling og som er > 75 år ikke være i god nok form til å tåle stamcelletransplantasjon. Kostnader ved stamcelletransplantasjon har lite å si for analysen og Legemiddelverket har derfor ikke validert andelene for stamcelletransplantasjon eller kostnadene noe nærmere.

Legemiddelverket godtar modellering av etterfølgende behandling.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert for 5 % eller flere i minst én av behandlingsarmene i VIALE-A studien. Se kapittel 3.4.2 for oversikt over bivirkningene. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp behandlingen av bivirkningene. Bivirkningene er modellert som en engangskostnad i første syklus og kostnaden per bivirkning er listet opp i Tabell 16. AbbVie har estimert nyttetap basert på forekomst av de enkelte bivirkningene i hver arm i VIALE-A med antagelse om at varighet av bivirkninger er én dag.

Tabell 16: Kostnader og nyttetap ved behandling av bivirkninger i AbbVies hovedanalyse basert på danske tariffen (Kilde: HØ-modell, AbbVie)

Grade 3/4 AEs ≥ 5% ¹	Venetoclax + azacitidine	Azacitidine	AE Cost per event (2021 NOK) ²	AE Disutility per event ³
Anemia	26,1%	20,1%	4 162 kr,00	0,006
Atrial fibrillation	5,7%	2,1%	1 683 kr,50	0,000
Febrile neutropenia	41,7%	18,8%	35 448 kr,00	0,022
Hypertension	6,0%	4,2%	1 870 kr,60	-0,040
Hypokalemia	10,6%	10,4%	16 294 kr,00	-0,028
Hypophosphataemia	7,4%	7,6%	16 294 kr,00	-0,028
Leukopenia	20,5%	11,8%	2 946 kr,20	-0,007
Neutropenia	42,0%	28,5%	2 946 kr,20	0,022
Pneumonia	17,7%	25,0%	59 952 kr,70	-0,049
Sepsis	5,7%	6,9%	116 865 kr,70	0,000
Thrombocytopenia	44,5%	38,2%	6 500 kr,34	-0,026
Urinary tract infection	3,9%	5,6%	1 870 kr,60	0,000
Total AE Cost (2021 NOK)	41 089 kr,17	37 374 kr,74		
Total AE Disutility	-0,0003	-0,0006		
Notes & References	M15-656 trial	M15-656 trial		M15-656 trial

Legemiddelverkets vurdering av kostnader og nyttetap ved bivirkninger

Kostnadene ved behandling av bivirkninger har lite å si for analysen, og Legemiddelverket har ikke validert kostnadene nærmere. Totalt nyttetap i hver arm vurderes som lavt (de er basert på en antatt varighet av bivirkninger på 1 dag) sammenliknet andre metodevurderinger innenfor AML. Metoden som Abbvie har brukt gir «positive» nyttetap for enkelte bivirkninger. Hvordan beregningen av nyttetap ved bivirkninger er gjort basert på VIALE-A er ikke beskrevet i innsendt dokumentasjon og heller ikke redegjort for ved nærmere forespørsel. Totalt nyttetap ved bivirkninger påvirkes også av valg av tariff og ved bruk av britiske tariffen reduseres totalt nyttetap i venetoklax+ azacitidin-armen til -0,0002 og øker i azacitidin-armen til -0,0007. Legemiddelverket påpeker at nyttetap ved bivirkninger framstår som urimelig lave, skjevt fordelt i azacitidin-armens disfavør og lite transparent modellert.

Legemiddelverket anvender nyttetap for bivirkninger slik det er lagt inn i Abbvie sin hovedanalyse.

Ved testing av et noe et høyere nyttetap i begge armer (med større differanse i disfavør av kombinasjonsarmen) gir dette lite utslag på IKER. Legemiddelverket har derfor ikke validert kostnader, nyttetap eller metoden som er brukt for å estimere disse.

Kostnader i livets slutfase**Innsendt dokumentasjon**

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når en pasient er døende. AbbVie beskriver at de basert på tidligere metodevurderinger finner et spenn på 59 000 NOK – 240 000 NOK for kostnader ved livets slutfase. AbbVie har beregnet et gjennomsnitt av alle kostnadene og bruker 110 350 NOK for kostnader ved livets slutfase.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase er kostnader for livets slutfase estimert til 59 001 NOK (2020-kroner). Legemiddelverket endrer derfor kostnaden i livets slutfase. Kostnaden i livets slutfase har lite å si for analysen.

Legemiddelverket endrer input for kostnader i livets slutfase

Oppsummert

De direkte kostnadene er så langt Legemiddelverket kan vurdere modellert på riktig måte i den helseøkonomiske modellen. Det er noen forutsetninger og satser som benyttes i modellen som Legemiddelverket mener må endres. En oversikt over hvilke parametere dette gjelder er listet opp under. (Tabell 18). Bakgrunnen for endringene er nøyere beskrevet tidligere i dette kapittelet.

4.2. Resultater

4.2.1. Firmaets base caseanalyse

AbbVie sin basecase er presentert i Tabell 17. Det er benyttet legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva. per november 2022.

Tabell 17: AbbVie sin grunnanalyse. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. diskonterte tall. Per pasient

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 243 811	921 365	322 445
Totale QALYs	1,91	0,81	1,09
Totale leveår	2,37	1,03	1,34
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	294 909 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	240 912 NOK/LY		

4.2.2. Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen har vi endret noen forutsetninger og gjort en egen analyse. Hvordan endringene påvirker inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) er vist i Tabell 18, et negativt tall under kolonne «Endring i IKER» betyr at IKER går ned og et positivt tall betyr at IKER øker. Hver forutsetning er endret uavhengig av hverandre, så endringen viser påvirkningen isolert på IKER. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i Tabell 18 for å regne seg frem til analysen i Tabell 19.

Tabell 18: Endring i forutsetninger – Legemiddelverkets analyse

Forutsetninger	AbbVies grunnanalyse	Legemiddelverkets Hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (merkostnad per vunnet QALY) (maksimal AUP)
Framskrivning OS	Azacitidin: Exponential	Azacitidin: generalisert gamma	Kapittel 3.4.1	- ca. 1000 NOK
Framskrivning EFS	Venetoklaks + azacitidin: generalisert gamma	Venetoklaks + azacitidin: Weibull	Kapittel 3.4.1	+ ca. 56 000 NOK
Livskvalitet - Konvertering og tariffer - Aldersjustering	EQ-5D-5L og bruk av danske tariffer Aldersjustering: ikke inkludert	Konvertering av EQ- 5D-5L til EQ-5D-3L og bruk av britiske tariffer Aldersjustering: inkludert	Kapittel 3.4.3	+ ca. 33 000 NOK +ca. 8 000 NOK
Alder	70 år	75 år	Kapittel 3.1	+ ca. 35 000 NOK
Langtidsoverlevelse/kurasjon	Fra 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen	Ingen kurasjon	Kapittel 3.4.1	+ ca. 140 000 NOK
Venetoklaks – doseintensitet	39,25 %	60 %	Kapittel 4.1.2	+ ca. 150 000 NOK
Behandlingsvarighet	Behandlingsstopp etter 33 sykluser (2,5 år)	Basert på behandlingsvarighet fra VIALE-A	Kapittel 3.4.1 og 4.1.2	+ ca. 170 000 NOK
Liggedøgn på sykehus – sykehusinnleggelse	7 634 NOK	18 080 NOK	Kapittel 4.1.2	- ca. 80 000 NOK
Livets slutfase	110 350 NOK	59 001 NOK	Kapittel 4.1.2	+ ca. 2 500 NOK

Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i Tabell 19. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.

Tabell 19: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Diskonterte tall. Per pasient. Maksimal AUP uten mva.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 043 475	1 272 544	770 931
Totale QALYs	1,37	0,73	0,64
Totale leveår	1,94	1,03	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 196 157 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	845 813 NOK/LY		

Kostnadsdifferansen mellom venetoklaks + azacitidin-armen og azacitidin-armen øker en del i Legemiddelverkets hovedanalyse, med ca. 450 000 NOK. Det er hovedsakelig som følge av økte behandlingskostnader av venetoklaks ved at behandlingsvarigheten og gjennomsnittlig dose for venetoklaks fra VIALE-A studien legges til grunn. QALY gevinsten i Legemiddelverkets hovedanalyse er redusert til 0,64 QALY fra AbbVie sin grunnanalyse på 1,09 QALY. En del av nedgangen i QALY-gevinst skyldes at Legemiddelverket endrer til å ikke anta kurasjon i venetoklaks + azacitidin-armen, men en like stor del av nedgangen skyldes at Legemiddelverket har benyttet livskvalitetsvekter basert på EQ-5D-3L og britiske tariffer og aldersjustering som er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Med gjeldende LIS AUP uten mva. for venetoklaks og azacitidin blir Legemiddelverkets analyse som vist i Tabell 20.

Tabell 20: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Diskonterte tall. Per pasient. LIS AUP uten mva.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	1,37	0,73	0,64
Totale leveår	1,94	1,03	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	████████████████████		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	████████████████████		

4.2.3. Scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført noen scenarioanalyser for å utforske usikkerheten knyttet til våre beregninger og forutsetninger. Disse er presentert i Tabell 21.

Tabell 21: Scenarioanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene med LIS priser (Maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer	Se kapittel 4.2.2	-	1 196 157	
1	Framskrivning EFS venetoklaks + azacitidin	Weibull	Generalisert gamma	969 507 (- 226 650)	
2	Livskvalitetsvekter	Ulike nyttevekter i EFS. EFS med CR/CRi: 0,739 EFS uten CR/CRi: 0,726 PD/RL: 0,635	Like nyttevekter i EFS EFS med CR/CRi: 0,734 EFS uten CR/CRi: 0,734 PD/RL: 0,635	1 208 848 (+ 12 691)	
3	Alder	75 år	70 år	1 183 583 (-12 574)	

- Framskrivning av EFS venetoklaks + azacitidin:** Generalisert gamma framskrivning forutsetter lenger EFS med marginalt økt QALY-gevinst i stadiet EFS med CR/CRi og reduserte inkrementelle kostnader hovedsakelig fordi postprogresjonskostnader går ned. Se kapittel 3.4.1.
- Livskvalitetsvekter:** Legemiddelverket mottok livskvalitetsvekter for helsestadiet EFS samlet, og ønsket å teste ut hvordan dette påvirket analysen. Dette gir totalt sett en beskjedne økning i IKER. Se kapittel 3.4.3.
- Alder:** Yngre pasienter gir marginal økning i QALY i helsestadiet EFS med CR/CRi i venetoklaks + azacitidin-armen, men i azacitidin-armen er tilsvarende QALY-gevinst redusert. Samtidig er det marginalt økte postprogresjonskostnader i venetoklaks + azacitidin.

4.2.4. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for venetoklaks i kombinasjon med azacitidin sammenlignet med azacitidin:

1 200 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).

850 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for både venetoklaks og azacitidin (LIS AUP uten mva.).

██████████ per vunnet leveår med en prisrabatt for både venetoklaks og azacitidin (LIS AUP uten mva.).

5. Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendix 4: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket har basert på innspill fra medisinske fagekspertene og egne beregninger antatt at det er 60 pasienter i år 5 som vil være aktuelle for behandling med Venclxyto (venetoklaks). Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY-analysen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (N=60) med Venclxyto (venetoklaks) i i kombinasjon med azacitidin vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser for Venclxyto (venetoklaks) og azacitidin baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. XXXXXXXXXX

Beregninger som inkluderer andre relevante behandlingskostnader ved å motta venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller azacitidin monoterapi har liten innvirkning på total årlig budsjettkonsekvens.

6. Oppsummering

Legemiddelverket har metodevurdert venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Venetoklaks er tidligere metodevurdert innenfor KLL. En relativ effektvurdering av behandling med venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel hos pasienter med nydiagnostisert AML er gjennomført og publisert i EUnetHTA PTJA16 (1).

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen kommer fra VIALE-A studien som er en randomisert dobbeltblindet kontrollert fase III-studie med venetoklaks + azacitidin som intervensjon og placebo + azacitidin som komparator. Studien er relevant for denne metodevurderingen og overførbar til norsk klinisk praksis. Det er en godt designet studie med generelt lav risiko for skjevhet (EUnetHTA PTJA16) (1).

I en oppdatert analyse med median oppfølgingsstid på 43,2 måneder (fra det oppdaterte datakuttet 1. desember 2021) var median OS 14,7 måneder i venetoklaks + azacitidin-armen og 9,6 måneder i azacitidin-armen med en statistisk signifikant forbedring av OS (HR 0,58; 95% KI 0,47 til 0,72).

Responstrater målt som CR/CRi var også signifikant forbedret i venetoklaks + azacitidin sammenliknet med azacitidin alene.

Det var sammenliknbare bivirkningsforekomster i de to behandlingsarmene i studien, men andelen hematologiske bivirkninger og infeksjoner var høyere i venetoklaks + azacitidin-armen (EUnetHTA PTJA16) (1). Dette er kjent ved behandling med venetoklaks, og ingen nye sikkerhetsutfordringer ble oppdaget.

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i endring av helserelatert livskvalitet mellom de to behandlingsarmene i VIALE-A. Det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Nyttevektene som var estimert med EQ-5D-5L og danske tariffen i AbbVies analyse er en del høyere enn generell livskvalitet for gjennomsnittsbefolkningen på rundt 70 år (som er brukt i den helseøkonomiske modellen) og 75 år som er gjennomsnittsalderen i VIALE-A. Legemiddelverket endret nyttevektene i den helseøkonomiske modellen til britiske tariffen og EQ-5D-3L i tråd med våre retningslinjer og slik at nyttevektene i denne metodevurderingen er sammenliknbare med andre metodevurderinger. Bruk av britisk tariff gjør at helsegevinsten ved behandling med venetoklaks + azacitidin sammenliknet med azacitidin alene i den helseøkonomiske modellen blir noe lavere.

Legemiddelverkets analyse estimerer en helsegevinst på 0,64 QALY ved behandling med venetoklaks + azacitidin sammenliknet med azacitidin alene i denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverkets valgte framskrivning for azacitidin-armen predikerer 5 års overlevelse på 0 %. Framskrivningen i venetoklaks + azacitidin- predikerer 5 års overlevelse på om lag 11 % og 10 års overlevelse på om lag 2 %.

QALY gevinsten i Legemiddelverkets hovedanalyse er redusert til 0,64 QALY fra AbbVie sin grunnanalyse på 1,09 QALY. En del av nedgangen i QALY-gevinst skyldes at Legemiddelverket endrer til å ikke anta kurasjon i venetoklaks + azacitidin-armen, men en like stor del av nedgangen skyldes at Legemiddelverket

har benyttet livskvalitetsvekter basert på EQ-5D-3L og britiske tariffer og aldersjustering som er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

De medisinske fagekspertene mener at kurasjonsbegrepet er flytende, og at det er vanskelig å sette et tidspunkt for når pasienter som mottar venetoklaks i kombinasjon med azacitidin potensielt kan ansees som kurert. De vurderte at kurasjon etter behandling med azacitidin monoterapi ikke forventes, men at kurasjon kan være mulig for venetoklaks + azacitidin hvis komplett remisjon varer fra over 5 år til mer enn 6-7 år etter start på behandling. Legemiddelverket mener imidlertid at de oppdaterte dataene fra VIALE-A ikke støtter at det kan modelleres kurasjon i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Både legemiddelkostnader og andre kostnader knyttet til oppfølging av pasienter har stor betydning for ressursbruk. Kostnadsdifferansen mellom venetoklaks + azacitidin-armen og azacitidin-armen er på 770 000 NOK når antagelse om kurasjon endres og når gjennomsnittsdose og behandlingsvarighet fra VIALE-A-studien legges til grunn. Dette skyldes både økte legemiddelkostnader og økte oppfølgingskostnader.

Behandling med venetoklaks gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger, men var i AbbVie sin basecase modellert med maksimal behandlingsvarighet på 2,5 år.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på 1 200 000 NOK per QALY basert på maksimal AUP uten mva. (██████████ per QALY med LIS AUP uten mva.) i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Akutt myelogen leukemi (AML) er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 8 - 12 QALY ved antatt alder på mellom 70 og 76 år ved start av behandling.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

I denne metodevurderingen er effektdatene av god kvalitet, basert på en direkte sammenlikning mot riktig komparator og modne data for både EFS, OS og behandlingsvarighet. Det er dermed liten usikkerhet rundt relativ effekt og framskrivning av effekt basert på studien. Venetoklaks viser en tydelig mereffekt sammenliknet med azacitidin monoterapi. AbbVie har introdusert antagelser om doseintensitet, stoppregel for behandling og antagelse om kurasjon som gir svært store utslag på IKER, men som ikke er forankret i studiedata. Med støtte i de oppdaterte kliniske dataene fra VIALE-A mener Legemiddelverket at det er lite usikkerhet rundt de valgene som er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse.

I Abbvie's base-case er det antatt ulik livskvalitet og ressursbruk for pasienter i EFS med og uten komplett remisjon (CR/CRi). Medisinske fagekspertene mener at det er grunn til å tro at livskvaliteten for pasienter som er progresjonsfri, er noe forskjellig avhengig av om de er i EFS med og uten CR/CRi på grunn av ulikt behov for behandling av cytopenier, infeksjoner, blødninger og andre komplikasjoner i ulike responskategorier. Legemiddelverket anerkjenner at det kan være ulik livskvalitet og ressursbruk avhengig av om man oppnår komplett remisjon eller ikke, men har ikke kunnet validert en inndeling med ulike verdier for livskvalitet i EFS med og uten CR/CRi fordi vi ikke har mottatt kvantitative data fra AbbVie for nyttevektene i disse to undergruppene og heller ikke mottatt modell for EFS samlet, uten denne inndelingen. I EUnetHTA PTJA16 vurderes usikkerheten på livskvalitetsdataene som høy på grunn av lavt

antall pasienter som rapporterte livskvalitet utover de tidligste behandlingssyklusene og høy risiko for skjevhet på grunn av at det var færre pasienter i kontrollarmen som fullførte oppfølgingsskjemaene.

Det er usikkerhet knyttet til estimat for en gjennomsnittsdose av venetoklaks i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er riktig å anvende gjennomsnittsdosen som er rapportert ved siste datakutt i VIALE-A, som inkluderer behandlingsavbrudd og dosereduksjoner, og reflekterer effektdata i den helseøkonomiske analysen. I den oppdaterte analysen (med nyere effektdata) har AbbVie brukt en vesentlig lavere gjennomsnittsdose begrunnet med en antagelse om at en stor andel av pasientene i norsk klinisk praksis vil bruke CYP3A hemmere (hovedsakelig antisoppmidler) samtidig med venetoklaks. Basert på farmakokinetikkdata for venetoklaks hos pasienter som samtidig har brukt CYP3A hemmere, anbefales det i preparatomtalen dosejusteringer dvs. dosen bør reduseres med 50-75% (etter en kort titreringsfase).

Det er en mulighet for at doseringen av venetoklaks i klinisk praksis vil være lavere enn gjennomsnittsdosen fra VIALE A fordi en større andel vil få CYP3A hemmere enn det som ble rapportert i VIALE A (hvor 20% hadde fått CYP3A hemmere). Basert på kartlegginger som AbbVie har gjort ved sykehus i ulike helseregioner er det svært ulik praksis når det gjelder samtidig bruk av CYP3A hemmer både mht. omfang og behandlingsvarighet.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle 60 pasienter med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin vil ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. 52 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP uten mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Statens legemiddelverk, 07-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Malene Nerland
Randi Krontveit
Hilde Røshol

Referanser

1. EUnetHTA PTJA16. Authoring Team. Venetoclax with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. 2021 [Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/09/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf?x69613>].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2021 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:45490c50d4c081bbb13ed61836ee548b48a02577/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20maligne%20blodsykdommer.pdf].
3. European Medicin Agency. Preparatomtale Venclyxto 2016 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf].
4. European Medicin Agency. Preparatomtale Vidaza [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_no.pdf].
5. Keith W. Pratz BAJ, Vinod A. Pullarkat, Michael J. Thirman, Jacqueline S. Garcia, Walter Fiedler, Kazuhito Yamamoto, Jianxiang Wang, Sung-Soo Yoon, Ofir Wolach, Jun-Ho Jang, Su-Peng Yeh, Grace Ku, Ying Zhou, Brenda Chyla, Jalaja Potluri, Courtney D. DiNardo, Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-a Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy 64th ASH Annual Meeting and Exposition 2022 [Available from: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper158518.html>].
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):617-29.
7. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
8. van Hout B JM, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.; 2015.
9. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>].

10. European medicine agency. CHMP extension of indication variation assessment report 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. Jonas BA, DiNardo C, Fracchiolla N, Pristupa A, Ishizawa K, Jin J, et al. Use of CYP3A4 and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *American Journal of Hematology*. 2022;97(11):E422-E5.
12. Skifjeld AG, Bjørnstad B. Acute Myeloid Leukaemia treatment in Norway. Survival and cost analysis of Acute Myeloid Leukaemia 2015.
13. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
14. Sharplin K, Wee LYA, Singhal D, Edwards S, Danner S, Lewis I, et al. Outcomes and health care utilization of older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021;12(2):243-9.
15. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2015;22(5-6):341-7.
16. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 2: Bakgrunnsdata - Helsereelatert livskvalitet

Tabell 25: Antall pasienter som fortsatt var på behandling og antall gyldige EQ-5D skjema, fordelt på helsetilstandene (Kilde: AbbVie)

	EQ-5D-5L (n)				Non-coverage	Coverage
[Redacted data]						

Tabell 26: Antall pasienter som fortsatt var på behandling og antall gyldige EQ-5D skjema, fordelt på behandlingsarmene (Kilde: AbbVie)

	Venetoclax + azacitidine	Placebo + azacitidine
[Redacted data]		

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med azacitidin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er gjennomsnittsalder fra VIALE-A studien som er 75 år, se også forklaring under kapittel 3.1. De to medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert anslår noe ulike gjennomsnittsalder, mellom 70 – 76 år kan være relevant i norsk klinisk praksis.

Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁷. Tabell A 1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

$$APT = QALYs_A - P_A$$

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

		SLV
Alder	A	70 - 76
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _A	12,9 - 9,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,76
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,14 - 8,44

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 8 - 12 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁸ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (16), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet

⁸ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹¹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹³ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Appendiks 4: Budsjettberegninger

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil få tilbud om kombinasjonsbehandlingen Venclyxto (venetoklaks) og Vidaza (azacitidin). Legemiddelverket mener at en antagelse på 75 nye pasienter i året som AbbVie har estimert kan virke som et godt estimat på pasienter. Det støttes også i hovedsak av tilbakemeldingene fra medisinske fageksperter. AbbVie antar en økende markedsandel fra 30 % i år 1, og opp til 60 % (45 pasienter) i år 5, som vil få behandling med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) dersom det besluttet å tas i bruk. Den ene klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at 80 – 90 % av pasientene som er uegnet for kjemoterapi vil være aktuell for kombinasjonsbehandlingen. Legemiddelverket legger til grunn en markedsandel på 80 %, som tilsvarer 60 pasienter i år 5. Et estimat på 60 pasienter stemmer også med estimatet fra den andre medisinske fageksperten om aktuelle pasienter for behandling med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) per år. Legemiddelverket legger som en forenkling til grunn samme markedsandelvekst i prosent som AbbVie har lagt til grunn per år, men endrer det slik at markedsandelen når 80 % i år 5. Det er ikke gjort en validering av markedsandelvekst fra år 1 til år 5, som AbbVie legger til grunn.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Venclyxto og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Venclyxto tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin)	38	45	53	56	60
Vidaza (azacitidin)	38	30	23	19	15

Tabell 2: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Venclyxto og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Venclyxto IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin)	0	0	0	0	0
Vidaza (azacitidin)	75	75	75	75	75

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per år

Legemiddelkostnadene per år er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkl. mva. uten diskontering.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per kohort per år – dersom Venclyxto blir tatt i bruk (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	25 292 655	12 082 146	6 603 955	3 822 932	2 294 940
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		30 351 187	14 498 576	7 924 746	4 587 518
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			35 409 718	16 915 005	9 245 537
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				37 938 983	18 123 220
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					40 468 249
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	10 911 792	2 654 989	731 745	118 243	11 396
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		8 729 434	2 123 991	585 396	94 595
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			6 547 075	1 592 993	439 047
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				5 455 896	1 327 495
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					4 364 717
Sum	36 204 448	52 817 756	65 915 060	74 354 194	80 956 713

Tabell 4: Legemiddelutgifter per kohort per år – dersom Venclyxto IKKE blir tatt i bruk (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	21 823 585	5 309 978	1 463 490	236 487	22 793
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		21 823 585	5 309 978	1 463 490	236 487
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			21 823 585	5 309 978	1 463 490
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				21 823 585	5 309 978
Vidaza (azacitidin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					21 823 585
Sum	21 823 585	27 133 563	28 597 053	28 833 540	28 856 332

A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Venclyxto ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) får offentlig finansiering	36 204 448	53 817 756	65 915 060	74 354 194	80 956 713
Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) ikke får offentlig finansiering	21 823 585	27 133 563	28 597 053	28 833 540	28 856 332
Budsjettvirkning av anbefaling	14 380 863	26 684 193	37 318 007	45 520 655	52 100 380

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med Vidaza (azacitidin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser for Venclyxto (venetoklaks) og Vidaza (azacitidin) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. [REDACTED]

AbbVie la i sitt budsjett til grunn lavere doseintensitet for Venclyxto (venetoklaks) og kortere behandlingstid enn det som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Legemiddelverket har også lagt til grunn en høyere markedsandel, som fører til at flere pasienter er aktuelle for Venclyxto (venetoklaks) behandling i år 5, enn det AbbVie la til grunn i sine budsjettberegninger.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

AbbVies kommentar till SLVs utvärdering, 24 februar 2023

Norsk metodevurdering for norsk praksis

Legemiddelverkets metodevurderingar ska utvärdera läkemedel så som de kommer att användas i Norge. Det innebär att norska kostnader, behandlingspraxis och effekten av läkemedlet ska motsvara vad man kan förvänta sig i norsk praksis. Vilken dos som används i Norge, samt hur händelsefri överlevnad (EFS) modelleras har var för sig stor påverkan på kostnadseffektiviteten.

Snittdos och behandlingstid

Snittdosen i Viale-A var 236,5 mg venetoklax inklusive behandlingssuppehåll. När vi i januari 2023 frågar norska hematologer om hur de använder Venclyxto framkommer att de använder betydligt lägre doser, lägre än 222 mg de dagar patienten administrerar Venclyxto (SLV har tagit del av svaren men inte redovisat de nya uppgifterna i rapporten, 7 av 8 tillfrågade läkare svarade vilket gav snittdosen $(400+150+400+100+100+200+200)/7=221,4$). Till detta kommer behandlingssuppehåll och samtliga tillfrågade förefaller behandla i genomsnitt under färre än 21 av 28 dagar, vilket minskar genomsnittsdosen över hela behandlingstiden ytterligare till åtminstone 166 mg ($221,4*(21/28)$). Detta ger väsentligt lägre kostnader för läkemedlet, vilket beslutet om refusion behöver spegla. IKER med övriga inställningar enligt Legemiddelverkets grundscenario blir 900 000 kr utifrån maks AUP. Med avtalspriser blir IKER förstås väsentligt lägre, vilken behöver beräknas inför att beslut fattas och vi ber SLV utföra denna analys som underlag till beslutsforum.

Att dosen är lägre i Norge beror i hög grad på det stora behovet av antisvampmedel, vilket ändå gör att koncentrationen av läkemedlet i blodet blir den eftersträvade. Den data som finns från Viale-A tyder på att effekt på detta sätt inte påverkas. Att det är relevant i en nordisk kontext att behandla med Venclyxto under färre dagar visar även det faktum att man i den finska [VenEx-studien](#) enligt protokollet sänkte administreringen av venetoklax till 21 dagar de tre första cyklerna efter respons och därefter till 14 dagar per cykel. Om man antar avtagande marginalnytta av mängden venetoklax en patient mottar (nyttan av den sista tabletten är inte lika stor som de första) så skulle kostnadseffektiviteten vid sådana förhållanden fortfarande vara bättre (lägre IKER) än i ett scenario med snittdos och effekt enligt Viale-A.

3 av de 7 läkarna (januari 2023) såg i även möjlighet idag eller i framtiden (beroende på data) att seponera ven+ aza efter en tid på CR/CRi (eller att seponera venetoklax men fortsätta med azacitidin). Behandling med Venetoklax og Azacitidine er anbefalt å behandle inntil progresjon hos AML pasientene. Derimot er det kommet noen rapporter på stopp av behandlingen hos de pasientene som oppnår CR/CRi. I [Chua et.al 2022](#), som var en observasjonsstudie hvor pasienter enten ble stoppet eller var på kontinuerlig behandling med Ven+Aza og hadde en median oppfølgingstid på over 5 år. I studien ble det ikke identifisert noe forskjell på risikoen for relaps eller OS hos pasientene som stoppet behandling sammenliknet med gruppen som gikk på kontinuerlig behandling hos pasienter med CR/CRi og MRD negative. Flere studier rundt dette er pågående, blandt annet ble en fransk studie presentert på ASH

2022, hvor de også konkluderer med at å stoppe behandling med Ven+Aza i pasienter som responderer ble assosiert med varig respons og overlevelse ([Garciaz S et.al Blood 2022](#)).

Vi tror att vården med växande erfarenhet kommer att kunna förbättra behandlingsresultaten och därmed även IKER.

Val av extrapoleringsfunktion för EFS som bäst speglar data

Legemiddelverket och många andra brukar påpeka att osäkerheten blir högre mot slutet av Kaplan-Meier-estimat på grund av få observationer. Därför brukar man oftast premiera extrapoleringsfunktioner som passar Kaplan-Meier-estimat bäst i början av kurvorna och fästa mindre vikt vid svansen, eftersom observationerna vid de tidpunkterna tenderar att justeras vid senare uppdateringar av överlevnadsdata.

I fallet EFS för Venclyxto-armen har SLV dock valt att rikta in sig just mot den sista delen av EFS-kurvan: *"Weibull [ser] ut til å følge Kaplan-Meierdataene fra studien bedre spesielt mot slutten av oppfølgingstiden"*. Generaliserat gamma ger dock den bättre passformen för Kaplan-Meier-estimat. Visuellt ger funktionen närmast perfekt passform

Weibull-alternativet svänger fram och tillbaka kring Kaplan-Meier-estimatet och är underlägsen generaliserat gamma även i de statistiska måtten AIC och BIC. Det saknas alltså skäl till att använda Weibull och Legemiddelverkets scenarioanalys i tabell 21 (969 507 kr per QALY med maks AUP) är därmed mer träffsäker än grundscenariot. Kombinerat med norska hematologers snittdos som ovan blir IKER 700 000 kr utifrån maks AUP. Även för denna analys behöver beräkningen göras med avtalspriser vilket ger en väsentligt lägre IKER. Vi ber SLV utföra denna analys som underlag till beslutsforum.

Venclyxto ger fler transfusionsberoende patienter

Transfusionsberoende var ett sekundärt utfallsmått i Viale-A. Det nämns dock inte alls i rapporten, även om det stora behovet av transfusioner för AML-patienter är välkänt, och AbbVie menar att detta borde omnämnas. Utfallsmåttet är viktigt för patienterna, men också för förståelsen av hur venetoklax fungerar och hur det kan skapa mer tid för patienten utanför sjukhuset och frigöra resurser inom vården. Transfusionsberoende definierades som frånvaron av transfusion av röda blodkroppar eller blodplättar under minst 56 dagar mellan den första och sista dagen av behandlingen. Graden av

transfusionsoberoende efter baslinjen förbättrades signifikant med venetoklax plus azacitidin jämfört med azacitidin plus placebo. Transfusionsoberoende för röda blodkroppar förbättrades med cirka 25 procentenheter (59,8 % vs 35,2 %; $p < 0,001$) och transfusionsoberoende för blodplättar förbättrades med cirka 19 procentenheter (68,5 % vs 49,7 %; $p < 0,001$) enligt första data cut (4 jan 2020).

När man tittar på budgetpåverkan menar vi att samtliga vårdkostnader bör ingå, och transfusioner är en viktig del.

Venclyxto förbättrar kostnadseffektiviteten för behandling av AML i Norge

AML-patienter som inte är aktuella för högintensiv behandling med kemoterapi är svårt sjuka patienter med ett mycket högt vårdbehov. Vården för AML-patienter i Norge innefattar blodtransfusioner och sjukhusinläggningar och är kostsam. Detta påverkar kostnadseffektiviteten. För azacitidin som monoterapi är den övergripande kostnadseffektiviteten 1,7 miljoner kronor per QALY enligt SLV:s huvudscenario med max AUP (1 272 544/0,73). Detta motsvarar alltså kostnadseffektiviteten som den såg ut innan de nu låga avtalspriserna på azacitidin trädde i kraft. Även om azacitidin är gratis så skulle kostnadseffektiviteten vara 1,3 miljoner kronor per QALY för azacitidin i monoterapi, jämfört med att inte göra något alls för patienten. Venclyxto för AML har en tydligt lägre IKER än detta, vilket innebär att Venclyxto förbättrar kostnadseffektiviteten inom AML. Om Beslutningsforum menar att IKER för Venclyxto är för hög, då följer att också azacitidin som monoterapi inte är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ, och i så fall ska det behandlingsalternativet utrangeras.

Tillhandahållande av efterfrågade data och modelljusteringar

Slutligen menar AbbVie att läsaren kan få uppfattningen att AbbVie varit sena med att inkomma med nya data till SLV men AbbVie vill betona att det ligger ett stort arbete med att kontrollera och analysera data efter att en datacut gjorts och AbbVie har gjort allt för att inkomma med dessa data så snabbt som möjligt. SLV fick också tillgång till den nya data cuten snabbare än någon annan myndighet. AbbVie har även redogjort för hur man kan använda modellen för analyser som inte baseras på inkludering i respons varav kommentaren kring detta enligt AbbVie är missvisande (kostnader och nytta i de respektive EFS-stadierna sätts lika).