

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_100 Venetoklaks
(Venclyxto) i kombinasjon med
obinutuzumab til behandling av
voksne pasienter med tidligere
ubehandlet kronisk lymfatisk
leukemi (KLL).

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

30-04-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

SAMANDRAG: VURDERING AV VENCLYXTO I KOMBINASJON MED OBINUTUZUMAB

Kva er Venclyxto (venetoklaks)?

Venclyxto (venetoklaks) er eit legemiddel som bind seg til eit protein (Bcl-2) som finst i store mengder i kreftcellene ved blodkreftsjukdommen kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Venclyxto kan brukast som alternativ til dagens standardbehandling.

Kor alvorleg er kronisk lymfatisk leukemi?

Kronisk lymfatisk leukemi er ein sjukdom kor kreftceller i blodet (B-lymfocytter) erstattar normale celler i beinmargen (der blodcellene blir laga) og i lymfeknutar. Det er den vanlegaste forma for blodkreft i Noreg og om lag 350 personar får diagnosen årleg. Sjukdommen ramar i hovudsak eldre og gir vanlegvis lite kliniske symptom. Dei aller fleste med KLL har ingen plager når diagnosen blir stilt, sjølv om hovne lymfeknutar er vanleg. Etter kvart oppstår det symptom som skuldast svikt i produksjonen av blodceller i beinmargen. Dette kan mellom anna gi slappheit som følgje av låg blodprosent og infeksjonar grunna nedgang i talet på friske kvite blodceller. Mange med sjukdommen treng ikkje behandling og har normale leveutsikter, men hos enkelte har sjukdommen eit meir alvorleg forløp. Dette skuldast mellom anna spesielle forandringar i kreftcellene. Slike forandringar kan også gi dårlegare effekt av behandling. Særleg er ein skada signalveg (17p-delesjon/TP53-mutasjon) knytt til dårlegare prognose og behandlingseffekt, men også andre forandringar som tap av genetisk materiale (delesjon) på kromosom 11 og umutert IGHV-gen, er viktige.

Kva pasientgruppe er aktuell for behandling med Venclyxto?

Venclyxto er frå før godkjent til bruk hos pasientar med KLL som har fått anna behandling tidlegare og til tidlegare ubehandla pasientar med ein skada TP53-signalveg. Til behandling av tidlegare ubehandla pasientar er Venclyxto no godkjent til bruk saman med legemiddelet obinutuzumab (Gazyvaro), eit monoklonalt antistoff som verkar ved å binde seg til eit protein som heiter CD20 på kreftcellene. Det er denne bruken som no blir vurdert. Truleg treng opp mot 150 pasientar med tidlegare ubehandla KLL behandling årleg i Noreg. Av desse reknar ein med at om lag 90 har umutert IGHV-status, 30 har kromosom 11-delesjon og 20 har skada TP53-signalveg. Desse forandringane kan førekome samstundes.

Kva nytte har Venclyxto?

Det er aktuelt å starte behandling av KLL når ein får symptom av sjukdommen eller blodprøver viser teikn til aktiv sjukdom. Det finnest i dag ingen legemiddel som kan gjere ein heilt frisk, og målet med behandling er derfor å bremse sjukdomen og gi betre overleving og livskvalitet. Ved å blokkere Bcl-2-proteinet, stoppar Venclyxto viktige signal i kreftcellene og dette fører til at kreftcellene dør. Sidan talet på kreftceller då går ned, tar det lenger tid før sjukdommen vidareutviklar seg. Kva for legemiddel ein vel

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er kronisk lymfatisk leukemi? Du kan lese om sjukdommen på [helsenorge.no](#).

til behandling av KLL tilpassast kvar pasient og avhenger mellom anna av alder, allmenntilstand, symptom og utviklinga til sjukdommen. Tilgjengelege behandlingalternativ for KLL-pasientar i dag er ulike kombinasjonar av cellegifter og anti-CD20-antistoff (fludarabin + syklofosamid + rituksimab, forkorta FCR og bendamustin + rituksimab, forkorta BR). Pasientar som er gamle og/eller har andre samtidige sjukdommar tåler ofte ikkje behandling med desse cellegiftene. Desse pasientane får derfor i staden ei mildare cellegift, klorambucil, i kombinasjon med eit monoklonalt antistoff som rituksimab. Dei ulike cellegiftkombinasjonane (FCR, BR og klorambucil+rituksimab), er samanlikningsgrunnlag når vi vurderer nytten av Venclyxto brukt saman med obinutuzumab til pasientar med fungerande TP53-signalveg. Pasientar med ein skada TP53-signalveg får i staden for cellegift og anti-CD20-antistoff behandling med legemiddelet ibrutinib (Imbruvica). Ibrutinib er derfor samanlikningsgrunnlag for denne pasientgruppa. I praksis blir anti-CD20-antistoffet rituksimab meir brukt enn obinutuzumab.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Venclyxto er undersøkt i fleire kliniske studiar. I hovudstudien for kombinasjonsbehandling med obinutuzumab er effekt undersøkt hos pasientar som har andre sjukdommar og som ikkje vil tåle behandling med sterkare cellegifter. I studien vart pasientane trekt ut til å få behandling anten med Venclyxto eller med klorambucil. Begge legemidla blei kombinerte med obinutuzumab. Resultata frå studien tilseier at sjukdommen etter 3 år vil ha utvikla seg vidare (progrediert) hos 1 av 5 pasientar som fekk Venclyxto, mot halvparten av dei som fekk klorambucil. Etter 3,5 år med oppfølging var det ingen forskjell i kor mange pasientar som framleis var i live mellom gruppene. Pasientane med skadd TP53-signalveg hadde dårlegare prognose enn andre grupper. Ein såg også at pasientar med dei andre forandringane som kan gi dårlegare effekt av cellegift hadde mindre effekt av klorambucil enn andre grupper.

Det pågår no ein studie som samanliknar behandling med Venclyxto og obinutuzumab med dei vanlege cellegiftene i kombinasjon med anti-CD20-antistoff (FCR/BR), men sidan det ikkje føreligg resultat frå denne studien enno, er andre ulike studiar brukt til å berekne behandlingseffekten samanlikna med cellegift og ibrutinib.

Legemiddelfirmaet AbbVie har laga ein modell for å berekne korleis kombinasjonsbehandling med Venclyxto og obinutuzumab påverkar sjukdomen og livskvaliteten til personar med tidlegare ubehandla KLL. Modellen prøver å føreseie kva effekt behandlinga har så lenge pasientane lever og samanliknar behandling med Venclyxto og obinutuzumab med alle dei tilgjengelege behandlingalternativa.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og berekningsmodellen som legemiddelfirmaet AbbVie har laga. Vi har vurdert ei rekke føresetnader som AbbVie har gjort for å føreseie kor god effekt pasientane har av behandling med Venclyxto om fem år. Hovudstudien viser at kombinert med obinutuzumab gir Venclyxto ei klinisk relevant betring i sjukdomsprogresjon samanlikna med klorambucil hos pasientar med andre sjukdommar. Sidan det også er mange andre faktorar enn behandling som påverkar korleis KLL utviklar seg, meiner likevel Legemiddelverket at det er store utfordringar ved å vurdere kor stor nytte behandlinga vil ha for norske pasientar over tid. Dette skuldast at dokumentasjonen og studiane har fleire svakheiter:

- Dei kliniske studiane som har undersøkt effekt av dei vanlegaste brukte cellegiftene i kombinasjon med anti-CD20-antistoff og ibrutinib er gjort i pasientgrupper som skil seg frå pasientane som er studert for Venclyxto.
- Faktorar som påverkar prognose og behandlingseffekt er ulikt fordelt i studiane.

Legemiddelverket har fått hjelp frå kliniske ekspertar i Noreg og har vurdert kva desse svakheitene betyr for analysane våre. Sjølv om vi meiner at Venclyxto i kombinasjon med eit anti-CD20-antistoff har ein effekt til behandling av tidlegare ubehandla KLL som er vesentleg betre enn klorambucil i kombinasjon med eit anti-CD20-antistoff, er størrelsen på effekten samanlikna med dei andre behandlingalternativa for usikker. Derfor kan vi ikkje akseptere dei innsendte utrekningane frå AbbVie.

Kva kostar Venclyxto?

Prisen for ein månads legemiddelbehandling med Venclyxto er om lag 82 000 kroner. I tillegg kjem kostnader til behandling med anti-CD20-antistoff og oppfølging hos lege. Prisen for ein månads behandling med obinutuzumab er om lag 45 000 kroner, mens prisen for rituksimab er om lag 28 000 kroner. Jamfør godkjent indikasjon skal pasientane bli behandla i om lag 11 månader med Venclyxto og 5,5 månader med obinutuzumab. Dette svarer til rundt 1 200 000 kroner per pasient per behandling med oppgitte prisar. Sjukehusa får rabattar på desse prisane og dei reelle legemiddelkostandane vil derfor vere lågare.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av kombinasjonsbehandling med Venclyxto og obinutuzumab må vi rekne om prisen til det vi kallar kostnaden for eit «godt leveår» (på fagspråket kalla «kvalitetsjustert leveår»). Med eit godt leveår meiner vi eitt år heilt utan sjukdom. Dette er ein standardisert måte å rekne på som gjer det mogleg å samanlikne nytten av ulike behandlingar som blir brukt mot ulike sjukdommar. Sjølv med god behandling vil ikkje KLL kunne kurerast. En person med KLL vil derfor kunne oppleve lågare livskvalitet enn ein person heilt utan sjukdom, og vil også kunne døy tidlegare grunna sjukdommen. Han eller ho vil derfor få færre «gode leveår» enn ein heilt frisk person. Dokumentasjonen tyder på pasientar som behandlast med Venclyxto og obinutuzumab får forlengta tida det tar før sjukdommen progredierer. Det vil derfor gå lenger tid før pasientane treng behandling med andre legemiddel, men vi veit for lite om kor stor denne effekten er samanlikna med dei mest brukte behandlingalternativa i Noreg i dag. AbbVie har berekna at ein vil spare kostnader for kvart vunne «gode leveår» når ein samanliknar Venclyxto og obinutuzumab med ibrutinib eller cellegiftkombinasjonane FCR, BR eller klorambucil + eit anti-CD20-antistoff.

Sjølv om AbbVie har kome fram til eit overslag for kostnadane knytt til vunne «gode leveår», er kostnadane for «gode leveår» for KLL i stor grad avhengig av kor lang tid det går før pasientane treng ny behandling eller døyr. Sidan behandling med Venclyxto og obinutuzumab ikkje er vist å betre overleving, samstundes som storleiken på effekten knytt til lengre tid til progresjon samanlikna med dei mest brukte behandlingalternativa i Noreg er for usikker, meiner Legemiddelverket at det ikkje er mogeleg å berekne korleis kombinasjonsbehandling med Venclyxto og obinutuzumab påverkar talet på, og kostnadane knytt til, vunne «gode leveår» ut frå denne dokumentasjonen. Legemiddelverket har derfor ikkje godtatt den økonomiske berekningsmodellen i denne saka. Sidan undergruppene med skadd TP53-signalveg, delesjon

på kromosom 11 og umutert IGHV-gen ofte har dårlegare effekt av cellegift enn andre pasientar, meiner Legemiddelverket at desse gruppene kan ventast å ha størst nytte av kombinasjonsbehandling med Venclyxto og obinutuzumab. Hos desse gruppene er det eit spesielt stort behov for nye behandlingalternativ.

Kven avgjer om Venclyxto skal takast i bruk?

Beslutningsforum for nye metoder fattar den endelege avgjerda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus. Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisin er å vurdere forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for eit «godt leveår». Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit «godt leveår», er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet venetoklaks. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoffet obinutuzumab i henhold til bestilling ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av voksne pasienter med *tidligere ubehandlet* kronisk lymfatisk leukemi (KLL), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Pasientgrunnlag i Norge

Anslagsvis vil opp mot 150 pasienter med tidligere ubehandlet KLL være behandlingstrengende årlig og kan i utgangspunktet være aktuelle for behandling med Venclyxto. Imidlertid er undergrupper med spesielt dårlig prognose og/eller dårlig effekt av dagens behandling særlig aktuelle. Dette er i hovedsak pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IGHV-gen. Disse gruppene er ventet å utgjøre henholdsvis omtrent 20, 30 og 90 pasienter årlig i norsk klinisk praksis. Undergruppene er imidlertid delvis overlappende og det ventes at de fleste pasientene som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon også har umutert IGHV-gen.

Alvorlighet og prognosetap

Prognosen ved dagens behandling, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Mens det for pasienter med mutert IGHV-gen er ventet en overlevelse på nivå med normalbefolkningen, er prognosen for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og/eller umutert IGHV-gen vesentlig dårligere (2,5-8 år). Siden det ikke er regnet på kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen har ikke Legemiddelverket gjort beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Målet med behandling av KLL i Norge i dag er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse (OS), samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ. Nasjonale retningslinjer tilrår at behandlingen individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører, alder, komorbiditeter, funksjonsstatus og behandlingsmål. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter. Kjemoterapi med fludarabin + syklofosamid + rituksimab (FCR), bendamustin + rituksimab (BR) eller klorambucil + rituksimab (ClbR) er aktuelle behandlingsalternativer. Av disse blir ClbR betraktet som et sistevalg til pasienter hvor man ikke har andre alternativer, siden dette behandlingsalternativet har generelt svært begrenset effekt ved KLL. Klinikerne vurderer derfor at dette ikke er et godt sammenligningsalternativ for venetoklaks i norsk klinisk praksis. Anti-CD20-antistoffet rituksimab inngår i et LIS-anbud sammen med obinutuzumab og som vinner av anbudet er det i hovedsak rituksimab som benyttes i norsk klinisk praksis. Signalveishemmeren ibrutinib er i dag i førstelinje kun innført for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og er følgelig ikke tilgjengelig for øvrige pasienter som førstelinjebehandling. Både venetoklaks

+ rituksimab og ibrutinib er imidlertid innført til behandling av pasienter med KLL som har mottatt minst én annen behandling tidligere.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den primære effektdokumentasjonen for denne metodevurderingen er CLL14-studien, en åpen, randomisert fase-III multisenterstudie som sammenligner effekt og sikkerhet av venetoklaks + obinutuzumab med klorambucil + obinutuzumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med KLL med moderate komorbiditeter. I studien ble pasientene randomisert til å enten få behandling med venetoklaks eller med klorambucil, begge legemidlene kombinert med obinutuzumab. Primært utfallsmål i studien var PFS vurdert av utprøver. Ved tidspunkt for siste datakutt (40 måneders oppfølgingstid), var median PFS ikke nådd for venetoklaks + obinutuzumab-armen, mot 36 måneder for klorambucil + obinutuzumab. For undergruppen med 17p-delesjon var median PFS nådd i begge armer (35 mot 15 måneder). For pasienter med umutert IGHV-status og/eller 11q-delesjon var median PFS nådd i klorambucil + obinutuzumab-armen, men ikke i intervensjonsarmen. 36-måneders PFS-estimat på tvers av undergrupper var 82 % for venetoklaks + obinutuzumab og 50 % for klorambucil + obinutuzumab. Det var ingen forskjell i totaloverlevelse.

AbbVie har også sendt inn informasjon om en pågående studie, CLL13-studien, hvor blant annet venetoklaks + obinutuzumab blir sammenlignet mot FCR og BR hos tidligere ubehandlede KLL-pasienter. Resultater for denne studien er imidlertid ikke ventet før i 2023. I mangel på direkte sammenlignende studier med de aktuelle behandlingsoalternativene (FCR, BR, ClbR, ibrutinib) i dag, har AbbVie gjennomført flere indirekte sammenligninger (nettverksmetaanalyser, NMA). Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er utfallsmål i analysene hvor AbbVie har kommet fram til en gevinst i PFS mot alle aktuelle komparatorer. Det er imidlertid store forskjeller i studiepopulasjoner, mål for PFS, behandlingsrelaterte, prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom studiene som inngår i de indirekte sammenligningene. Studiene er også plukket ut uten tydelige og reproduserbare seleksjonskriterier fra et svært bredt systematisk litteratursøk, noe som medfører stor risiko for utvalgsskjevhet. Siden behandlingsvalg baseres på karakteristikk hos den enkelte pasient sammen med pasientens status for cytogenetiske markører, vil dessuten ventet effekt av dagens behandling, samt hvilket av behandlingsoalternativene som er mest aktuelle som komparatorer for venetoklaks, variere for ulike pasientgrupper i førstelinje. Legemiddelverket mener at disse faktorene samlet fører til at de indirekte sammenligningene ikke kan benyttes til å vurdere størrelsen på den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med aktuelle komparatorer.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff var pneumoni, sepsis, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom. Bivirkningsprofilen i CLL14-studien var i all hovedsak i samsvar med tidligere studier. Kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab er ikke mindre toksisk enn klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Legemiddelverket gjør ingen vurdering av bivirkningsprofilen til venetoklaks + obinutuzumab mot øvrige komparatorer.

Kostnadseffektivitet

AbbVie har levert inn en helseøkonomisk analyse (CUA-modell/kostnad-per-QALY-modell) der behandling med venetoklaks + obinutuzumab sammenlignes en rekke andre relevante behandlingsalternativer. Basert på resultatene fra de indirekte sammenligningene har AbbVie lagt lengre PFS for venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med alle aktuelle komparatorer til grunn for både effektdata og kostnadsestimater. Siden Legemiddelverket mener at de indirekte sammenligningene fra AbbVie ikke gir plausible og robuste estimater for størrelsen på en slik PFS-gevinst, er ikke innsendt helseøkonomisk analyse egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av venetoklaks + obinutuzumab mot aktuelle komparatorer. På bakgrunn av dette har ikke Legemiddelverket evaluert eller validert den innsendte CUA-modellen. Abbvie har også levert en kostnadsminimeringsanalyse der venetoklaks + obinutuzumab sammenlignes med ibrutinib for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

Budsjettkonsekvenser

AbbVie har benyttet CUA-modellen til å estimere kostnadene per pasient som legges til grunn i budsjettanalysene, og det er inkludert både kostnader til førstelinjebehandling og påfølgende behandlingslinjer. Kronisk lymfatisk leukemi er en sykdom der de aller fleste pasientene går gjennom en rekke behandlingssekvenser. Legemiddelverket vurderer derfor at det er relevant å inkludere påfølgende behandlingslinjer i vurderingen av budsjettvirkninger ved innføring av et nytt legemiddel i førstelinje. Imidlertid er estimatene for PFS fra de indirekte sammenligningene en sentral driver for kostnadsestimatene, og påvirker resultatene fra AbbVie i stor grad. Siden Legemiddelverket mener at forskjellene i estimert PFS fra de indirekte sammenligningene er for usikre, vil estimerte kostnader basert på disse effektdataene være tilsvarende usikre. Legemiddelverket mener følgelig at det ikke er rimelig å basere en budsjettanalyse på kostnadsestimater AbbVie har estimert utfra disse indirekte sammenligningene.

Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med har poengtert at behovet for BCL-2 hemmer er vesentlig større hos pasienter med 11q-delesjon, 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller umutert IGHV-gen enn for en uddifferensiert totalpopulasjon. Subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis og den pågående CLL13-studien vil trolig kunne gi grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus. Legemiddelverket har derfor ikke gjort egne vurderinger for denne subpopulasjonen. Tilsvarende data kan ikke ventes for de mindre gruppene med 11q-delesjon og 17p-delesjon/TP53-mutasjon, og KLL har et betydelig mer alvorlig forløp hos pasienter med disse forandringene. Legemiddelverket har derfor sett spesielt på undergruppene med 11q-delesjon og 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

Per i dag er det kun pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som har tilgang til behandling med ibrutinib og ibrutinib er derfor relevant komparator for disse pasientene. Kostnaden til 12 behandlingssykluser med venetoklaks + obinutuzumab på [REDACTED] basert på LIS AUP inkl. mva. tilsvarer en behandlingsvarighet på om lag om lag [REDACTED] med ibrutinib, noe som er betydelig

kortere enn det som normalt benyttes i klinisk praksis. Basert på dette vurderer Legemiddelverket det mest sannsynlig at venetoklaks + obinutuzumab vil medføre lavere legemiddelkostnader i første linje for den aktuelle pasientgruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag behandles med ibrutinib, dersom venetoklaks + obinutuzumab innføres til denne pasientgruppen. Bestillerforum har nylig også bestilt en forenklet metodevurdering av ibrutinib til behandling av pasientgruppen med 11q-delesjon, slik at det også kan være rimelig å gjøre en forenklet vurdering også for venetoklaks + obinutuzumab i denne subpopulasjonen. Disse pasientene i førstelinje vil i dag måtte behandles med kjemoimmunterapialternativene (FCR, BR eller ClbR). Dette anser det kliniske miljøet som et svært suboptimalt behandlingstilbud for denne gruppen, men siden ibrutinib ikke er innført er det imidlertid ikke relevant å gjøre beregninger mot ibrutinib for gruppen med 11q-delesjon tilsvarende som for subpopulasjonen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

Oppsummering

I norsk klinisk praksis er det som hovedregel anti-CD20-antistoffet rituksimab, ikke obinutuzumab, som benyttes i kombinasjonsbehandling ved KLL, og disse er vurdert som likeverdige i gjeldende LIS-anbud. Den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med de mest brukte behandlingalternativene i norsk klinisk praksis kan ikke vurderes grunnet for stor usikkerhet i innsendte indirekte sammenligninger til å anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre kombinasjonsbehandling med venetoklaks + obinutuzumab står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med dagens behandlingalternativer (FCR, BR, ClbR) for den totale aktuelle pasientpopulasjonen med tidligere ubehandlet KLL. Direkte sammenlignende studiedata tilsier imidlertid at venetoklaks + obinutuzumab gir en klinisk relevant bedring i progresjonsfri overlevelse sammenlignet klorambucil + obinutuzumab.

Både prognosen og forventet effekt av kjemoimmunterapi hos pasienter med KLL er svært avhengig av cytogenetiske faktorer. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med har poengtert at behovet for BCL-2 hemmer er størst hos subpopulasjonene med 11q-delesjon, 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller umutert IGHV-gen. Subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis og den pågående CLL13-studien vil trolig kunne gi grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus. Legemiddelverket har derfor ikke gjort egne vurderinger for denne gruppen. 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-mutasjon er ofte til stede hos pasienter med umutert IGHV-gen, men disse gruppene er betydelig mindre og KLL har også et mer alvorlig forløp hos pasienter med disse forandringene. Legemiddelverket har derfor sett spesielt på undergruppene med 11q-delesjon og 17p-delesjon/TP53-mutasjon:

- Resultatene fra CLL14-studien viser at 17p-delesjon/TP53-mutasjon er en negativ prognostisk markør og 11q-delesjon er assosiert med dårligere effekt av behandling med klorambucil + obinutuzumab.
- Per i dag er det kun pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som har tilgang til behandling med ibrutinib og forenklete budsjettberegninger viser at innføring av venetoklaks + obinutuzumab trolig vil være et rimeligere behandlingalternativ enn ibrutinib til denne gruppen.

- Forenklete budsjettberegninger mot ibrutinib er ikke relevante for pasientene med 11q-delesjon siden denne gruppen ikke har tilgang på ibrutinib i dag.
- Siden pasienter med 11q-delesjon kun har tilgang til kjemoimmunterapi i dag, vurderes dagens behandlingstilbud til denne gruppen som særlig suboptimalt og det medisinske behovet er stort. Bestillerforum har bestilt en forenklet metodevurdering av ibrutinib til behandling av pasientgruppen med 11q-delesjon, og for denne subpopulasjonen mener Legemiddelverket at det er rimelig å vurdere venetoklaks tilsvarende.
- Det kliniske miljøet mener at innføring av venetoklaks + obinutuzumab vil føre til en vesentlig forbedring i behandlingstilbudet til pasientene med 11q-delesjon og dermed bidra til et mer likeverdig behandlingstilbud til pasienter i førstelinje KLL.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMANDRAG: VURDERING AV VENCLYXTO I KOMBINASJON MED OBINUTUZUMAB.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	7
INNHALDSFORTEGNELSE	12
LOGG	14
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN.....	17
1.1 PROBLEMSTILLING.....	17
1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI	18
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	19
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	19
1.4 BEHANDLING AV TIDLIGERE UBEHANDLET KRONISK LYMFATISK LEUKEMI	20
1.4.1 <i>Behandling med venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab</i>	20
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	22
1.4.3 <i>Behandling med komparator</i>	24
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	29
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	29
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	29
2.1.2 <i>Indirekte sammenligninger</i>	31
2.2 KONKLUSJON.....	36
3 PICO.....	38
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	38
3.2 INTERVENSJON	41
3.3 KOMPARATOR.....	42
3.4 UTFALLSMÅL.....	44
3.4.1 <i>Effekt</i>	44
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	47
4 LEGEMIDDELKOSTNADER OG BUDSJETT.....	49

4.1	LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFØRING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL UBEHANDLET KLL.....	50
4.2	LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFØRING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL SUBPOPULASJONEN MED 17P-DELESJON/TP53-MUTASJON	52
4.3	LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFØRING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL SUBPOPULASJON MED 11Q-DELESJON	53
4.4	SAMLET VURDERING	53
5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	55
	REFERANSER.....	59
	APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIGNINGER.....	68
	SYSTEMATISK LITTERATURSØK	68
	INDIREKTE SAMMENLIGNINGER	76
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	94
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	<i>94</i>
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	<i>94</i>
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	<i>95</i>
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	99

LOGG

Bestilling:	ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AbbVie
Preparat:	Venclyxto
Virkestoff:	Venetoklaks
Indikasjon:	Venclyxto, i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
ATC-nr:	L01XX52
Prosess	
Dato for markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon	09-03-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-03-2020
Klinikere kontaktet for første gang	04-06-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-06-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjo	31-07-2020 31-08-2020 26-10-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	01-09-2020 13-09-2020 20-11-2020
Rapport ferdigstilt:	20-04-2021 <i>Oppdatert versjon: 26.04.2021. Det ble oppdaget feil i beregningen av legemiddelkostnadene. Dette ble rettet opp. Samtidig ble LIS prisene oppdatert til gjeldende pr.d.d.</i>
Saksbehandlingstid:	403 dager hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 334 dager.
Saksutredere:	Gudrun Seeberg Boge Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Geir Erland Tjønnfjord Harald Jr. Holte
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

1L	Førstelinjebehandling
2L	Andrelinjebehandling
AE	Adverse event
B	Bendamustin
BCL	B-celle-lymfom
BR	Bendamustin+Rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinase
CI	Konfidensintervall
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CL	Klorambucil
CMA	Cost minimisation analysis (kostnadsminimeringsanalyse)
CR	Complete response
CrI	Kredibilitetsintervall (credible interval)
CUA	Kostnad-nytte-analyse (cost utility analysis)
DSA	Deterministisk sensitivitetsanalyse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FCR	Fludarabin + cyclofosamid + rituksimab
IGHV	Immunoglobulin heavy chain gen
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV	Utprøvervurdert (investigator assessed)
ITC	Indirect treatment comparison
IRC	Uavhengig ekspertkomité (independent review comitee)
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
iwCLL	International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia
KLL (CLL)	Kronisk lymfatisk leukemi (chronic Lymfatic leukemia)
KM	Kaplan-Meier
NMA	Nettverks meta-analyse
O	Obinutuzumab
OS	Totaloverlevelse (overall survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (progression free survival)
PPS	Post-progression survival
PR	Partiell respons
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (Quality-adjusted life year)
R/R	Refraktær/relapserende
SE	Standard error
SLR	Systematic litterature review
TLS	Tumorlysesyndrom
TN	Tidligere ubehandlet (treatment naïve)
ToT	Time on treatment
TTNT	Time to next treatment
uMRD	Undetectable minimal residual disease
Ven	Venetoklaks (Venclyxto)
VenO	Venetoklaks + obinutuzumab
VR	Venetoklaks + rituksimab

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab (Ven + O) til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i henhold til bestilling ID2019_100: *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). En subgruppeanalyse for pasienter med del (17p)/TP53 mutasjon kan leveres som en del av en samlet dokumentasjonspakke for hele populasjonen i bestillingen ID2019_100.*

Metodevurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra AbbVie. Det er levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) basert på en indirekte sammenligning av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab mot flere ulike kjemoterapiregimer og signalveishemmeren ibrutinib som behandling av tidligere ubehandlede pasienter. Av disse er klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoffet rituksimab (ClbR), bendamustin i kombinasjon med rituksimab (i det videre BR) og fludarabin i kombinasjon med syklofosamid og rituksimab (i det videre FCR) relevante for norsk klinisk praksis. I tillegg er signalveishemmeren ibrutinib relevant for en undergruppe av pasientene med 17p-delesjon/TP53-mutasjon. AbbVie har også levert en egen kostnadsminimeringsanalyse for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

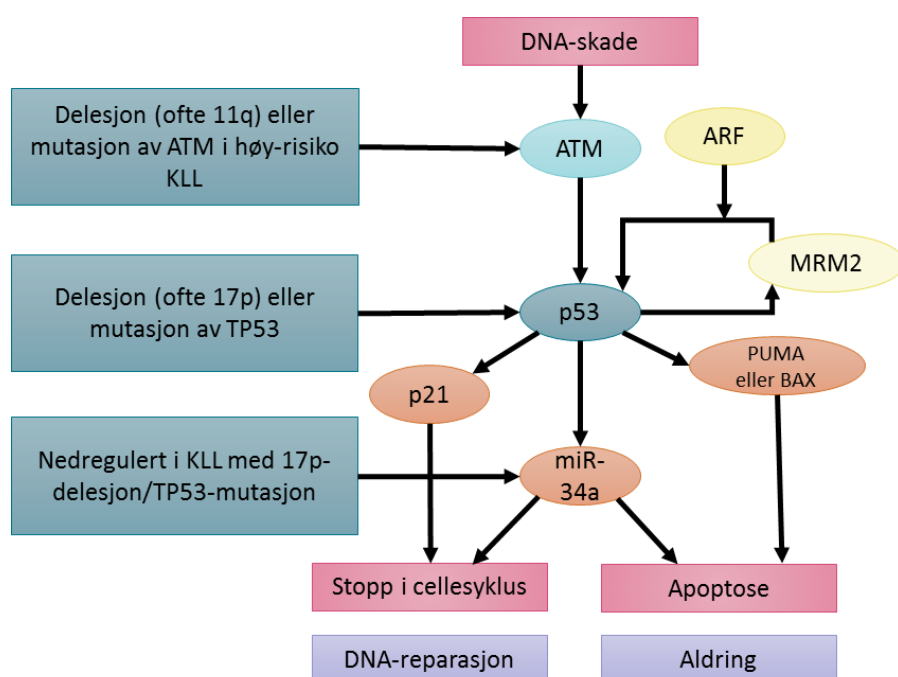
Både venetoklaks + rituksimab og ibrutinib er i dag innført til behandling av pasienter med KLL som har mottatt minst én annen behandling tidligere. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket gjort en vurdering av innsendt dokumentasjon med utgangspunkt i prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet for behandling av *tidligere ubehandlede* KLL-pasienter. Til disse pasientene er kostnadene for hvert kvalitetsjusterte leveår (QALY) i stor grad avhengig av hvor lang tid det går før pasientene har behov for ny behandling eller dør. Legemiddelverket mener at usikkerheten rundt størrelsen på de sentrale effektestimatene AbbVie legger til grunn i de helseøkonomiske analysene er for stor til å etablere en IKER. Følgelig har ikke Legemiddelverket ikke gått videre med den helseøkonomiske modellen innsendt av AbbVie. Legemiddelverket har likevel gjort betraktninger for undergrupper som i dag har dårligere prognose og/eller effekt av dagens behandling, se kapittel 2 og 3 for begrunnelse.

Vurdering i andre land

Den aktuelle indikasjonsutvidelsen for venetoklaks, som angitt i første avsnitt over, har også blitt vurdert i andre europeiske land, blant annet England, Skottland og Sverige. Se kapittel 5 for mer detaljer rundt disse beslutningene.

1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnose er rundt 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn hos kvinner (1, 2). Kronisk lymfatisk leukemi utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdommen gir kliniske symptomer og kun rundt 20 % er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet (1). Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 % (3), men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium). Også andre risikofaktorer som alder, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjoner påvirker overlevelsen og behovet for behandling. Mens en andel av pasientene aldri blir behandlingstrengende, har andre behov for flere behandlingslinjer. Ved diagnose har rundt 70 % av alle pasienter med KLL cytogenetiske avvik mens 30 % har normal karyotype (4). De fleste cytogenetiske avvikene ved KLL er karakterisert ved tap av genetisk materiale (delesjoner) og mutasjoner (1). Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei (Figur 1). 17p-delesjon/TP53-mutasjon gir derfor dårlig respons ved slik behandling (2, 5). Også 11q-delesjon er, som 17p-delesjon/TP53-mutasjon, knyttet til redusert effekt av kjemoimmunterapi (5). Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne tungkjede («Immunoglobulin heavy chain», IGHV) gen er også av betydning for prognosen og remisjonsvarigheten ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen (2, 6).



Figur 1. Genetiske endringer knyttet til TP53-signalveien (forenklet illustrasjon)

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ifølge Kreftregisterets årsrapport ble det i 2019 registrert 306 nye tilfeller av KLL (3). Insidensen av KLL i Norge har vært noenlunde stabil de siste 20 årene, men som følge av bedret behandling har man de senere årene sett en vesentlig bedring i relativ overlevelse som ventes å fortsette fremover (3, 7). AbbVie har levert et estimat på antall behandlingstrengende pasienter med tidligere ubehandlet KLL, og anslår at totalt mellom 141-171 pasienter vil være behandlingstrengende årlig. Anslagene baserer seg på en kombinasjon av registerdata fra årsrapporter fra det svenske kvalitetsregisteret og fra det norske kreftregisteret (3, 8), samt innspill fra det kliniske miljøet. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener, i samsvar med AbbVies antagelser, at opp mot 150 tidligere ubehandlede pasienter med KLL vil være behandlingstrengende årlig. Legemiddelverket legger dette anslaget til grunn.

Pasientanslag subgrupper (IGHV-mutasjonsstatus, 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-delesjon)

Norske data tilsier at omtrent 2/3 av pasienter med KLL har mutert IGHV-gen på diagnosetidspunktet (4), og det kliniske miljøet som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at kun 20-25 % av disse vil trenge behandling i løpet av levetiden. Av pasientene med umutert IGHV-gen (ca. 1/3 av total pasientpopulasjon) mener det kliniske miljøet at omtrent 75 % vil være eller bli behandlingstrengende. Utfra disse forutsetningene anslår Legemiddelverket at henholdsvis 40 og 60 % av de behandlingstrengende pasientene vil ha mutert og umutert IGHV-gen, noe som tilsier at 60 pasienter med tidligere ubehandlet KLL har mutert IGHV-gen og 90 pasienter har umutert IGHV-gen.

Tall fra det svenske kvalitetsregisteret tilsier at 14 % av pasienter med tidligere ubehandlet KLL har 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 19 % har 11q-delesjon ved primærbehandling, og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at de svenske tallene trolig er representative for norsk klinisk praksis. Dette tilsier at omtrent 20 og 30 tidligere ubehandlede pasienter har henholdsvis 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-delesjon på behandlingstidspunktet hvert år i Norge.

Gruppene med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IGHV-gen er delvis overlappende, men det er ikke grunnlag for å estimere graden av overlapp nøyaktig. Imidlertid ventes det at de fleste pasientene som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon også har umutert IGHV-gen. Følgelig er det rimelig å anta at det totale antallet pasienter med disse forandringene vil være noe høyere enn anslaget på 90 pasienter for umutert IGHV-gen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet blir beregnet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Tidligere publikasjoner oppgir medianoverlevelse til å variere fra 24 år ved mutert IGHV-gen, til omtrent 8 år ved umutert IGHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og kun 2,5 år for pasienter med 17p-delesjon (9, 10). Siden det ikke er beregnet kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen er det ikke gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV TIDLIGERE UBEHANDLET KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

1.4.1 Behandling med venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab

Intervensjon for denne metodevurderingen er behandling med BCL-2-hemmeren venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoffet obinutuzumab.

1.4.1.1 Behandling med venetoklaks

- Indikasjon

Venetoklaks har flere markedsførte indikasjoner:

- I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL.
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.
- Som monoterapi til behandling av KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet.
- Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Det er førstnevnte indikasjon som er aktuell i denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Potent, selektiv hemmer av det anti-apoptotiske proteinet B-celle-lymfom (BCL)-2.

Overekspressjon av BCL-2 er vist i KLL-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens. Venetoklaks binder seg direkte til BH3-bindingsetet på BCL-2, fortrenger og frigjør proapoptotiske proteiner som inneholder BH3 og initierer permeabilisering av mitokondriell yttermembran, kaspaseaktivering og programmert celledød.

- Dosering

Tablettbehandling, én gang daglig. Startdosen er 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. For å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom skal dosen økes gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg i iht. dosetitreringsplanen:

Uke	Daglig dose (mg)
1	20
2	50
3	100
4	200
5	400

I kombinasjon med obinutuzumab: Venetoklaks gis i totalt 12 sykluser à 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab etterfulgt av 6 sykluser som monoterapi. 5 ukers dosetitreringsplan for venetoklaks (se tabell over) startes ved syklus 1 dag 22 og fortsetter gjennom syklus 2 dag 28. Etter fullført dosetitreringsplan er anbefalt venetoklaksdose 400 mg 1 gang daglig fra syklus 3 dag 1, og inntil siste dag av syklus 12.

- Bivirkninger og forsiktighetsregler

Svært vanlige ($\geq 1/10$) bivirkninger inkluderer nøytropeni, anemi, lymfopeni, diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, infeksjoner og elektrolyttforstyrrelser. Fullstendig blodtelling skal derfor

utføres gjennom hele behandlingsperioden. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Ved mistenkte infeksjoner gis umiddelbart egnet behandling, inkl. antimikrobielle midler og doseavbrudd eller dosereduksjon ved behov. Tumorlysesyndrom (TLS), inkl. fatale hendelser, har forekommet hos pasienter med KLL med høy tumormasse når de ble behandlet med venetoklaks. Bivirkningene kan forekomme av alle grader, men frekvensen av grad ≥ 3 for hyperfosfatemi, øvre luftveisinfeksjon, diaré, oppkast, kvalme og fatigue er rapportert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mens hyperurikemi, forstoppelse og økt kreatinin i blodet er rapportert som mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen (11).

1.4.1.2 Behandling med obinutuzumab¹

- Indikasjon
I kombinasjon med klorambucil til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.
- Virkningsmekanisme
Rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20-antistoff som bindes spesifikt til CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen på obinutuzumab medfører høyere affinitet for Fc γ RIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler, makrofager og monocytter, sammenlignet med antistoffer som ikke er glykomodifiserte.
- Dosering
Legemidlet skal administreres intravenøst under tett oppfølging av erfaren lege og i omgivelser hvor nødvendig gjenopplivningsutstyr er umiddelbart tilgjengelig. Profylakse mot tumorlysesyndrom skal gis ved høy tumorbelastning og/eller høyt antall sirkulerende lymfocytter og/eller nedsatt nyrefunksjon. Premedisinering med kortikosteroid mot infusjonsrelaterte reaksjoner er obligatorisk ved KLL i syklus 1.
I kombinasjon med klorambucil: Obinutuzumab 100 mg administreres i syklus 1 dag 1, etterfulgt av obinutuzumab 900 mg på dag 1 eller dag 2. Administrer 1000 mg på dag 8 og 15 av syklus 1, og deretter 1000 mg på dag 1 av hver påfølgende 28 dagers syklus, totalt 6 sykluser. Tilsvarende dosering benyttes i kombinasjon med venetoklaks, se avsnitt 1.4.1.1.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
Infusjonsrelaterte reaksjoner er hyppigste bivirkning og opptrer hovedsakelig under 1. infusjon. Forebyggende tiltak bør følges. Tumorlysesyndrom er rapportert og profylaktisk behandling skal gis. Viktig er muligheten for hepatitt B reaktivering og progressiv multifokal encefalopati. Hos eldre og ved nedsatt nyrefunksjon er det sett flere alvorlige bivirkninger, inkl. fatale.

¹ I gjeldende LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler er rituksimab og obinutuzumab rangert i samme anbudsgruppe og vurdert som faglig likeverdige. I inneværende avtaleperiode er rituksimab vinner av anbudet. Dette innebærer at det i klinisk praksis normalt skal være rituksimab som benyttes.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen og norsk legemiddelhåndbok (12, 13).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

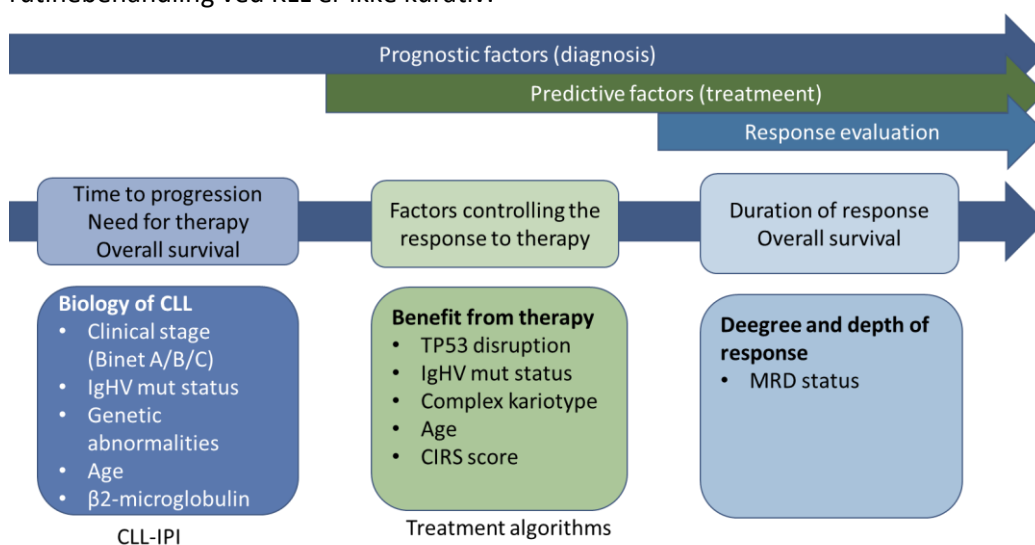
«Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» gir anbefalinger for behandling av tidligere ubehandlet KLL (1). Ved diagnose er de fleste (80 %) pasientene i Binet stadium A (Tabell 1), og diagnosen blir oftest stilt ved en tilfeldighet.

Tabell 1. Stadieninndeling av KLL etter Binet (1)

Stadium	A	B	C
Antall involverte lymfeknuteregioner	0–2	3–5	0–5
Hemoglobin (g/dL)	>10	>10	<10
Trombocytter (10 ⁹ /L)	>100	>100	<100

5 definerte lymfoide regioner: hals (inkludere lymfoide organer i nese-svelgrommet), aksiller, lysker, milt og lever. Lymfeknutesvulst i en region gis vektall 1 uavhengig av om affeksjonen er ensidig eller dobbeltsidig.

Behandling av asymptomatiske pasienter i Binet stadium A er ikke indisert, og både førstelinjebehandling og behandling ved tilbakefall startes først når det oppstår behandlingsindikasjon i henhold til kriterier satt av National cancer institute (NCI) (14) og International workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (15). Retningslinjene (per desember 2020) tilrår at behandlingen individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører (IGHV-mutasjonsstatus, CD38 ekspresjon, FISH-analyse og TP53-mutasjonsanalyse), alder, komorbiditeter (CIRS-skår), funksjonsstatus (ECOG-status) og behandlingsmål (1). Sentrale faktorer som påvirker prognose og respons på behandling er oppsummert i Figur 2. Målet med behandling av KLL i Norge i dag er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse, samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ.



Figur 2. Oppsummering av kriterier som påvirker prognose og respons til behandling av tidligere ubehandlet KLL (figur fra AbbVie)

De gjeldende anbefalingene (per desember 2020) for behandling av tidligere ubehandlet KLL fra handlingsprogrammet (1) er listet under og illustrert i Figur 3.

- Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR når behandlingsmålet er livsforlengelse. KLL-pasienter med mutert IGHV-gen har spesielt god nytte av FCR-behandling.
- Eldre (>65–70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør også behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall. Hos pasienter over 65 år i god form og uten vesentlig komorbiditet er FCR og BR jevnbyrdige når det gjelder effekt, men BR er mindre toksisk i undersøkelser der slik sammenlikning er mulig. For de med god funksjonsstatus er BR derfor det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med anti-CD20 antistoff aktuelt.
- Signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib har effekt ved 17p-delesjon/TP53 og bør være førstevalg hos slike pasienter uavhengig av alder pga. god effekt og relativt liten toksisitet. Både ibrutinib og idelalisib er innført i spesialisthelsetjenesten, men idelalisib har en mer ugunstig bivirkningsprofil enn ibrutinib og benyttes i liten grad ved KLL.

1L Pasient med del17p	1L Pasient uten del17p		
Uansett alder	Eldre med komorbiditeter	Eldre uten komorbiditeter	Yngre uten komorbiditet
Ibrutinib	Clb+CD20 <i>High age (>80)</i>	FCR BR Clb+CD20 <i>Older (>65-70)</i>	FCR <i>Yong (<65-70)</i>

FCR - fludarabin, cyklofosamid + rituksimab; BR - bendamustin + rituksimab, Clb - klorambucil

Figur 3. Hovedalternativer i behandling av tidligere ubehandlet KLL i Norge; illustrasjon fra AbbVie.

Anti-CD20-antistoffene rituksimab og obinutuzumab inngår i Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) sine anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (16) hvor de er vurdert som tilstrekkelig klinisk likeverdige og rangert i samme anbudsgruppe. I gjeldende avtaleperiode (desember 2020) er rituksimab vinner av anbudet. Dette innebærer at det i klinisk praksis normalt skal være rituksimab som benyttes.

Legemiddelverket har også konferert med norske kliniske eksperter. Det kliniske miljøet poengterer at det er vanlig å gjenta behandling med kjemoimmunterapi (FCR, BR) i påfølgende linjer hvis pasienten har hatt god respons og tolerert de aktuelle legemidlene i første behandlingslinje.

Når det gjelder førstelinjebehandling blir behandling med klorambucil (+anti-CD20-antistoff) betraktet som et sistevalg til pasienter hvor man ikke har andre alternativer, og dette behandlingsalternativet har generelt svært begrenset effekt ved KLL. Klinikerne vurderer derfor at dette ikke er et godt sammenligningsalternativ for venetoklaks i norsk klinisk praksis. Videre trekkes det fram at nyere studiedata (17, 18) tilsier at behandling med signalveishemmere ikke bør begrenses til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, slik det er i dag hvor signalveishemmeren ibrutinib kun er innført for pasienter med TP53-dysfunksjon (ID2013_030 (19)). Det kliniske miljøet poengterer at også pasienter med 11q-delesjon og umutert IGHV-gen, grupper som responderer dårlig på kjemoimmunterapi, har god effekt av behandling med signalveishemmere/Bcl-2-hemmere og at det følgelig er behov for at disse alternativene også blir tilgjengelige for disse pasientgruppene. I tråd med disse kliniske perspektivene som også støttes av nyere litteratur (20), ble det nylig bestilt en forenklet metodevurdering av ibrutinib til behandling av pasienter med 11q-delesjon ([ID2020_033](#)).

Det kliniske miljøet mener videre at den faglige utviklingen tilsier at kjemoimmunterapieregimene som i dag benyttes til alle pasienter som ikke har TP53-dysfunksjon, kun bør være foretrukket til pasienter med mutert IGHV-status. Følgelig vil egnethetskriteriene som dagens behandlingsretningslinjer baserer seg på kun ha relevans for en begrenset del av pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har fått opplyst fra kliniker at behandlingsretningslinjene i det nasjonale handlingsprogrammet vil oppdateres i henhold til denne faglige utviklingen; i reviderte retningslinjer vil det bli anbefalt behandling med signalveishemmere/Bcl-2-hemmere for pasienter som kan ventes å ha redusert effekt av kjemoimmunterapi.

1.4.3 Behandling med komparator

Basert på avsnittene over er kjemoimmunterapi (FCR, BR eller klorambucil i kombinasjon med rituksimab) aktuelle behandlingsalternativer for tidligere ubehandlede pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-dysfunksjon. Hvilket behandlingsalternativ som er mest aktuelt vil avhenge blant annet av pasientens alder og sykdomsstatus, og klorambucil blir kun benyttet til pasienter som grunnet blant annet høy alder og dårlig funksjonsstatus ikke er egnet for behandling med FCR eller BR. Signalveishemmeren ibrutinib er aktuell komparator for undergruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Legemiddelverket mener, gitt innspillene fra kliniker omtalt i avsnitt 1.4.2, at det er verdt å merke seg at norsk klinisk praksis er i endring, og at klinikerne mener at dagens behandlingsretningslinjer ikke er oppdatert med hensyn til nyere forskning innen fagfeltet.

1.4.3.1 Behandling med fludarabin (i FCR-kombinasjon)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Behandling av kronisk lymfatisk B-celle leukemi hos voksne pasienter med tilstrekkelig benmargreserve. Førstelinjebehandling bør kun initieres hos voksne pasienter med framskreden sykdom, Raistadium III/IV (Binet-stadium C), eller Raistadium I/II (Binet-stadium A/B) hvor pasienten har sykdomsrelaterte symptomer eller tegn på progressiv sykdom.
- Virkningsmekanisme
Cytostatika. Legemidlet er en purinanalogue som foreligger som vannløselig fludarabinfosfat og er

prodrug for fludarabin. Hemmer DNA-polymerase og flere andre enzymer. Inkorporeres også i DNA.

- Dosering (kombinasjon med syklofosamid)
Anbefalt dose for peroral behandling (Fludara) er 40 mg/m² kroppsoverflate/dag i 3 påfølgende dager hver 28. dag. Behandling bør fortsette til oppnådd respons (vanligvis 6 sykluser) og stoppes deretter.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
Bør brukes med forsiktighet ved svekket allmentilstand, spesielt ved alvorlig nedsatt benmargsfunksjon, immunsvikt eller ved tidligere opportunistisk infeksjon. Beinmargstoksisitet som kan være kumulativ og alvorlig og regelmessige blodprøver anbefales for å påvise ev. utvikling av anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Stomatitt og moderat gastrointestinal toksisitet forekommer, men som regel relativt lite kvalme og brekninger. Tumorlysesyndrom er rapportert. Nevrotoksisitet med alvorlig affeksjon av sentralnervesystemet kan oppstå.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtaler, norsk legemiddelhandbok og doseringsanbefalinger i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 21-23).

1.4.3.2 Behandling med syklofosamid (i FCR-kombinasjon)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Kronisk lymfatisk leukemi.
- Virkningsmekanisme
Alkylerende cytostatika. Virkningsmekanisme er ikke fullstendig klarlagt, men preparatet anses gripe inn i G1- og S-fasen i cellyklus. DNA alkyleres via dannelse av broer mellom DNA-kjedene. Syklofosamid hemmer humoral- og cellediert immunitet og blir derfor også brukt som immunsuppressivt middel.
- Dosering (kombinasjon med fludarabin)
Syklofosamid 250 mg/m² i.v. eller p.o. dag 1–3 som gjentas hver 28. dag.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
Forsiktighet må utvises ved ikteriske tilstander, utbredte skjelettmetastaser, samtidig røntgenbehandling, alvorlig forstyrret lever- og nyrefunksjon, hjertesykdom i anamnesen, kakeksi, samt benmargsskader. Beinmargstoksisiteten er mest uttalt for granulocytene. Kvalme og brekninger opptrer doseavhengig, starter ofte flere timer etter administrasjon og kan ha et protrauert forløp. Adekvat antiemetisk profylakse og behandling må gis. Anafylaktiske reaksjoner og ansiktssmerter under injeksjon kan forekomme. Som for enkelte andre alkylerende cytostatika er syklofosamid uttalt gonadetoksisk hos menn, med stor risiko for irreversibel azospermi og sterilitet, og gir risiko for sterilitet også hos kvinner. Hemoragisk cystitt oppstår hos 10–20 % pga. toksiske metabolitter (særlig akrolein) i urinen, avhengig av dosen. Senere utvikling av blærefibrose forekommer, og det er økt risiko for sekundær blærekreft. Ved høye doser kan det komme tubulær nyreaffeksjon (ofte reversibel) med væskeretensjon og ev. alvorlig hyponatremi. Alopeci er vanlig, men håret kommer alltid tilbake, i enkelte tilfeller også under fortsatt behandling. Kardiotoksisitet med akutt hjertesvikt kan oppstå (ved bruk av svært høye doser).

Pneumonitt og lungefibrose forekommer, men er sjelden. Som for andre alkyliserende cytostatika foreligger det risiko for karsinogen effekt.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen, norsk legemiddelhåndbok og doseringsanbefalinger i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 24, 25).

1.4.3.3 Behandling med rituksimab² (kombinasjonsbehandling - FCR, BR eller ClbR)

- Indikasjon (relevant for KLL)
I kombinasjon med kjemoterapi indisert for pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL.
- Virkningsmekanisme
Kimært (humant/murint) monoklonalt, glykosylert IgG1 antistoff rettet mot antigenet CD20, et plasmamembranprotein spesifikt for B-lymfocytforstadier og B-cellederiverte neoplasmer. Ved binding til CD20 rekrutteres derved immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle-lysering.
- Dosering
I kombinasjon med cytostatika: Ved første syklus kan rituksimab gis dagen før cytostatika eller fordelt på to dager. Ved senere kurer gis rituksimab på dag 1. Gis i dose 375 mg/m² i.v. ved første kur og 500 mg/m² i.v. ved senere kurer. Gjentas hver 28. dag i inntil 6 sykluser.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
Viktig er muligheten for hepatitt B reaktivering og progressiv multifokal encefalopati. Pasienten skal overvåkes regelmessig mht. nye eller forverrede nevrologiske symptomer. I tilslutning til infusjonen, mest uttalt de første gangene, kan det komme reaksjon med feber, tretthet, hodepine, myalgi og artralgi, kvalme, diaré og urtikaria/utslett; i sjeldne tilfeller utvikles et mer dramatisk anafylaktisk bilde med angioødem, bronkospasme og blodtrykksfall og pasienter med redusert lungekapasitet eller med tumorinfiltrasjon i lungene skal behandles med forsiktighet.. DIC-syndrom er også beskrevet. Disse bivirkningene er mest vanlig ved behandling av maligne lidelser sekundært til tumorlyse. Det er rapportert om sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner ved bruk av rituksimab hos pasienter med autoimmun sykdom.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen, norsk legemiddelhåndbok og doseringsanbefalinger i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 26, 27).

1.4.3.4 Behandling med bendamustin (i BR-kombinasjon)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet-stadium B eller C) hos pasienter, hvor kombinasjonsbehandling med fludarabin ikke er egnet.
- Virkningsmekanisme
Cytostatikum med antineoplastisk og cytocid effekt hovedsakelig via kryssbinding av enkle og

² I gjeldende LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler er rituksimab og obinutuzumab rangert i samme anbudsgruppe og vurdert som faglig likeverdige. I inneværende avtaleperiode er rituksimab vinner av anbudet. Dette innebærer at det i klinisk praksis normalt skal være rituksimab som benyttes.

doble DNA-tråder ved alkylering som medfører at DNA-matriksfunksjoner og DNA-syntese og -reparasjon hemmes.

- Dosering (kombinasjon med rituksimab)
90 mg/m² iv dag 1 og 2 i syklus á 28 dager i inntil 6 sykluser.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
De vanligste bivirkningene er beinmargsdepresjon med spesielt leukopeni og trombocytopeni, kvalme og oppkast, infeksjoner og tretthet. Andre bivirkninger er hudreaksjoner, alopesi og hypotensjon. Tumorlysesyndrom er rapportert. Stor forsiktighet må vises ved infeksjoner, ikterus, redusert nyrefunksjon, urinveisobstruksjon, sterkt nedsatt leverfunksjon og hjertesykdom. Det er observert alvorlige og dødelige infeksjoner og andre bivirkninger etter bruk av bendamustin, både i kliniske studier og etter at legemidlet har vært i vanlig bruk.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen, norsk legemiddelhåndbok og doseringsanbefalinger i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 28, 29).

1.4.3.5 Behandling med klorambucil (i kombinasjon med anti-CD20-antistoff)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Kronisk lymfatisk leukemi.
- Virkningsmekanisme
Alkylerende cytostatikum, virker som et bifunksjonelt alkylerende stoff. I tillegg til interferens med DNA-replikering induserer klorambucil cellulær apoptose via akkumuleringen av cytosol p53 og påfølgende aktivering av en apoptosefremmer.
- Dosering
Intermitterende: 15 mg/m² p.o. i 4 dager hver 28. dag til maksimalrespons er mest brukt.
Kontinuerlig: 3 mg/m² p.o daglig justert slik at det oppnås moderat nøytropeni/trombocytopeni, brukes noen steder. 6 måneders behandling er vanlig.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
Klorambucil gir relativt få akutte bivirkninger ved de dosene som vanligvis anvendes, men kvalme og andre gastrointestinale reaksjoner forekommer. Stoffet er myelotoksisk, og relativt langvarig leukopeni og trombocytopeni er vanlig. Effekten er som regel mild og reversibel, men risikoen er større ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon og ved forutgående strålebehandling. Sjeldnere bivirkninger er lungefibrose, leverskade, hudreaksjoner. Risiko for sekundær malignitetsutvikling foreligger. Bør ikke brukes samtidig med eller de første 4 uker etter strålebehandling.
Dosereduksjon ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen, Norsk legemiddelhåndbok og doseringsanbefalinger i Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 30, 31).

1.4.3.6 Behandling med obinutuzumab³

Se avsnitt 1.4.1.2. Obinutuzumab doseres som beskrevet for kombinasjon med venetoklaks.

1.4.3.7 Behandling med ibrutinib

- Indikasjon (relevant for KLL)
 - Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL.
 - Som monoterapi eller i kombinasjon med BR til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.
- Virkningsmekanisme
Potent, småmolekylær signalveishemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib binder til BTKs aktive sete, noe som gir vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. Brutons tyrosinkinase er et viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B-cellekreft, inkludert KLL. BTK aktiverer signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Ibrutinib hemmer effektivt proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler in vivo, samt cellemigrasjon og substratadhesjon in vitro.
- Dosering
Anbefalt dose, enten som monoterapi eller i kombinasjon, er 420 mg 1 gang daglig. Ved kombinasjon med anti-CD20-behandling, anbefales det å gi ibrutinib før rituksimab eller obinutuzumab når de gis på samme dag.
- Bivirkninger og forsiktighetsregler
De vanligste grad 3/4-bivirkningene (≥5%) er anemi, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni. Blødningsepisoder er rapportert, både med og uten trombocytopeni. Leukostase, infeksjoner, atrieflimmer/flutter forekommer. Det er også rapportert tilfeller av HBV-reakivering hos pasienter som får ibrutinib.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen, norsk legemiddelhåndbok og doseringsanbefalinger i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1, 32, 33).

³ I gjeldende LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler er rituksimab og obinutuzumab rangert i samme anbudsgruppe og vurdert som faglig likeverdige. I inneværende avtaleperiode er rituksimab vinner av anbudet. Dette innebærer at det i klinisk praksis normalt skal være rituksimab som benyttes.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

I dokumentasjonen sendt inn av AbbVie er effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab for behandling av tidligere ubehandlet KLL belyst av en fase 1b, GP28331, og en fase 3-studie, CLL14 (Tabell 2). Kombinasjonsbehandlingen venetoklaks + obinutuzumab fikk markedsføringstillatelse til tidligere ubehandlet KLL basert på data fra disse studiene. I tillegg er det sendt inn informasjon om en pågående fase-3-studie, CLL13 (Tabell 3). Det foreligger direkte sammenlignende studier mellom venetoklaks + obinutuzumab og klorambucil + obinutuzumab, mens relativ effekt mot øvrige aktuelle komparatorer er basert på indirekte sammenligninger.

AbbVie har gjennomført et bredt systematisk litteratursøk i relevante databaser i juli 2019. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjon.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2. Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	GP28331 (NCT01685892) (34)	CLL14 (NCT02242942) (18)
Design	Åpen, enarmet, fase-1b multisenterstudie	Åpen, randomisert fase-III multisenterstudie
Populasjon	Tidligere ubehandlede pasienter med KLL (n=32) og pasienter med relapsende refraktær KLL (n=50)	Tidligere ubehandlede pasienter med behandlingstrengende KLL med moderate komorbiditeter (total CIRS skår > 6 eller CrCl < 70 ml/min) (n=445)
Intervensjon	Venetoklaks p.o. i ulike doser kombinert med fiksert dose obinutuzumab i.v. i 6 sykluser à 28 dager	Venetoklaks p.o. i 12 sykluser à 28 dager, obinutuzumab i.v. i 6 sykluser
Komparator	Ingen	Klorambucil i 12 sykluser à 28 dager, obinutuzumab i.v. i 6 sykluser
Primære utfallsmål	Toksisitet (prosent DLT, MTD)	INV-PFS
Sekundære utfallsmål	Bivirkninger, farmakokinetikk, CR, ORR, PFS	IRC-PFS, ORR, CR, OS, MRD-negativitet, HRQoL
Analyser		Interimanalyse – 110 PFS-hendelser Endelig PFS-analyse – 170 PFS-hendelser Endelig OS-analyse – studieslutt, 5 år etter siste pasient ble innrullert

CIRS - Cumulative Illness Rating Scale, CR – complete response, CrCl – kreatininclearance, DLT – Dose limiting Toxicities, HRQoL – helse relatert livskvalitet, INV – utprøvert, IRC – vurdert av uavhengig ekspertkomité, KLL – kronisk lymfatisk leukemi, MRD – minimal restsykdom, MTD – maximum tolerated dose, ORR – overall response rate, OS – overall response rate, PFS – progresjonsfri overlevelse.

GP28331-studien er en enarmet, åpen, fase 1b-studie designet for å vurdere sikkerhet, farmakokinetikk og preliminær effekt av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab. I studien ble ulike doser av venetoklaks kombinert med en fast dose obinutuzumab. Studien ble benyttet til å designe den pivotale CLL14-studien og er ikke videre omtalt i denne metodevurderingen.

CLL14 (18) er en åpen, randomisert fase-III multisenterstudie som sammenlignet effekt og sikkerhet av venetoklaks + obinutuzumab med klorambucil + obinutuzumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med KLL med moderate komorbiditeter (Tabell 2). Alle pasienter fikk obinutuzumab i.v. 100 mg ved syklus 1, dag 1, etterfulgt av 900 mg som kunne være administrert på dag 1 eller dag 2, deretter 1000 mg doser på dag 8 og 15 av syklus 1, og på dag 1 i hver påfølgende syklus i totalt 6 sykluser. På dag 22 av syklus 1 startet pasientene i venetoklaks + obinutuzumab-armen på en 5-ukers dosetitreringsplan med venetoklaks (se avsnitt 1.4.1.1), som fortsatte gjennom syklus 2, dag 28. Ved fullført dosetitrering fortsatte pasienter med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3, dag 1, inntil den siste dagen av syklus 12. Hver syklus varte i 28 dager. Pasienter randomisert til klorambucil + obinutuzumab-armen fikk 0,5 mg/kg peroral klorambucil på dag 1 og dag 15 av syklus 1-12. Primært utfallsmål i studien var PFS vurdert av utprøver («Investigator assessed», INV-PFS). PFS vurdert av en uavhengig ekspertkomité («Independent Review Committee», IRC-PFS), totaloverlevelse, responsrater og helse relatert livskvalitet var inkludert som sekundære utfallsmål.

2.1.1.1 Pågående studier

Tabell 3. Oversikt over relevante, pågående studier

Studie	CLL13/GAIA (NCT02950051)
Design	Fase 3, internasjonal, multisenter, randomisert, åpen
Populasjon	Voksne (≥18 år) i god fysisk form (CIRS ≤6 and CrCl ≥70 mL/min) med tidligere ubehandlet KLL uten del(17p) eller TP53 mutasjon (N=926)
Intervensjoner	Rituksimab + venetoklaks (VenR) Obinutuzumab + venetoklaks (VenO) Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax (VenOIbr)
Komparatorer	CIT (FCR/BR)
Studieperiode	Oppstart 2016, datakutt ikke utført. Estimert primær ferdigstilling januar 2023.
Primære utfallsmål	MRD negative etter 15 mnd. for CIT vs. VenO, PFS for CIT vs. VenOIbr
Sekundære utfallsmål	MRD negative for andre behandlingsarmer, PFS for andre behandlingsarmer ORR, CR/Cri, OS, sikkerhet, HRQoL

Forkortelser: BR – bendamustine + rituksimab, CIRS - cumulative illness rating scale, CIT – chemo immunotherapy, CR – complete response, CrCl – creatinine clearance, FCR – fludarabine + cyclofosfamide + rituksimab, HRQoL – health related quality of life, MRD – minimal residual disease, ORR – overall response rate, OS – overall survival, PFS – progression free survival

AbbVie oppgir at CLL13 er designet som en støttestudie for CLL14 med mål om å vurdere om standard kjemoimmunterapi (FCR, BR), til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med KLL i god fysisk form

som ikke har TP53-dysfunksjon, kan bli erstattet av kombinasjoner av målrettet behandling (venetoklaks/ibrutinib) og anti-CD20 antistoffer (rituksimab, obinutuzumab).

2.1.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen i den pågående CLL13-studien består av yngre/friskere pasienter som er egnet for fludarabinbasert behandling, og denne studien vil kunne gi grunnlag for direkte sammenligninger av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR som er de mest brukte kjemoimmunterapiregimene i norsk klinisk praksis. Resultatene fra denne studien kan også ventes å være egnet til å vurdere kostnadseffektivitet av venetoklaks mot disse komparatorene basert på IGHV-mutasjonsstatus. Imidlertid ventes resultatene fra CLL13 først i 2023 og det er følgelig kun CLL14 som er aktuell for denne metodevurderingen.

Legemiddelverket mener at studiedesignet til CLL14 er passende for en direkte sammenligning av behandlingseffekt mellom venetoklaks + obinutuzumab og klorambucil + obinutuzumab i studiepopulasjonen. Per i dag finnes det ikke resultater fra direkte sammenlignende studier mellom venetoklaks + obinutuzumab og FCR, BR, klorambucil + rituksimab eller ibrutinib. Selv om klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff, som er komparator i CLL14, i begrenset utstrekning også blir benyttet i behandlingen av KLL-pasienter i norsk klinisk praksis i dag, tilsier innspillene fra det kliniske miljøet (se avsnitt 1.4.2) at en sammenligning mellom venetoklaks og klorambucil i kombinasjoner med anti-CD20-antistoff er av begrenset klinisk relevans. Dette skyldes primært at klorambucil ikke er ansett som særlig effektivt og derfor hovedsakelig benyttes i de tilfellene hvor pasientens øvrige sykdomsstatus (komorbiditeter, alder) gjør at andre behandlingsalternativer ikke kan benyttes. Klinikerne mener følgelig at klorambucil er et lite relevant behandlingsalternativ for pasientene som er aktuelle for behandling med venetoklaks, og poengterer i tillegg at det er usikkerhet knyttet til mereffekten av å legge til et anti-CD20-antistoff sammenlignet med monoterapi.

Pasientpopulasjonen i klinisk praksis er svært heterogen og faktorene som styrer behandlingsvalg er i ulik grad prognostiske og/eller effektmodifiserende. Det er derfor ikke mulig å bruke resultatene fra CLL14 direkte som grunnlag for å modellere effekten av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med de mer aktuelle behandlingsalternativene FCR og BR. Basert på dette mener Legemiddelverket at selv om CLL14-studien, i tråd med EMAs vurdering, gir plausible estimater for relativ effekt av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med klorambucil + obinutuzumab, er resultatene av begrenset relevans for norsk klinisk praksis. Se kapittel 0 for en mer inngående drøfting. AbbVie har, i tråd med Legemiddelverkets vurdering, også identifisert FCR, BR og ibrutinib som mer aktuelle komparatorer enn klorambucil + anti-CD20-antistoff i norsk klinisk praksis og har derfor levert indirekte sammenligninger som dokumentasjon for å estimere relativ effekt.

2.1.2 Indirekte sammenligninger

AbbVie har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere dokumentasjon for relativ effekt og sikkerhet av aktuelle behandlingsregimer ved tidligere ubehandlet KLL. Litteratursøket ble opprinnelig utført i 2018 og oppdatert i 2019. Litteratursøket identifiserte 94 observasjonsstudier og 36 randomiserte kontrollerte studier (RCT). Søket inkluderte både nyere og eldre behandlingsstrategier for pasienter med tidligere ubehandlet KLL, og omfattet også behandlingsalternativer som ikke er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis (se Appendiks 1 for ytterligere informasjon).

AbbVie har utført flere indirekte sammenligninger basert på et utvalg av studier fra litteratursøket. Utvalget av studier var ikke videre begrunnet i innsendt dokumentasjon. På forespørsel fra Legemiddelverket oppga AbbVie at studiene ble valgt ut på bakgrunn av at de var vurderte som relevante for et europeisk marked, og at studier som kun hadde én relevant behandlingsarm var ekskludert. I sitt hovedscenario har AbbVie lagt til grunn en indirekte sammenligning (nettverksmetaanalyse, NMA) mellom 7 randomiserte, kliniske studier med formål om å undersøke/estimere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL som ikke er egnet for fludarabinbehandling. I denne analysen er BR, klorambucil + rituksimab, klorambucil + obinutuzumab, klorambucil monoterapi, klorambucil + ofatumumab, ibrutinib + obinutuzumab, ibrutinib + rituksimab og ibrutinib monoterapi komparatorer, men av disse er kun BR, klorambucil + rituksimab og ibrutinib relevante for norsk klinisk praksis. Som en scenarioanalyse har AbbVie inkludert en indirekte sammenligning av totalt 9 studier for en uddifferensiert totalpopulasjon hvor også FCR er inkludert som komparator. Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er primære utfallsmål i analysene.

For subpopulasjonen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon har AbbVie utforsket en populasjonsjustert tilnærming med sammenligning mot ibrutinib ved bruk av en ikke-forankret «matching-adjusted indirect treatment comparison», MAIC. Imidlertid er populasjonsstørrelsen svært liten, og det var ikke mulig å justere for sentrale prognostiske faktorer som komorbiditetstatus siden informasjon om CIRS-skår ikke var tilgjengelig for ibrutinib. På bakgrunn av disse forholdene har AbbVie selv vurdert at MAIC ikke er egnet metodikk, og har som et alternativ levert en ujustert naiv sammenligning. I en ujustert naiv sammenligning behandles pasientene i de ulike studiene som om de var del av samme kliniske studie, og AbbVie poengterer selv at dette er en urimelig antagelse som skaper stor usikkerhet rundt resultatene fra analysen. Legemiddelverket støtter AbbVies vurdering, og i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer godtas normalt ikke ujusterte naive sammenligninger som dokumentasjon av relativ effekt. Den ujusterte naive sammenligningen mot ibrutinib for subpopulasjonen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon er følgelig ikke vurdert av Legemiddelverket.

Studiene som er inkludert i NMAene har i all hovedsak et åpent, randomisert design. Utprøvervurdert PFS («Investigator assessed», INV-PFS) var foretrukket utfallsmål fra AbbVie siden dette var tilgjengelig for siste datakutt i CLL14-studien, men både utprøvervurdert PFS og PFS vurdert av en uavhengig evalueringskomité («Independent Review Committee», IRC-PFS) ble inkludert.

Pasientkarakteristika for studiene som informerer relevante komparatorer (FCR, BR, klorambucil+anti-CD20-antistoff, ibrutinib) i nettverksmetaanalysene er presentert i Tabell 4. I tillegg til studiene presentert i tabellen inngikk CLL10, MABLE og COMPLEMENT-1-studiene i nettverkene. For utfyllende beskrivelse og vurdering av litteratursøk og indirekte sammenligninger, se Appendiks 1.

Tabell 4. Oversikt over studier og behandlingsarmer relevante for norsk klinisk praksis inkludert i ITC

	CLL14 (18)		CLL11 (35)		iLLUMINATE (36)		RESONATE-2 (17, 37)		ALLIANCE (38)		ECOG E1912 (39)	
Behandling	Ven/O (n=216)	Clb/O (n=216)	Clb/O (n=333)	Clb/R (n=330)	lbr/O (n=113)	Clb/O (n=116)	lbr (n=136)	Clb (n=133)	lbr (n=182)	BR (n=183)	lbr/R (n=354)	FCR (n=175)
Behandlingslengde (mnd)	12/6	12/6	6/6	6/6	→/6	6/6	→	12	→	6/6	→/6	6/6/6
24 mnd PFS-estimat (%)	88	64	60	30	80	35	89	34	87	74	95	85
Median PFS (mnd)	Ikke nådd	35	29	16	Ikke nådd	19	Ikke nådd	15	Ikke nådd	43	Ikke nådd	Ikke nådd
Oppfølgings-tid (mnd)	40		59*/36		31		60/29		38		34	
Nøkkelseleksjonskriterier	Alder ≥18, CIRS>6 og/eller Crcl<70		Alder ≥18, CIRS>6 og/eller Crcl<70		Alder ≥65 el. <65 m/ enten CIRS>6, Crcl<70, del17p, TP53-mut		Alder ≥65, komorb. som hindrer FCR-behandling, Crcl ≥30, ikke del17p		Alder ≥65, Crcl ≥40		Alder 18-70, egnet for FCR, Crcl ≥40, ikke del17p	
Median alder	72	71	74	73	70	72	73	72	71	70	58	57
CIRS-skår												
Median	9	8	8	8	4	4	-	-	-	-	-	-
% >6	86	82	78	75	33	31	31	33	-	-	-	-
ECOG-skår												
0 (%)	41	48	-	-	50	46	44	41	48	54	64	62
1 (%)	46	40	-	-	46	48	48	50	49	41	34	36
2 (%)	12	12	-	-	4	6	8	9	3	5	3	2
3 (%)	1	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
Crcl												
Median (ml/min)	65	68	63	63	72	70	-	-	69	67	95	95
%<60 ml/min	-	-	-	-	23	33	44	50	-	-	-	-
Umutert IGHV (%)	61	59	62	61	62	53	48	47	63	58	75	62
Del11q (%)	18	20	16	17	12	19	22	21	19	18	22	22
Del17p (%)	7	8	7	7	12	16	0	0	5	8	1	0
TP53-mut (%)	11	8	-	-	12	15	10	3	9	9	-	-

Forkortelser: B – bendamustin, C – syklofosamid, CIRS – cumulative illness rating scale, Clb – klorambucil, Crcl – kreatinin clearance, ECOG – eastern cooperative oncology group, F – fludarabin, lbr – ibrutinib, IGHV – immunoglobulin heavy chain gene, PFS – progresjonsfri overlevelse, O – obinutuzumab, R – rituksimab

* Oppfølgings-tid fra konferansepresentasjon

AbbVie oppgir å ha gjennomført en egnethetsvurdering for å vurdere variasjon i potensielle effektmodifiserende faktorer mellom studiene hvor median alder, CIRS-skår, ECOG-skår, 17p-delesjon/TP53-mutasjonsstatus, IGHV-mutasjonsstatus, kreatinin clearance, forskjeller i dosering og utfallsmål ble vurdert. Beskrivelsen av denne vurderingen er mangelfull i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har derfor etterspurt en detaljert redegjørelse, og AbbVie har levert en kortfattet drøfting av betydningen av disse faktorene, men har ikke levert analyser som belyser problemstillingene. Resultatene fra AbbVies hovedscenario er angitt under.

Tabell 5. NMA-resultater for PFS i AbbVies hovedanalyse.

Treatment	\widehat{HR}	CrI 2.5%	CrI 97.5%
VenO (reference)			
Clb	16.832*	10.700	25.170
OClb	3.444*	2.372	4.824
RClb	8.971*	5.861	13.110
Ibr	2.508*	1.332	4.305
IbrO	0.924	0.485	1.607
IbrR	2.793*	1.208	5.503
BR	6.916*	3.172	13.110
OfaClb	8.179*	5.018	12.590

Abbreviations: VenO: Venetoclax plus Obinutuzumab; OClb: Chlorambucil plus Obinutuzumab; Clb: Chlorambucil monotherapy; BR: Bendamustine plus Rituksimab; RClb: Chlorambucil plus Rituksimab; Ibr: Ibrutinib monotherapy; IbrO: Ibrutinib plus Obinutuzumab; OfaClb: Chlorambucil plus Ofatumumab; IbrR: Ibrutinib plus Rituksimab.

2.1.2.1 Legemiddelverkets vurdering

En kortfattet sammenstilling av Legemiddelverkets vurdering er presentert her. For en mer omfattende beskrivelse vises det til Appendiks 1.

Flertallet av studier identifisert i det systematiske litteratursøket er ikke inkludert i de indirekte sammenligningene. Legemiddelverket mener at selv om de randomiserte studiene som er inkludert i nettverket i hovedsak er relevante, er seleksjonen av studier ikke tilstrekkelig begrunnet. Utvalgsriterier for studier til indirekte sammenligninger skal være faglig begrunnet, og AbbVies argumentasjon om seleksjon utfra europeisk markedssituasjon er følgelig ikke tilstrekkelig; en seleksjon uten klare, forhåndsdefinerte kriterier er subjektiv og ikke mulig å etterprøve, noe som skaper stor risiko for utvalgsskjevhet. Legemiddelverket mener også at det ikke uten videre begrunnelse er belegg for å skulle ekskludere studier med kun en relevant behandlingsarm.

Studiene som AbbVie har inkludert har til dels store ulikheter, og resultatene fra studiene har også store forskjeller i sentrale utfallsmål for samme behandlingsarm (f.eks. er 24-måneders PFS-estimatet for klorambucil + obinutuzumab hhv. 64 og 60 % i CLL14 og CLL11, mot 35 % i iLLUMINATE-studien hvor AbbVie har bedømt studiepopulasjonen som friskere). Slike forskjeller kan ventes å ha betydning for effektestimaterne som går inn i de indirekte sammenligningene, og Legemiddelverket har følgelig spurt AbbVie om hvordan inklusjon av andre behandlingsregimer eller eksklusjon av allerede inkluderte studier ville påvirket resultatene. Videre er det relevant at flere av komparatorene som AbbVie har valgt å inkludere i de indirekte sammenligningene ikke er relevante for norsk klinisk praksis på nåværende tidspunkt (ibrutinib + anti-CD20-antistoff, klorambucil monoterapi og klorambucil + ofatumumab). Siden

AbbVie øvrig har valgt å ekskludere studier med kun en relevant behandlingsarm, samtidig som studier hvor ingen av behandlingsarmene er relevante er inkludert, skaper dette en inkonsistens som gjør det vanskelig å skulle validere seleksjonen av studiene. På forespørsel fra Legemiddelverket oppgir AbbVie at eksklusjon av studiene som ikke er relevante for norsk klinisk praksis i liten grad ville ha påvirket resultatet av analysene, men har valgt å ikke presentere analyser tilpasset norske forhold som kan vise dette.

I vurderingen av studiene er det et overordnet problem at dokumentasjonen fra AbbVie er gjennomgående uoversiktlig. AbbVie har benyttet flere ulike publikasjoner som kilder til hver av studiene, men det har vært svært vanskelig for Legemiddelverket å få oversikt over hvilke data fra de ulike studiene som er benyttet selv etter å ha etterspurt supplerende informasjon fra AbbVie. Dette vanskeliggjør en god vurdering av datakvaliteten.

Det er flere viktige ulikheter mellom studiene som sammenlignes (se Tabell 4, samt Appendiks 1 for detaljer):

- Det er stor grad av variasjon i komorbiditetsstatus (CIRS-skår) og funksjonsstatus (ECOG-skår). Høyere CIRS- og ECOG-skår i CLL14-studien tilsier at pasientene er sykere enn pasientene i majoriteten av komparatorstudiene. Siden sykere pasienter i utgangspunktet har en dårligere prognose, er disse forskjellene av betydning for sammenlignbarheten med øvrige studier. I flere sentrale studier er ikke ECOG- og/eller median CIRS-skår rapportert og dermed ikke mulig å vurdere.
- Viktige prognostiske/effektmodifiserende markører (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon, IGHV-mutasjon) varierer mellom studiene og medfører betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra en ujustert sammenligning mellom studiene.
 - I flere sentrale studier er 17p-delesjon eksklusjonskriterium
- Det er forskjeller i behandlingsslengde og kumulativ dose for klorambucil.
- Det er stor variasjon i oppfølgingstid mellom studiene (ca. 2-5 år).
- Både utprøvervurdert og komitevurdert PFS er benyttet som utfallsmål i analysene og ulike kriterier er lagt til grunn for å vurdere PFS i de ulike studiene.
 - Siden det er uklart hvorvidt PFS-estimatene fra de ulike studiene som er inkludert, er sammenlignbare medfører dette en risiko for bias.

En forutsetning for nettverksmetaanalyser er at studiene som inkluderes er sammenlignbare. Selv om AbbVie på forespørsel fra Legemiddelverket har levert en kortfattet drøfting av forskjeller mellom studiene, har de ikke undersøkt i hvilken grad potensielle effektmodifiserende faktorer kan ha påvirket resultatene av analysene. Median CIRS-skår er ikke rapportert i flere studier, og ved eksklusjon av disse studiene fra nettverket vil det ikke kunne gjøres indirekte sammenligninger mellom venetoklaks + obinutuzumab og to av de mest relevante komparatorerne i norsk klinisk praksis, FCR og BR (se Appendiks 1). Siden Legemiddelverket mener at eksklusjon av studier hvor informasjon om sentrale effektmodifiserende faktorer som CIRS-skår og 17p-delesjon/TP53-mutasjon mangler, vil gjøre det umulig å etablere et nettverk som inkluderer relevante komparatorene i norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket bedt om en redegjørelse, men ikke krevd at spesifikke analyser blir levert. Gitt at

informasjon om disse faktorene mangler, vil ikke en populasjonsjustert analysemetodikk (f.eks. MAIC) heller være plausibel. Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt slike analyser. Legemiddelverket vurderer at de betydelige forskjellene knyttet til demografiske og sykdomsspesifikke faktorer, behandlingsregimer og utfallsmål som er gjengitt over medfører betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra en ujustert sammenligning. Når klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med i tillegg mener at en tydelig mereffekt grunnet valg av anti-CD20-antistoff, slik resultatene av AbbVies analyser viser, er lite klinisk plausibelt, fører faktorene samlet til for stor usikkerhet til at Legemiddelverket kan godta AbbVies indirekte sammenligninger.

2.2 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at CLL14-studien gir et godt grunnlag for å vurdere relativ effekt av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med klorambucil + obinutuzumab for pasienter representative for populasjonen i studien. Dette vil, gitt inklusjons- og eksklusjonskriteriene i CLL14-studien, i hovedsak si eldre pasienter med moderate komorbiditeter. Siden obinutuzumab er vurdert som klinisk likeverdig med rituksimab, mener vi også at resultatene fra studien trolig vil kunne benyttes som grunnlag for å vurdere relativ effekt av kombinasjonsbehandling med rituksimab. Legemiddelverket støtter også EMAs vurdering av at effekten trolig kan ekstrapoleres til friskere pasienter. Hos friskere pasienter benyttes imidlertid ikke klorambucilbaserte behandlingsregimer siden disse generelt har svært begrenset effekt ved KLL, og det kliniske miljøet foretrekker derfor mer effektive behandlingsalternativer hvis pasienten kan tåle disse. Følgelig er FCR, BR og ibrutinib mer relevante komparatorer i norsk klinisk praksis. Grunnet stor variasjon innad i førstelinjepopulasjonen med KLL, både når det gjelder pasientkarakteristikker, ulike prognostiske og/eller effektmodifiserende faktorer, samt ulikheter i virkningsmekanismer mellom aktuelle komparatorer, kan ikke relative effektestimater fra en direkte sammenligning mellom venetoklaks og klorambucil, som i CLL14-studien, benyttes som grunnlag for å estimere relativ effekt mot øvrige komparatorer. Størrelsen på den estimerte relative effekten kan derfor ikke antas å være representativ for populasjonen av norske tidligere ubehandlede KLL-pasienter.

Valg av behandling til tidligere ubehandlede KLL-pasienter har generelt liten påvirkning på totaloverlevelse i pasientgruppen, dette underbygges også av resultatene fra CLL14-studien (se avsnitt 3.4.1). Imidlertid mottar behandlingstrengende pasienter som regel flere behandlinglinjer og følgelig er kunnskap om progresjonsfri overlevelse sentralt for å kunne vurdere den relative effekten av legemidlene. Siden pasientene mottar sekvensiell behandling vil tid til sykdomsprogresjon også være viktig for kostnadsestimatene; lengre progresjonsfri overlevelse vil gi lavere kostnader til påfølgende behandling. Følgelig mener Legemiddelverket at troverdige estimater for progresjonsfri overlevelse av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR for pasienter med normal TP53-funksjon, og mot ibrutinib for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, er en forutsetning for å kunne gjøre en kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten til venetoklaks + anti-CD20-antistoff i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer og klinisk praksis for norske pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

I henhold til dette har AbbVie levert indirekte sammenligninger hvor venetoklaks + obinutuzumab sammenlignes med de aktuelle komparatorene. Legemiddelverket mener imidlertid at det er for stor

usikkerhet knyttet til de indirekte sammenligningene til at disse kan benyttes til å beregne størrelsen på relativ effekt av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med signalveishemmeren ibrutinib eller de mest brukte kjemoimmunterapieregimene FCR og BR (se avsnitt 2.1.2.1 og Appendiks 1 for detaljer).

Klinikerne Legemiddelverket har snakket med poengterer at dagens behandlingstilbud til tidligere ubehandlede KLL-pasienter er særlig utilstrekkelig for undergrupper som grunnet sin cytogenetiske status ventes å ha dårlig effekt av kjemoimmunterapi. Klinikerne trekker derfor fram at det er et stort behov for å bedre behandlingstilbudet til undergruppene med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IGHV-gen, og mener at disse gruppene har et behov for nye behandlingsformer som BCL2-hemmere (venetoklaks) og signalveishemmere (f.eks. ibrutinib). Resultatene fra CLL14 (se avsnitt 3.4.1) tilsier at venetoklaks + obinutuzumab har god effekt og gir en betydelig økt progresjonsfri overlevelse sammenlignet med klorambucil + obinutuzumab i studiepopulasjonen. Legemiddelverket har, til tross for begrensningene knyttet til generaliserbarhet og relevans av disse studieresultatene for norsk pasientpopulasjon som er drøftet i avsnittene over, i kapittel 3 gjort en vurdering av relevansen av CLL14-studien for norsk klinisk praksis med særlig fokus på undergruppene som klinikerne trekker fram.

Siden det mangler pålitelige data om relativ effekt for venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med de mest aktuelle komparatorene i norsk klinisk praksis, har imidlertid ikke Legemiddelverket gått videre med den helseøkonomiske analysen innlevert av AbbVie. Legemiddelverket har likevel gjort kostnadsberegninger for bruk av venetoklaks + obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Siden subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis og den pågående CLL13-studien trolig vil kunne gi grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + anti-CD20-antistoff mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus, har ikke Legemiddelverket gjort egne kostnadsberegninger for denne subpopulasjonen. Gruppene med 11q-delesjon og/eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon er derimot betydelig mindre og sistnevnte gruppe er i tillegg ekskludert fra CLL13-studien. Det kan derfor ikke ventes at CLL13-studien vil kunne bidra med tilsvarende data for disse populasjonene. Følgelig har Legemiddelverket gjort forenklete beregninger for å belyse kostnadene ved en eventuell innføring av venetoklaks + obinutuzumab til behandling av pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon. Disse beregningene legges frem i kapittel 4 og i Appendiks 2: Budsjettberegninger.

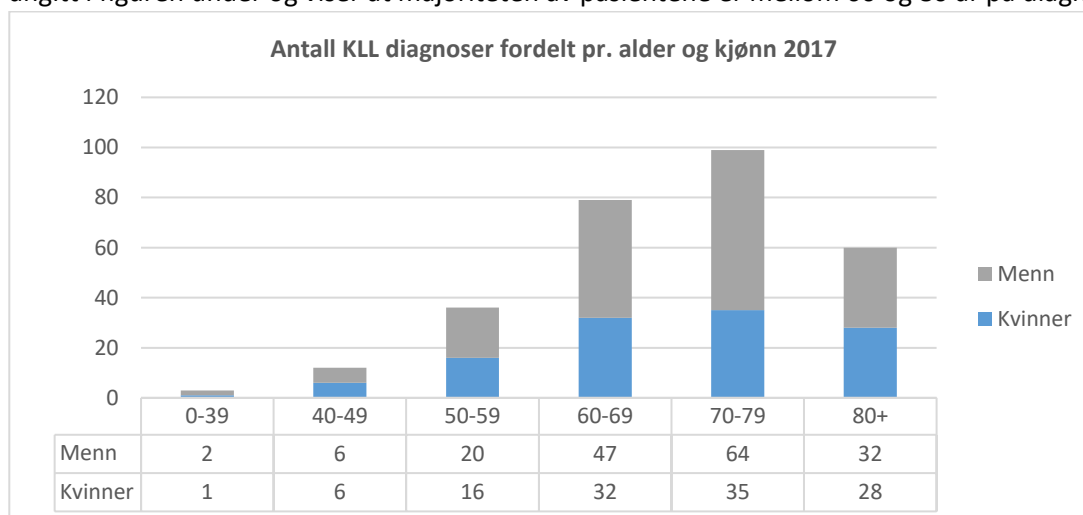
3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Valg av behandlingsregime for KLL er, som beskrevet i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1), avhengig av pasientenes egnethet for kjemoimmunterapi, prognose og forventet behandlingseffekt. Behandlingen en pasient tilbys henger derfor i stor grad sammen med hvilke karakteristikk vi ser hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL. De ulike behandlingalternativene ved tidligere ubehandlet KLL er beskrevet i avsnitt 1.4.

AbbVie har hentet nyere demografiske data for norske KLL-pasienter (2017) fra Kreftregisteret. Disse er angitt i figuren under og viser at majoriteten av pasientene er mellom 60 og 80 år på diagnosetidspunktet.



Figur 4. Antall KLL diagnose fordelt pr. alder og kjønn for Norge i 2017 (data fra AbbVie, kjøpt ut fra Kreftregisteret)

Legemiddelverket har ikke funnet norske tall for sammenhengen mellom aldersfordeling og behandlingsregime, men i årsrapporten fra det svenske KLL-registeret i 2017 er median alder for behandling med hhv. FCR, BR og klorambucil til tidligere ubehandlede pasienter 64 år, 70 år og 80 år (8).

Ved diagnose har rundt 70 % av alle KLL pasienter cytogenetiske avvik mens 30 % har normal karyotype. Selv om det, etter hva Legemiddelverket kjenner til, ikke foreligger konkrete tall for sammenhengen mellom funksjons-/komorbiditetsstatus og behandlingsregime i norsk klinisk praksis, mener klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med at behandlingsanbefalingene når det gjelder utredning og valg av behandling i all hovedsak blir fulgt. Følgelig kan det, gitt anbefalingene i gjeldende behandlingsretningslinjer (per desember 2020), ventes at det primært er de aller sykeste pasientene med

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

normal TP53-funksjon som tilbys behandling med klorambucil og anti-CD20-antistoff i første behandlingslinje.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under gir en oversikt over pasientkarakteristikker i de to behandlingsarmene i CLL14-studien. Median alder i studien var 72 år. Åtte prosent av pasientene hadde 17p-delesjon og 10 prosent TP53-mutasjon. Umutert IGHV-gen og 11q-delesjon var til stede i henholdsvis 60 % og 19 % av pasientene.

Tabell 6. Oversikt over studiepopulasjonen (tabell fra AbbVie)

Characteristic	Venetoklaks + obinutuzumab (n= 216)	Klorambucil + obinutuzumab (n= 216)
Age ≥75 yr — no. (%)	72 (33.3)	78 (36.1)
Male sex — no. (%)	146 (67.6)	143 (66.2)
Binet stage — no. (%) [†]		
A	46 (21.3)	44 (20.4)
B	77 (35.6)	80 (37.0)
C	93 (43.1)	92 (42.6)
Tumor lysis syndrome risk category — no. (%)		
Low	29 (13.4)	26 (12.0)
Intermediate	139 (64.4)	147 (68.1)
High	48 (22.2)	43 (19.9)
Total CIRS score >6 — no. (%) [‡]	186 (86.1)	177 (81.9)
Calculated creatinine clearance <70 ml/min — no./total no. (%)	128/215 (59.5)	118/213 (55.4)
Cytogenetic subgroup — no./total no. (%) [§]		
Deletion in 17p	17/200 (8.5)	14/193 (7.3)
Deletion in 11q	36/200 (18.0)	38/193 (19.7)
Trisomy 12	36/200 (18.0)	40/193 (20.7)
No abnormalities	50/200 (25.0)	42/193 (21.8)
Deletion in 13q alone	61/200 (30.5)	59/193 (30.6)
IGHV mutational status — no./total no. (%)		
Mutated	76/200 (38.0)	83/208 (39.9)
Unmutated	121/200 (60.5)	123/208 (59.1)
Could not be evaluated	3/200 (1.5)	2/208 (1.0)
TP53 mutational status — no./total no. (%)		
Mutated	19/171 (11.1)	13/157 (8.3)
Unmutated	152/171 (88.9)	144/157 (91.7)

Legemiddelverkets vurdering

Kjønnsfordelingen i CLL14-studien, med en overvekt av menn, er i samsvar med forventningene i norsk klinisk praksis. Medianalderen for studiepopulasjonen er tilsvarende det vi kan vente ved diagnostetidspunktet hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL, men siden de færreste på dette tidspunktet er behandlingstrengende, vil medianalder ved førstegangsbehandling være høyere enn medianalder ved diagnose. Med bakgrunn i tallene fra det svenske kvalitetsregisteret og innspill fra klinikere, venter Legemiddelverket at pasientene som i dag behandles med klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoff i norsk klinisk praksis vil være eldre enn i CLL14-studien. Dette skyldes at inklusjonskriteriene for CLL14-studien er bredere enn kriteriene for behandling med klorambucil + anti-CD20-antistoff i handlingsprogrammet. En andel av studiepopulasjonen vil derfor kunne være aktuelle for behandling med annen kjemoimmunterapi (BR, FCR) i norsk klinisk praksis. Når man ser demografiske data for studiepopulasjonen opp mot kriteriene i handlingsprogrammet, er det likevel sannsynlig at majoriteten av pasientene i liten grad ville vært egnet for behandling med BR og FCR, og pasientene som i dag behandles med de mest brukte kjemoimmunterapiregimene ventes å være yngre og friskere enn studiepopulasjonen. I CLL14-studien var fordelingen av cytogenetiske avvik og mutasjoner i all hovedsak i samsvar med det som kan ventes i en bred førstelinjepopulasjon av pasienter med tidligere ubehandlet KLL (se avsnitt 1.2.1). Imidlertid er det per i dag kun pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som har tilgang til behandling med ibrutinib og Legemiddelverket antar følgelig at andelen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon i øvrig førstelinjepopulasjon vil være lavere enn i CLL14-studien. Som en konsekvens av at cytogenetisk fenotype er en viktig effektmodifiserende faktor, forventer klinikere at fenotype vil få en større plass i behandlingsvalg i klinisk praksis fremover (se avsnitt 1.4.2) og at egnethet for kjemoimmunterapi derfor vil spille en mindre viktig rolle enn i dag.

Legemiddelverket mener at forskjellene mellom studiepopulasjonen og populasjonen av tidligere ubehandlede KLL-pasienter i norsk klinisk praksis som er diskutert her, skaper usikkerhet rundt overførbarheten til punktestimatene for relativ effekt fra CLL14-studien til aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. I denne metodevurderingen er det bestilt en vurdering for en bred førstelinjepopulasjon. Dette innebærer en svært heterogen pasientgruppe med alt fra pasienter med god funksjon, lite komorbiditeter, god ventet behandlingseffekt av kjemoimmunterapi og tilnærmet normal forventet livslengde, til eldre, svake pasienter med en cytogenetisk fenotype som tilsier at de kan vente dårligere respons av kjemoimmunterapi og med en prognose på kun noen få år. Siden alder og komorbiditetsstatus er faktorer av betydning ved valg av kjemoimmunterapi, er disse faktorene følgelig også relevante som seleksjonskriterier i studier hvor slik behandling inngår. Slike pasientkarakteristikk er også av prognostisk relevans. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med poengterer imidlertid at ved valg av venetoklaks som behandlingsregime er egnethet for kjemoimmunterapi et mindre relevant kriterium, og det vil heller være cytogenetiske faktorer som avgjør om en pasient bør vurderes for venetoklaks eller ikke. Venetoklaks er særlig aktuelt for pasienter med umutert IGHV-gen, 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon. Selv om Legemiddelverket mener at venetoklaks + obinutuzumab har effekt og er et bedre behandlingsalternativ enn klorambucil + obinutuzumab for tidligere ubehandlede behandlingstrengende KLL-pasienter, mener vi faktorene drøftet her gjør det problematisk å vurdere i hvilken retning den overordnede relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab i norsk klinisk praksis vil skille seg fra punktestimatene i CLL14-studien.

Ettersom kunnskapen om prognostiske og effektmodifiserende faktorer innen KLL har blitt stadig større og også påvirker kriteriene som benyttes ved valg av behandlingsregime, anerkjenner Legemiddelverket at det er utfordrende å designe gode studier med en representativ pasientpopulasjon for målpopulasjonen i klinisk praksis. Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon er kjent å ha dårligere prognose og respons på kjemoimmunterapi enn andre grupper. Imidlertid vil også andre faktorer påvirke både prognose og effekt av legemidlene som benyttes. I terapeutisk sammenheng er særlig umutert IGHV-gen og 11q-mutasjon trukket fram som viktige (20). Som nevnt i avsnitt 1.3 har disse gruppene, tilsvarende pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, kortere forventet overlevelse enn andre KLL-pasienter. I tråd med dette mener klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med at det er et særlig behov for å utvide behandlingstilbudet til pasienter med disse forandringene. Siden forekomsten av 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-mutasjon er relativt lav hos behandlingstrengende KLL-pasienter i førstelinje, men øker i senere behandlingslinjer, er pasienter med disse forandringene i mindretall i de kliniske studiene av tidligere ubehandlede pasienter. Det er følgelig større utfordringer knyttet til å beregne relativ effekt i disse undergruppene i førstelinje sammenlignet med senere linjer og også sammenlignet med den langt større gruppen med umutert IGHV-status. Studier har vist at det er en vesentlig grad av overlapp mellom disse faktorene (se f.eks. Tjønnfjord et al. (2012), Tausch et al. (2020) (4, 40)). Siden både 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IGHV-status er assosiert med en dårligere respons på kjemoimmunterapi, vil fordelingen av cytogenetiske fenotyper i studiepopulasjonen kunne virke effektmodifiserende i en sammenligning mellom signalveishemmere/BCL2-hemmere og kjemoterapeutika. Gitt disse forholdene mener Legemiddelverket at det største problemet for generalisering av den relative effekten av CLL14 er at komparator som er benyttet er irrelevant for majoriteten av norske førstelinjepasienter og at det ikke er mulig å benytte resultatene fra CLL14-studien til å estimere effekt for pasienter som i dag mottar andre behandlingsregimer.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I preparatomtalen er venetoklaks anbefalt til 12 sykluser på 28 dager når det gis som kombinasjonsbehandling med obinutuzumab. Dette tilsvarer ca. 11 måneders behandling. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt anbefaler en responseevaluering etter ca. 9 måneders behandling. Pasienter som når komplett remisjon og er MRD negative bør da avslutte behandlingen.

Anbefalt behandlingsslengde av anti-CD20-antistoff er 6 sykluser på 28 dager, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at behandlingstiden i klinisk praksis kan være noe kortere enn dette. Til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med KLL har venetoklaks indikasjon som kombinasjonsbehandling med obinutuzumab. I gjeldende LIS-anbud er imidlertid, som nevnt, obinutuzumab rangert i samme anbudsgruppe som rituksimab med rituksimab som vinner av anbudet. Dette innebærer at disse anti-CD20-antistoffene er vurdert som klinisk likeverdige, og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med viser til at det i tråd med anbefalingene fra anbudet i all hovedsak er rituksimab som benyttes i klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I CLL14-studien ble pasienter med KLL behandlet med venetoklaks + obinutuzumab i 12 28-dagerssykluser. Obinutuzumab ble administrert 8 ganger over syklus 1 til 6, og venetoklaks ble gitt til syklus 12, se avsnitt 2.1.1 for detaljer.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og behandlingstid i CLL14-studien er i henhold til preparatomtalen. Imidlertid tilsier tilbakemeldingene fra det kliniske miljøet at behandlingstid i klinisk praksis i større grad vil bestemmes ut fra en individuell vurdering av respons hos hver pasient, og ikke som en forhåndsbestemt behandlingstid som i CLL14-studien og preparatomtale. Basert på erfaringene fra LIS-anbudet og kliniske innspill mener Legemiddelverket at en kombinasjon mellom venetoklaks og rituksimab vil være mest aktuell for bruk i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR**Norsk klinisk praksis**

I norsk klinisk praksis har tidligere ubehandlede KLL-pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon tilgang til behandling med ibrutinib, mens øvrige pasienter behandles med FCR, BR eller klorambucil + anti-CD20-antistoff, se 1.4.2. I henhold til LIS-anbudet omtalt i avsnitt 1.4.2 vil det normalt være rituksimab som benyttes som anti-CD20-antistoff i kombinasjon med klorambucil.

Etter gjeldende retningslinjer vil komparatorvalg til pasienter uten TP53-dysfunksjon i dag baseres på pasientens egnethet for kjemoimmunterapi (1). Innspill fra det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med tilsier imidlertid at framtidige anbefalinger vil skille seg fra dagens retningslinjer (se avsnitt 1.4.2). Gitt at signalveishemmere som ibrutinib og/eller BCL2-hemmeren venetoklaks blir innført i en bredere førstelinje mener klinikerne, i tråd med internasjonale retningslinjer at disse behandlingene utgjør et bedre alternativ enn dagens kjemoimmunterapi til pasienter med umutert IGHV-gen, og dagens kjemoimmunterapiregimer (FCR, BR, klorambucil + anti-CD20-antistoff) vil følgelig kun bli anbefalt til pasienter med mutert IGHV-gen. Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon vil bli anbefalt signalveishemmer eller venetoklaks, uavhengig av IGHV-status.

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med understreker at dagens behandlingstilbud er særlig utilstrekkelig for undergruppene nevnt over siden disse pasientene, grunnet sin cytogenetiske status, ventes å ha dårlig effekt av kjemoimmunterapiregimene som utgjør dagens standardbehandling. Selv om Legemiddelverket i metodevurderinger tar utgangspunkt i dagens behandlingssituasjon og gjeldende behandlingsretningslinjer, mener vi følgelig det er relevant å belyse disse aspektene knyttet til framtidige anbefalinger i denne saken. I henhold til anbudet omtalt i kapittel 3.2 vil det normalt være rituksimab som benyttes som CD20-antistoff i kombinasjon med klorambucil.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon antar AbbVie at internasjonale retningslinjer og norsk klinisk praksis tilsier at venetoklaks + obinutuzumab vil være et alternativ til kjemoimmunterapi (FCR, BR og klorambucil+anti-CD20-antistoff).

For pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon mener AbbVie at norsk klinisk praksis tilsier at venetoklaks + obinutuzumab i all hovedsak vil komme inn som et behandlingsalternativ på lik linje med ibrutinib siden ibrutinib monoterapi er godkjent til bruk av Beslutningsforum. AbbVie mener derfor at det er ibrutinib som vil bli erstattet for denne subpopulasjonen. De mener også at ibrutinib ± anti-CD20 er egnet som komparator for pasientgruppen uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon, selv om ibrutinib i Norge kun er innført for subpopulasjonen med 17p-delesjon/TP53 mutasjon.

Komparator i CLL14-studien er klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoffet obinutuzumab. Obinutuzumab ble administrert 8 ganger over syklus 1 til 6 (28-dagers sykluser), og klorambucil ble gitt til syklus 12. Siden det ikke finnes resultater fra en randomisert klinisk studie hvor alle relevante behandlingsalternativer er inkludert, har AbbVie levert indirekte sammenligninger som dokumentasjon for relativ effekt (se avsnitt 2.1.2 og Appendiks 1).

Legemiddelverkets vurdering

Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab har indikasjon til behandling av en bred populasjon av pasienter med tidligere ubehandlet KLL hvor flere ulike behandlingsalternativer blir benyttet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener derfor, i tråd med AbbVies egne vurderinger og nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer, at samtlige av behandlingsalternativene nevnt over er relevante, men kun for ulike undergrupper av førstelinjepopulasjonen. Basert på klinikerinnspill og nyere litteratur vil både pasientens mutasjonsstatus og egnethet for kjemoimmunterapi ha betydning for hvilken komparator som er mest relevant for den enkelte pasient. Ibrutinib er kun tilgjengelig for gruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon i førstelinje; for øvrige pasienter styrer egnethet for kjemoimmunterapi i dag behandlingsvalg.

I CLL14-studien ble pasientene behandlet i 12 sykluser med klorambucil, i motsetning til handlingsprogrammets anbefalinger om 4-6 sykluser (1). Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at behandling over 6 sykluser forekommer i norsk klinisk praksis, og at 12 sykluser vil være uvanlig. Legemiddelverket mener at lenger behandlingstid med klorambucil i den kliniske studien sammenlignet med klinisk praksis kan være av en viss betydning for størrelsen på den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab. Denne kunne potensielt vært større hvis man hadde benyttet en kortere behandlingstid. Selv om dette medfører usikkerhet knyttet til estimatene av relativ effekt, påpeker det kliniske miljøet at effekten av klorambucil, og dermed også den kliniske relevansen av forskjellen i behandlingsslengde, er begrenset (se øvrig drøfting i Appendiks 1).

CLL14-studien er hovedsakelig relevant for den pasientgruppen som i dag får behandling med klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff (se avsnitt 3.1). Imidlertid påpeker det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt at de fleste pasientene som vil være aktuelle for behandling med venetoklaks ikke blir behandlet med klorambucil + anti-CD20-antistoff i dag, men med kraftigere kjemoimmunterapi (FCR/BR), samt ibrutinib hvis de har 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Siden det ikke er aktuelt å tilby klorambucil + anti-CD20-antistoff til pasienter som i dag får mer effektiv kjemoimmunterapi, er komparatorarmen i CLL14 ikke relevant for majoriteten av populasjonen i norsk klinisk praksis. Et annet relevant poeng her er at ulike kliniske studier har vist stor variasjon i effekt av klorambucil + obinutuzumab; mens 24-måneders PFS-estimat var 64 % i CLL14-studien, var det kun 35 % i

iLLUMINATE-studien. Selv om det er uklart hva disse forskjellene skyldes, var studiepopulasjonen i iLLUMINATE-studien friskere, og resultatene fra disse studiene viser at effekten av klorambucil + obinutuzumab varierer avhengig av bakenforliggende faktorer. Det er følgelig lite trolig at effekten observert i komparatorarmen i CLL14-studien gir et realistisk effektestimat for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis og CLL14-studien er ikke egnet for å sammenligne effekten mot andre aktuelle komparatorer. Legemiddelverket mener usikkerheten i de innsendte indirekte sammenligningene mot andre aktuelle komparatorer er for store til at man kan etablere plausible estimater for relativ effekt mot disse. Se avsnitt 2.1.2 og Appendiks 1 for begrunnelse og detaljer.

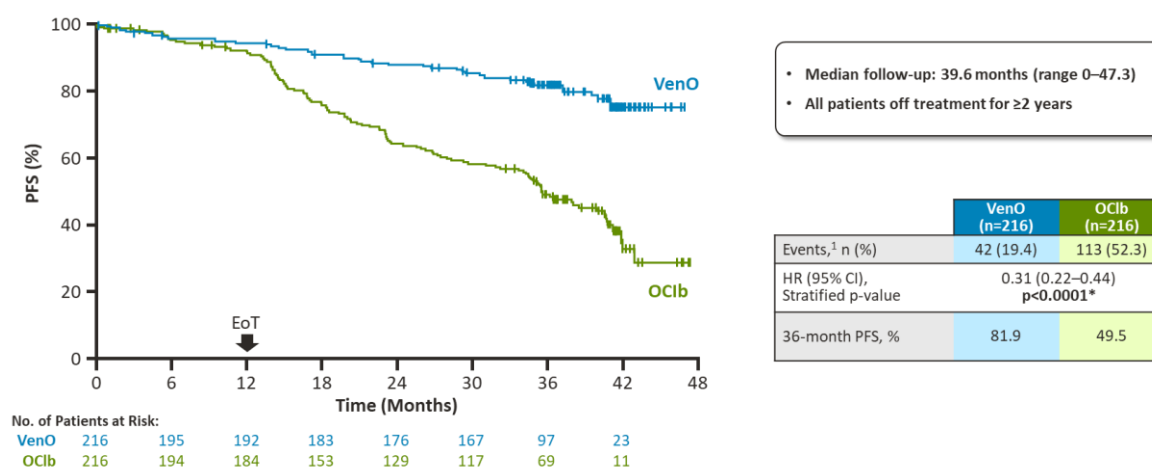
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver er primærutfallsmål i CLL14-studien. Relevante sekundære utfallsmål er PFS vurdert av en uavhengig evalueringskomité, responsrater, minimal restsykdom, helse relatert livskvalitet og totaloverlevelse.

Primæranalysen av dataene fra CLL14 ble foretatt i august 2018, etter en median oppfølgingstid på 28 måneder, men en oppdatert effektanalyse ble gjort i august 2019. Ved tidspunktet for de oppdaterte analysene var kun resultater for primærutfallsmålet tilgjengelig. Median oppfølgingstid var 40 måneder og median PFS ikke nådd i venetoklaks + obinutuzumab-armen. I klorambucil + obinutuzumab-armen var median PFS 35,6 måneder (Figur 5).



Figur 5. Kaplan-Meier kurver av PFS 3 år (36 mnd.) etter randomisering (utprøvervurdert, ITT-pop.)

For undergruppen med 17p-delesjon var median PFS nådd i begge armer (35,0 mot 15,1 måneder). For pasienter med umutert IGHV-status eller 11q-delesjon var median PFS nådd i klorambucil + obinutuzumab-armen (hvh. 26,3 og 18,0 måneder), men ikke i intervensjonsarmen. Trettiseks måneders

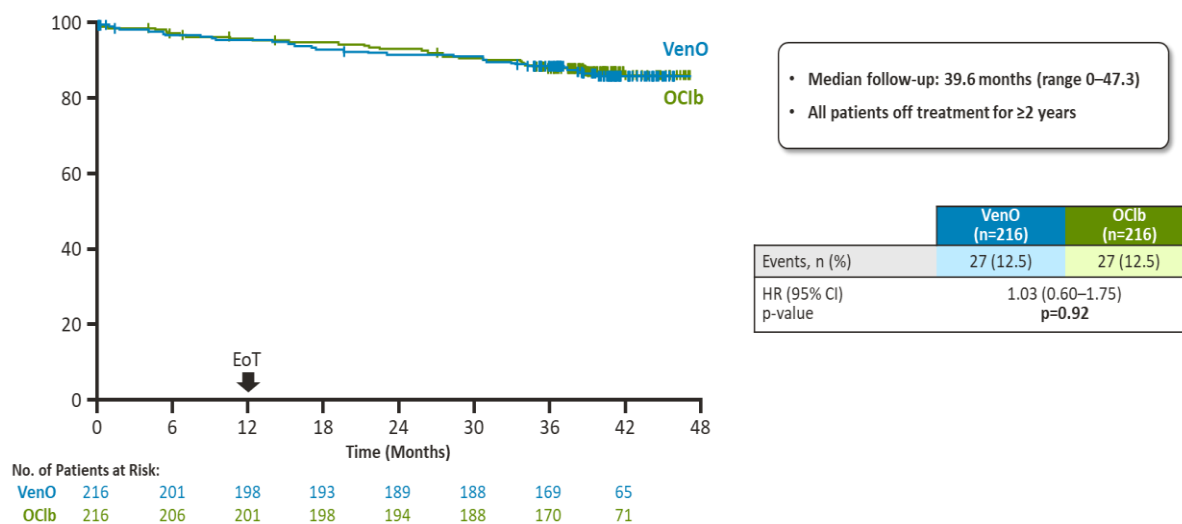
PFS-estimat på tvers av undergrupper var 81,9 % for venetoklaks + obinutuzumab og 49,5 % for klorambucil + obinutuzumab. Utfyllende resultater for utprøvert PFS i ulike undergrupper er angitt i Tabell 7.

Ved det primære datakuttet i 2018 ble både komitévurdert og utprøvert PFS analysert. Det var da stor grad av samsvar; estimert 2-års PFS var hhv. 64,1 % ved utprøvert PFS og 63,7 % ved komitévurdert PFS for klorambucil + obinutuzumab og tilsvarende 88,2 % og 88,6 % for venetoklaks + obinutuzumab. Ved siste datakutt var det ingen forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene (Figur 6).

Tabell 7. PFS-resultater (utprøvert) for ulike subpopulasjoner i CLL14-studien (siste datakutt 28. august 2019)

Stratification Factors & Gender Subgroups	Total n	GC1b (N=216)			VEN+G (N=216)			Hazard Ratio	95% Wald CI	VEN+G better	GC1b better
		n	Events	Median (Months)	n	Events	Median (Months)				
All Patients	432	216	113	35.6	216	42	NE	0.29	(0.21, 0.42)		
Binet Stage at Screening											
Stage A	90	45	26	35.5	45	4	NE	0.12	(0.04, 0.33)		
Stage B	154	78	40	36.2	76	15	NE	0.29	(0.16, 0.52)		
Stage C	188	93	47	37.9	95	23	NE	0.43	(0.26, 0.70)		
Age Group 75 (yr)											
< 75	282	138	76	35.5	144	25	NE	0.24	(0.15, 0.37)		
≥ 75	150	78	37	40.6	72	17	NE	0.44	(0.25, 0.79)		
Gender											
Male	289	143	71	36.4	146	30	NE	0.34	(0.22, 0.52)		
Female	143	73	42	35.2	70	12	NE	0.21	(0.11, 0.41)		
IGHV Mutational Status											
Mutated	159	83	28	42.9	76	9	NE	0.33	(0.16, 0.70)		
Unmutated	244	123	78	26.3	121	27	NE	0.23	(0.15, 0.35)		
Not Evaluable	5	2	0	NE	3	1	NE	>999.99	(0.00, NE)		
Cytogenetic Hierarchical Type											
Del (17p)	31	14	10	15.1	17	8	35.0	0.36	(0.14, 0.94)		
Del (11q)	74	38	24	18.0	36	7	NE	0.19	(0.08, 0.45)		
Trisomy 12	76	40	22	31.5	36	2	NE	0.07	(0.02, 0.31)		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	92	42	18	41.2	50	11	NE	0.46	(0.22, 0.99)		
Del (13q)	145	74	33	40.7	71	13	NE	0.35	(0.19, 0.67)		
TP53 Mutation Status											
Mutated	42	19	13	19.8	23	9	NE	0.43	(0.18, 1.02)		
Unmutated	379	191	94	38.0	188	31	NE	0.26	(0.17, 0.39)		
Unknown	11	6	6	20.8	5	2	13.9	0.63	(0.12, 3.17)		

Forkortelser: GC1b: chlorambucil with obinutuzumab; PFS, progression-free survival; VenG, venetoclax with obinutuzumab



Figur 6. Kaplan-Meier kurver av totaloverlevelse ved siste datakutt (23. august 2019)

Forkortelser: OC1b: chlorambucil with obinutuzumab; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; VenO: venetoclax with obinutuzumab
EoT: End of treatment

Resultater fra post hoc-analyser av ulike undergrupper med utgangspunkt i det primære datakuttet er rapportert i Tausch et al. (40). Ved avsluttet behandling var totalresponstraten (ORR) og andelen pasienter med komplett respons (CR) høyere med venetoklaks + obinutuzumab (henholdsvis 85 % og 50 %) sammenlignet med klorambucil + obinutuzumab (henholdsvis 71 % og 23 %) i totalpopulasjonen (40). 11q-delesjon var assosiert med en lavere klinisk respons i gruppen behandlet med klorambucil + obinutuzumab: ORR 58 % med 11q-delesjon mot 75 % hos pasienter uten. Tilsvarende totalresponstrate ved 17p-delesjon var 36 % med 17p-delesjon mot 75 % uten 17p-delesjon. For pasienter behandlet med venetoklaks + obinutuzumab var imidlertid ikke responstraten eller andelen pasienter med total respons påvirket av undersøkte risikofaktorer.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at resultatene fra CLL14-studien viser at venetoklaks + obinutuzumab gir en klinisk relevant lengre progresjonsfri fase enn klorambucil + obinutuzumab hos tidligere ubehandlede, hovedsakelig eldre, KLL-pasienter med samsykelighet. Effektestimatene er bedre enn klorambucil + obinutuzumab på tvers av undergrupper. Det var ingen forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene i CLL14-studien, men resultatene fra studien er umodne (median OS ikke nådd). Resultatene viser at 17p-delesjon/TP53-mutasjon er en negativ prognostisk markør som gir kortere PFS i begge behandlingsarmer, mens både 11q-delesjon og umutert IGHV-status er assosiert med dårligere effekt av behandling med klorambucil + obinutuzumab, men ikke av venetoklaks + obinutuzumab. Disse resultatene samsvarer med litteratur som tilsier at disse gruppene har dårligere effekt av kjemoimmunterapi og derfor har behov for andre behandlingsalternativer. Subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis og den pågående CLL13-studien vil trolig kunne gi et bedre grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus.

Siden forekomsten av 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-mutasjon er relativt lav hos behandlingstrengende KLL-pasienter i førstelinje, men øker i senere behandlingslinjer, er pasienter med disse forandringene i mindretall i de kliniske studiene av tidligere ubehandlede pasienter. I tillegg vil det være etisk problematisk å inkludere disse undergruppene i studier av sterkere kjemoimmunterapi (som FCR og BR) siden disse behandlingsalternativene ikke er egnet til pasienter med disse forandringene og vil gi bivirkninger. Gitt disse faktorene er det større utfordringer knyttet til å beregne relativ effekt i undergruppene nevnt over enn i øvrige KLL-pasienter.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den totale sikkerhetsprofilen til venetoklaks er basert på data fra kliniske studier hvor 758 pasienter med KLL ble behandlet med venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab eller som monoterapi. Både studier i førstelinje og senere behandlingslinjer inngår. Sikkerhetsanalysene inkluderte pasienter fra to fase 3-studier (CLL14 og MURANO), to fase 2-studier (M13-982 og M14-032), og én fase 1-studie (M12-175). MURANO var en randomisert, kontrollert studie hvor 194 pasienter med tidligere behandlet KLL fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab. I fase 2-og fase 1-studiene fikk 352 pasienter med tidligere behandlet KLL venetoklaks som monoterapi.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av enhver grad hos pasienter i studier som fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab, var nøyttropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. I monoterapistudiene var de vanligste bivirkningene nøyttropeni/reduisert antall nøyttrofile, diaré, kvalme, anemi, trøtthet og øvre luftveisinfeksjon. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab var pneumoni, sepsis, febril nøyttropeni og tumorlysesyndrom. I monoterapistudiene var de hyppigste rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) pneumoni og febril nøyttropeni.

I CLL14-studien ble nøyttropeni (alle grader) rapportert hos 58 % av pasientene i venetoklaks + obinutuzumab-armen. Førtien prosent av pasientene behandlet med venetoklaks + obinutuzumab opplevde doseavbrudd og 2 % av pasientene seponerte venetoklaks på grunn av nøyttropeni. Febril nøyttropeni ble rapportert hos 6 % av pasientene, grad ≥ 3 infeksjoner hos 19 %, og alvorlige infeksjoner hos 19 % av pasientene. Dødsfall på grunn av infeksjon forekom hos 1,9 % av pasientene under behandling og hos 1,9 % av pasientene etter seponering.

AbbVie har presentert bivirkningsdata fra de sentrale kliniske studiene som inngår i de indirekte sammenligningene (Tabell 8).

Tabell 8. Sikkerhetsdata fra kliniske studier med komparatorer relevante for norsk klinisk praksis (tall fra AbbVie)

Behandling	CLL14		CLL11		iLLUMINATE		RESONATE-2		ALLIANCE		ECOG E1912	
	Ven/O	Clb/O	Clb/O	Clb/R	lbr/O	Clb/O	lbr	Clb	lbr	BR	lbr/R	FCR
Nøytropeni	53 %	48 %	33 %	28 %	36 %	46 %	12 %	18 %	15 %	10 %	26 %	44 %
Febril nøytropeni	5 %	4 %	2 %	1 %	4 %	6 %	2 %	2 %	2 %	7 %	2 %	16 %
Infeksjoner	18 %	15 %	12 %	14 %			24 %	NR	19 %	13 %	9 %	9 %
TLS	1 %	2 %			0 %	3 %						
Atrieflimmer					5 %	0 %	4 %	<1 %	9 %	3 %	3 %	
Blødning							6 %	2 %	2 %	0 %	1 %	
Hypertensjon							5 %	0 %			19 %	2 %

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningsprofilen i CLL14-studien var i all hovedsak i samsvar med tidligere studier. De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) påpeker at kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab ikke er mindre toksisk enn klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Nøytropeni med medfølgende infeksjoner, enkelte også med dødelig utgang, kan forekomme. Legemiddelverket gjør ingen vurdering av bivirkningsprofilen til venetoklaks + obinutuzumab mot øvrige komparatorer.

4 LEGEMIDDELKOSTNADER OG BUDSJETT

AbbVie har levert en helseøkonomisk analyse (CUA modell/kostnad-nytte modell) der behandling med venetoklaks + obinutuzumab sammenlignes med en rekke andre relevante behandlingsoalternativer. Effektdata i denne analysen er imidlertid basert på den innsendte indirekte sammenligningen som Legemiddelverket har vurdert til å ha for stor usikkerhet til å kunne stole tilstrekkelig på resultatene (se avsnitt 2.1.2.1 og Appendiks 1: Systematisk litteratursøk og indirekte sammenligninger). På bakgrunn av dette har ikke Legemiddelverket evaluert eller validert den innsendte CUA-modellen.

AbbVie har i tillegg levert en forenklet helseøkonomisk analyse for pasientgruppene med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og, på forespørsel fra Legemiddelverket, for pasienter med 11q-delesjon. Legemiddelverket vurderer at det er relevant å se på disse gruppene separat ettersom disse pasientgruppene har dårligere prognose enn pasientgruppen som helhet, samt har dårlig effekt av kjemoimmunterapi. Klinikere har, som tidligere nevnt, spilt inn til Legemiddelverket at disse pasientene, sammen med pasienter med umutert IGHV-gen, har et særskilt stort behov for å få tilgang til mer effektive behandlingsoalternativer. I tråd med dette ble ibrutinib besluttet innført for førstelinjepopulasjonen til gruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon knyttet til vurderingen i sak ID2013_030. Det er også nylig bestilt en forenklet metodevurdering for ibrutinib til gruppen med 11q-delesjon (ID2020_033). For å sikre likebehandling av produktene har Legemiddelverket vurdert at det er rimelig å gjøre forenklete vurderinger for disse undergruppene også for venetoklaks + obinutuzumab.

Den pågående CLL13-studien vil trolig kunne gi et bedre grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus. Siden forekomsten av 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-mutasjon er relativt lav hos behandlingstrengende KLL-pasienter i førstelinje, men øker i senere behandlingsolinjer, er pasienter med disse forandringene i mindretall i de kliniske studiene av tidligere ubehandlede pasienter. Det er følgelig større utfordringer knyttet til å beregne relativ effekt i disse undergruppene i førstelinje sammenlignet med senere linjer og også sammenlignet med den langt større gruppen med umutert IGHV-status. I denne metodevurderingen har det derfor blitt vurdert som relevant å gjøre forenklete beregninger av legemiddelkostnader og budsjettvirkninger for undergruppene med 11q-delesjon og/eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

Legemiddelverket vil i dette kapittelet presentere estimerte kostnader for å innføre venetoklaks + obinutuzumab som førstelinjebehandling til ubehandlet KLL i tråd med venetoklaks sin godkjente indiksjonsordlyd. Det vil i tillegg presenteres estimerte kostnader for å innføre venetoklaks + obinutuzumab til undergruppene med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og med 11q-delesjon.

I kostnadsestimatene under (avsnitt 4.1-4.3) er det ikke tatt høyde for kostnadsbesparelser i påfølgende behandlingsolinjer. Legemiddelverket ønsker å trekke frem at kostnadsestimatene under dessverre ikke gir et fullstendig bilde av de totale kostnadene til legemidler for pasientgruppen, der det for majoriteten av pasientene er relevant med en rekke behandlingsolinjer. Det som imidlertid gjør det vanskelig å estimere

de totale kostnader for alle behandlingslinjene er at det er vesentlig usikkerhet både knyttet til tid til både andre- og senere behandlingslinjer og hvilken/hvilke behandlinger den enkelte pasient vil få.

Behandlingsvalg i påfølgende behandlingslinjer vil både styres av hva pasienten har fått i førstelinje og responsen hos den individuelle pasienten. Behandling med kjemoimmunterapi (FCR, BR) blir som regel gjentatt i påfølgende linjer hvis pasienten har hatt god respons og tolerert førstelinjebehandlingen. Det vil i tillegg være vesentlig usikkerhet knyttet til varigheten av de påfølgende behandlingslinjene, som igjen vil kunne ha stor påvirkning på kostnadene til påfølgende behandling.

AbbVie mener kostnadene fra deres innsendte helseøkonomiske modell er egnet til å estimere de totale budsjettvirkningene for de enkelte førstelinjebehandlingene. Dette er imidlertid ikke Legemiddelverket enig i, ettersom dette ville medføre at budsjettvirkningene ville være basert på effektdata fra de indirekte sammenligningene Legemiddelverket har vurdert til å ha for stor usikkerhet. AbbVies estimerte kostnader til påfølgende behandling for de ulike førstelinjebehandlingene er presentert i Tabell 21, se Appendiks 2. AbbVie legger her til grunn at man i påfølgende behandlingslinjer gir venetoklaks eller ibrutinib som andrelinjebehandling. Dette er ikke i samsvar på norsk klinisk praksis hvor de langt rimeligere alternativene FCR og BR også vil benyttes. Som det fremgår av denne tabellen legger AbbVie til grunn besparelser i påfølgende behandlingslinjer opp mot 1,6 millioner NOK per pasient ved å innføre venetoklaks i førstelinje.

4.1 LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFØRING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL UBEHANDLET KLL

AbbVie har levert inn en budsjettanalyse av å innføre venetoklaks + obinutuzumab som førstelinjebehandling ved KLL. Denne analysen er imidlertid basert på resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen som Legemiddelverket vurderer er basert på for usikre effektdata. Tid til neste behandling og kostnadene til de påfølgende behandlingslinjene er de avgjørende faktorene i AbbVies budsjettanalyse. AbbVie legger på bakgrunn av den innsendte analysen til grunn at å innføre venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje vil være kostnadsbesparende. Dette forutsetter imidlertid antagelser om tid til neste behandlingslinje, samt store forskjeller i legemiddelkostnader til påfølgende behandlingslinjer mellom venetoklaks + obinutuzumab og andre relevante komparatorer. For mer detaljer rundt budsjettanalysen AbbVie har sendt inn, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere om at de pasientene som trenger behandling oftest trenger flere behandlingslinjer, og den beste måten å redusere antall behandlingslinjer på er å sikre maksimal behandlingseffekt ved hver behandling. Legemiddelverket er følgelig enig med AbbVie at det for denne pasientgruppen er relevant å se på kostnadene til påfølgende behandlingslinjer. Imidlertid er vi ikke kjent med at det finnes tilstrekkelig gode data for å estimere størrelsen på disse kostnadene med tilstrekkelig stor grad av sikkerhet. Både tid til neste behandlingslinje og hvilken behandling som benyttes i påfølgende behandlingslinjer vil påvirke en slik budsjettanalyse. Dersom AbbVies antagelse om store besparelser i påfølgende behandlingslinjer stemmer, vil det potensielt være mulighet for kostnadsbesparelser slik det fremgår i firmaets estimat. AbbVie har i sine analyser lagt til grunn kostnader til påfølgende behandlingslinjer på om lag 90 000 NOK ved behandling med venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje,

mens øvrige behandlingsalternativer har estimerte legemiddelkostnader til påfølgende behandlingslinjer opp mot 1,7 millioner. Imidlertid, dersom kostnadene til påfølgende behandlingslinjer er mer sammenlignbare mellom venetoklaks + obinutuzumab og de andre behandlingsalternativene i førstelinje, er det potensiale for store budsjettvirkninger. Dette siden venetoklaks + obinutuzumab har vesentlig høyere legemiddelkostnad enn majoriteten av behandlingsalternativene i førstelinje.

Legemiddelkostnadene til bruk av venetoklaks + anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling av KLL er som følger basert på gjeldende priser per april 2021:

Tabell 9: Legemiddelkostnader for venetoklaks + obinutuzumab og venetoklaks + rituksimab.

Legemiddel	Venclyxto/Gazyvaro kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Venclyxto/Gazyvaro kostnad basert på LIS AUP inkl. mva	Venclyxto/Rixathon kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Venclyxto/Rixathon kostnad basert på LIS AUP inkl. mva
Venklyxto	899 186	[REDACTED]	899 186	[REDACTED]
Anti-CD20-antistoff	333 650	[REDACTED]	157 646	[REDACTED]
Totalt per pasient	1 232 836	[REDACTED]	1 056 832	[REDACTED]

Basert på tabellen over vil legemiddelkostnadene for å behandle 81 pasienter [REDACTED] med venetoklaks + obinutuzumab være om lag 100 millioner NOK basert på maks. AUP. Kostnadene for venetoklaks + rituksimab vil være ca. 86 millioner NOK basert på maks. AUP. Tilsvarende kostnad basert på LIS AUP er om lag [REDACTED] NOK for venetoklaks + obinutuzumab og om lag [REDACTED] NOK for venetoklaks + rituksimab.

Siden det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at klorambucil + anti-CD20-antistoff er en lite aktuell behandling for majoriteten av pasientene som de vil vurdere for venetoklaks + anti-CD20-antistoff, er ikke CLL14-studien tilstrekkelig relevant evidens. Følgelig beregner Legemiddelverket kun de direkte behandlingskostnadene i førstelinje for FCR og BR. Se senere avsnitt for beregninger for ibrutinib.

Legemiddelkostnadene ved bruk av BR til behandling av KLL basert på gjeldende priser per oktober 2020 er angitt i tabellen under. Seks behandlingssykluser er lagt til grunn i beregningene.

Tabell 10 Legemiddelkostander til bendamutin + rituksimab i førstelinje KLL

virkestoff	Kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Kostnad basert på LIS AUP inkl. mva
Bendamustin	42 460	[REDACTED]
Rituksimab	157 646	[REDACTED]
Totalt per pasient	167 111	[REDACTED]

Basert på tabellen over vil legemiddelkostnadene for å behandle 81 pasienter med BR være om lag 14 millioner NOK basert på maks. AUP. Tilsvarende kostnad basert på LIS AUP er om [REDACTED] NOK.

Legemiddelkostnadene ved bruk av FCR til behandling av KLL basert på gjeldende priser per oktober 2020 er angitt i tabellen under. Seks behandlingssykluser er lagt til grunn i beregningene.

Tabell 11 Legemiddelkostnader til fludarabin, syklofosfamid og rituksimab i førstelinje KLL

virkestoff	Kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Kostnad basert på LIS AUP inkl. mva
Fludarabin	33 397	[REDACTED]
Rituksimab	157 646	[REDACTED]
Syklofosfamid	2 165	[REDACTED]
Totalt per pasient	193 208	[REDACTED]

Basert på tabellen over vil legemiddelkostnadene for å behandle 81 pasienter med FCR være om lag 16 millioner NOK basert på maks. AUP. Tilsvarende kostnad basert på LIS AUP er om lag [REDACTED] NOK.

4.2 LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFØRING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL SUBPOPULASJONEN MED 17P-DELESJON/TP53-MUTASJON

Dersom det legges til grunn at 20 pasienter med ubehandlet KLL årlig i Norge har 17p-delesjon/TP53-mutasjon vil kostnaden til venetoklaks + obinutuzumab for denne gruppen utgjøre om lag 25 millioner NOK basert på maks AUP, og [REDACTED] NOK basert på LIS AUP. Dersom behandlingsvarigheten med ibrutinib vedvarer [REDACTED] vil det være kostnadsbesparende å innføre venetoklaks i

kombinasjon med et anti-CD20-antistoff i førstelinje sammenlignet med ibrutinib. Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlingslinjene for de to behandlingalternativene.

Forventet behandlingsvarighet for ibrutinib til tidligere ubehandlede pasienter med KLL er omtrent 5 år (41). Med en slik behandlingsvarighet vil venetoklaks + anti-CD20-antistoff være et svært mye billigere alternativ enn ibrutinib i førstelinje.

Totalt sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at venetoklaks + anti-CD20-antistoff vil være kostnadsbesparende sammenlignet med ibrutinib som førstelinjebehandling av KLL for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, basert på dagens LIS-priser for de aktuelle legemidlene.

4.3 LEGEMIDDELKOSTNADER VED INNFORING AV VENETOKLAKS + OBINUTUZUMAB TIL SUBPOPULASJON MED 11Q-DELESJON

Gruppen med 11q-delesjon anslås til å utgjøre omtrent 30 pasienter. Gitt denne forutsetningen blir kostnaden til venetoklaks + obinutuzumab hos denne gruppen om lag 37 millioner NOK basert på maks AUP og om lag [REDACTED] NOK basert på LIS AUP.

For denne gruppen er det ikke relevant å gjøre en kostnadssammenligning, ettersom ibrutinib ikke er besluttet innført til denne subpopulasjonen og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det med dagens tilgjengelige behandlingalternativer er mindre aktuelt å behandle denne gruppen med BR eller klorambucil + anti-CD20-antistoff. For de som er i god allmentilstand kan FCR være aktuelt.

4.4 SAMLET VURDERING

AbbVie har levert en budsjettanalyse som er basert på at en innføring av venetoklaks + obinutuzumab som behandling i førstelinje av KLL vil medføre kostnadsbesparelser totalt sett, når både førstelinje og senere linjer inkluderes i kostnadsestimatet. Det legges til grunn store besparelser av legemiddelkostnadene til påfølgende behandlingslinjer for venetoklaks sammenlignet med de andre behandlingalternativene i første linje, som BR og FCR. At det kan være en kostnadsbesparelse i påfølgende linjer støttes også av kliniker som mener at utstrakt bruk av venetoklaks tidligere i behandlingsforløpet enn i dag vil redusere behovet for senere behandlingslinjer. Imidlertid mener Legemiddelverket at det ikke er tilgjengelig data med tilstrekkelig grad av sikkerhet til å kunne si noe om hvor stor en slik kostnadsbesparelse vil være. Det er usikkerhet knyttet både til tid til neste behandlingslinje og valg av behandling i påfølgende linjer. Begge disse elementene har potensiale til å påvirke budsjettanalysen i stor grad. AbbVie har i sine analyser lagt til grunn at det kun er venetoklaks og ibrutinib som vil bli benyttet i påfølgende behandlingslinjer, med en 50/50-delning av markedet, mens i klinisk praksis vil behandling med kjemoimmunterapi (FCR, BR) blir som regel gjentatt i påfølgende linjer hvis pasienten har hatt god respons og har tolerert førstelinjebehandlingen. Disse alternativene er betydelig billigere enn venetoklaks/ibrutinib som AbbVie har lagt til grunn. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at det ikke er helt klart hva som vil bli mest brukt som andrelinjebehandling etter venetoklaks, dersom dette blir innført til tidligere ubehandlede pasienter. De mener det ikke er

dokumentasjon som tilsier at kjemoimmunterapi vil bli benyttet som påfølgende behandling og trekker frem ibrutinib som det mest nærliggende alternativet. Følgelig ventes det at andrelinjebehandlingen etter venetoklaks vil være mer kostbar enn behandling til pasienter som får kjemoimmunterapi i førstelinje og svarer godt på denne. Dette er ikke tatt høyde for i AbbVies analyser. Legemiddelverket vurderer på bakgrunn av dette at det ikke er mulig å estimere kostnadsbesparelsen for påfølgende behandlingslinjer med tilstrekkelig stor grad av sikkerhet.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket det som mest trolig at å innføre venetoklaks i førstelinjebehandling av KLL vil medføre reduserte kostnader til påfølgende behandlingslinjer sammenlignet med annen tilgjengelig førstelinjebehandling. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til størrelsen på denne kostnadsbesparelsen, og om den vil være større, like stor eller mindre enn de økte kostnadene venetoklaks vil medføre i førstelinje sammenlignet med de andre tilgjengelige behandlingsoalternativene i førstelinje. Høyst sannsynlig vil det være stor variasjon mellom ulike pasienter. For pasienter som i dagens praksis har god effekt av FCR eller BR i flere påfølgende behandlingslinjer, vil å benytte venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje ha stort potensiale til å gi økte legemiddelkostnader. På den andre siden vil innføring av venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje lite trolig gi særlige økninger i legemiddelkostnadene til pasienter som i dagens praksis får tilbudt venetoklaks og/eller ibrutinib i andre og senere linjer.

For pasienter med del 17p/TP53 mutasjon vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at venetoklaks + anti-CD20-antistoff vil være kostnadsbesparende alternativ sammenlignet med ibrutinib som førstelinjebehandling, basert på dagens LIS-priser for de aktuelle legemidlene. En tilsvarende sammenligning er ikke relevant for pasientgruppen med 11q-mutasjon siden ibrutinib ikke er innført for denne gruppen. Imidlertid anser Legemiddelverket at behandlingstilbudet for denne gruppen er suboptimalt og innføring til denne gruppen vil dekke et vesentlig medisinsk behov.

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert nytte:

- Direkte sammenlignende studiedata tilsier at venetoklaks + obinutuzumab gir en klinisk relevant bedring i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med klorambucil + obinutuzumab.
- Den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med de mest brukte behandlingsoalternativene (FCR, BR, ibrutinib) i norsk klinisk praksis er ikke tilstrekkelig dokumentert av AbbVie og kan ikke vurderes grunnet stor usikkerhet i innsendte indirekte sammenligninger.
- Uten robuste anslag på relativ effekt mot de mest aktuelle komparatorene kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre kombinasjonsbehandling med venetoklaks + obinutuzumab står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med dagens behandling for en bred, heterogen populasjon av pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

Både prognosen og forventet effekt av kjemoimmunterapi hos pasienter med KLL er svært avhengig av cytogenetiske faktorer. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med har poengtert at behovet for BCL-2 hemmer er størst hos subpopulasjonene med 11q-delesjon, 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller umutert IGHV-gen. Subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis og den pågående CLL13-studien vil trolig kunne gi grunnlag for å vurdere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab mot FCR og BR avhengig av IGHV-mutasjonsstatus. Legemiddelverket har derfor ikke gjort egne vurderinger for denne gruppen. 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-mutasjon er ofte til stede hos pasienter med umutert IGHV-gen, men disse gruppene er betydelig mindre og KLL har et mer alvorlig forløp hos pasienter med disse forandringene. Legemiddelverket har derfor gjort egne vurderinger for undergruppene med 11q-delesjon og 17p-delesjon/TP53-mutasjon:

- Resultatene fra CLL14-studien viser at 17p-delesjon/TP53-mutasjon er en negativ prognostisk markør og 11q-delesjon er assosiert med dårligere effekt av behandling med klorambucil + obinutuzumab.
- Per i dag er det kun pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som har tilgang til behandling med ibrutinib og forenklete budsjettberegninger viser at innføring av venetoklaks + obinutuzumab trolig vil være et rimeligere behandlingsoalternativ enn ibrutinib til denne gruppen.
- Forenklete budsjettberegninger mot ibrutinib er ikke relevante for pasientene med 11q-delesjon siden denne gruppen ikke har tilgang på ibrutinib i dag.
- Siden pasienter med 11q-delesjon kun har tilgang til kjemoimmunterapi i dag, vurderes dagens behandlingstilbud til denne gruppen som særlig suboptimalt og det medisinske behovet er stort. Bestillerforum har bestilt en forenklet metodevurdering av ibrutinib til behandling av pasientgruppen med 11q-delesjon, og for denne subpopulasjonen mener Legemiddelverket at det er rimelig å vurdere venetoklaks tilsvarende.

- Det kliniske miljøet mener at innføring av venetoklaks + obinutuzumab vil føre til en vesentlig forbedring i behandlingstilbudet til pasientene med 11q-delesjon og dermed bidra til et mer likeverdig behandlingstilbud til pasienter i førstelinje KLL.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

- Legemiddelverket mener at de indirekte sammenligningene som utgjør det pivotale dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderingen ikke er egnet til å beregne relativ effekt av venetoklaks + obinutuzumab og aktuelle komparatorer.
- Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til kostnadene for behandling i påfølgende behandlingslinjer siden det er uklart hvilke behandlingalternativer som er mest aktuelle etter de ulike legemidlene som i dag benyttes i førstelinje. Siden det er relevant å trekke kostnadsbesparelser i påfølgende behandlingslinjer for beregning av budsjettkonsekvenser og Legemiddelverket ikke har blitt presentert for data med tilstrekkelig grad av sikkerhet til å estimere størrelsen på disse kostnadene har ikke Legemiddelverket beregnet budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket har vurdert legemiddelkostnader:

- Kostnadsestimatene under er uten fratrukk for komparator og eventuelle kostnadsendringer i påfølgende behandlingslinjer. Disse estimerte kostnadene må derfor ikke ses på som budsjettvirkninger, men kun som estimerte kostnader for legemiddelkostnader i førstelinje.
- Venetoklaks + obinutuzumab vil for majoriteten av pasientene med ubehandlet KLL medføre økte legemiddelkostnader i førstelinje sammenlignet med dagens tilgjengelige behandlinger. Kostnaden til venetoklaks + obinutuzumab som førstelinjebehandling er om lag 1,2 millioner NOK per pasient basert på maks AUP, mens den blir om lag [REDACTED] basert på LIS AUP. Dersom det legges til grunn at rituksimab brukes i stedet for obinutuzumab blir prisen om lag [REDACTED] NOK.
- Den samlede legemiddelkostnaden ved å innføre venetoklaks + obinutuzumab til en bred førstelinjepopulasjon med KLL blir om lag 100 millioner NOK basert på maks AUP, og om lag [REDACTED] NOK basert på LIS AUP. Dersom det legges til grunn bruk av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab blir den samlede kostnadene om lag [REDACTED] NOK basert på LIS AUP. AbbVie har da lagt til [REDACTED]. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at drøyt 50 % av pasientene som trenger førstelinjebehandling bør ha noe annet enn kjemoimmunterapi.
- For pasientgruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon er dagens primære behandling ibrutinib, og venetoklaks + obinutuzumab vil for denne pasientgruppen høyst sannsynlig være et kostnadsbesparende alternativ som førstelinjebehandling. Dette ettersom kostnaden til 12 behandlingssykluser med venetoklaks + obinutuzumab på [REDACTED] basert på LIS AUP inkl. mva. tilsvarer en behandlingsvarighet på om lag om lag [REDACTED] med ibrutinib og forventet behandlingsvarighet med ibrutinib er vesentlig lenger enn dette.

- Dersom venetoklaks innføres til pasientgruppen med 11q-delesjon blir legemiddelkostnaden til venetoklaks + obinutuzumab hos denne gruppen om lag 37 millioner NOK basert på maks AUP og om lag [REDACTED] NOK basert på LIS AUP.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkning:

- Innføring av venetoklaks + obinutuzumab som førstelinjebehandling av KLL vil trolig medføre reduserte kostnader til påfølgende behandlingslinjer sammenlignet med annen tilgjengelig førstelinjebehandling.
- Det er usikkerhet knyttet til størrelsen på denne kostnadsbesparelsen, og om den vil være større, like stor eller mindre enn de økte kostnadene venetoklaks vil medføre sammenlignet med de andre tilgjengelige behandlingsoalternativene som i dag benyttes i førstelinje.
- Høyst sannsynlig vil det være stor variasjon mellom ulike pasienter. For pasienter som i dagens praksis har god effekt av FCR eller BR i flere påfølgende behandlingslinjer, vil å benytte venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje ha stort potensiale til å gi økte legemiddelkostnader. På den andre siden vil innføring av venetoklaks + obinutuzumab i førstelinje lite trolig gi særlige økninger i legemiddelkostnadene til pasienter som i dagens praksis får tilbudt venetoklaks og/eller ibrutinib i andre og senere linjer.
- Basert på vurderingen over har det ikke være mulig å anslå med tilstrekkelig grad av sikkerhet hvor stor budsjettvirkningen vil være i denne saken.

Vurdering om offentlig finansiering i andre land:

Den aktuelle indikasjonutvidelsen for venetoklaks, som er til vurdering i denne metodevurderingen, har også blitt vurdert i andre europeiske land, blant annet England, Skottland og Sverige.

I England anbefalte NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i desember 2020 følgende tilgang med offentlig finansiering (42):

- For pasienter med tidligere ubehandlet KLL anbefales venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til pasienter, kun dersom:
 - Det er 17p-delesjon eller TP53-mutasjon.
 - Dersom det ikke er 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, men behandling med FCR eller BR ikke er aktuell behandling for pasienten.
- Bruk utover de overnevnte subgruppene, er finansiert av det britiske Cancer Drugs Fund. Med finansiering av dette fondet inkluderes følgende pasienter:
 - Pasienter uten 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, det behandling med FCR eller BR er aktuell behandling.
 - Tilgangen finansiert av Cancer Drugs fund, er knyttet til en «managed access agreement», detaljene i en slik avtale er ikke offentlig tilgjengelig.

I Skottland anbefalte SMC (The Scottish Medicines Consortium) tilgang med offentlig finansiering med avgrensning til følgende pasientgrupper (43):

- Pasienter uten 17p-delesjon eller TP53-mutasjon som det ikke er aktuelt å behandle med FCR
- Pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon.

I Sverige har Tandvårds- och Läkmedelsförmånsverket, TLV, besluttet å innføre venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med ubehandlet KLL uten avgrensning av tilgangen ifh. Indikasjonsordlyden (44). Sverige har basert sin beslutning på fire ulike subgruppeanalyser innenfor den aktuelle pasientgruppen, og har angitt at analysen av samtlige av disse undergruppene er omfattet av meget høy usikkerhet. Totalt sett har Sverige vurdert at det er sannsynlig at kostnadene står i et rimelig forhold til den forventede effekten. Sensitivitetsanalyser av undergruppene av pasienter som er egnet for behandling av FCR eller BR som førstelinjebehandling, viser at resultatene er følsomme for endringer av legemiddelkostnader til påfølgende behandling etter kombinasjonsbehandling med venetoklaks og obinutuzumab.

Statens legemiddelverk, 30-04-2021

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Gudrun Seeberg Boge
Camilla Hjelm
saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonal faglig retningslinje). 2019.
2. Zenz T, Mertens D, Kupperts R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37-50.
3. Krefregisteret. Årsrapport 2019 Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter2020.
4. Tjønnfjord GE, Ly BE, Johannesen TB, Tierens A, Beiske K, Heim S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in Norway--incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2012;132(18):2056-9.
5. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
6. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):329-37.
7. Krefregisteret. Årsrapport 2018 Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter2019.
8. Nationella kvalitetsregistret för Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL). Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL): Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår: 2007-2016. 2016.
9. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
10. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99(3):1023-9.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale Venclyxto 2016 [updated 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf.
12. European Medicines Agency. Preparatomtale Gazyvaro 2014 [updated 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_no.pdf.
13. Norsk legemiddelhåndbok. L2.3.3.4 Obinutuzumab 2016 [updated 23.10.2017. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.3.4/Obinutuzumab>.
14. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment 2020 [updated 08.10.2020. Available from: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/ctl-treatment-pdq#_7.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.

16. Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (01.04.2020-31.03.2021) 2020 [updated 07.09.2020. Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf).
17. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
18. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.
19. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon I 2013 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i>.
20. Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current Perspectives on Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40(40):1-10.
21. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Fludara 2002 [updated 12.11.2018. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2001-04591.pdf>.
22. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Fludarabin 2013 [updated 22.08.2018. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/12-9135.pdf>.
23. Norsk legemiddelhandbok. L2.1.2.13 Fludarabin 2015 [updated 06.02.2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.2.13/Fludarabin>.
24. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Sendoxan 1990 [updated 22.04.2016. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03861.pdf>.
25. Norsk legemiddelhandbok. L2.1.1.2 Syklofosamid 2015 [updated 08.12.2015. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.1.2/Syklofosamid>.
26. Norsk legemiddelhandbok. L2.3.3.3 Rituximab 2015 [updated 05.09.2017. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.3.3/Rituximab>.
27. European Medicines Agency. Preparatomtale MabThera 1998 [updated 02.06.2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_no.pdf.
28. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Levact 2010 [updated 05.12.2018. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5258.pdf>.
29. Norsk legemiddelhandbok. L2.1.1.1 Bendamustin 2015 [updated 20.12.2017/18.06.2020]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.1.1/Bendamustin>.
30. Norsk legemiddelhandbok. L2.1.1.4 Klorambucil 2015 [updated 08.12.2015. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.1.4/Klorambucil>.
31. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Leukeran 1984 [updated 30.06.2016. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03971.pdf>.

32. European Medicines Agency. Preparatomtale Imbruvica 2014 [updated 25.06.2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf.
33. Norsk legemiddelhåndbok. L2.2.1.27 Ibrutinib 2016 [updated 31.07.2017]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.2.1.27/Ibrutinib>.
34. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(26):2765-75.
35. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
36. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.
37. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
38. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
39. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
40. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020;135(26):2402-12.
41. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
42. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta663/chapter/1-Recommendations>].
43. The Scottish Medicines Consortium. Venetoclax 10mg, 50mg, 100mg film-coated tablets (Venclyxto®) 2020 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5650/venetoclax-venclyxto-final-nov-2020-for-website.pdf>].
44. Läkmedelsförmånsverket T-o. Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Venclyxto (venetoklax) 2020 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.2b305b2817457f407a2a598b/1599732770817/bes200827_underlag_venclyxto.pdf].

45. Tausch E, Bahlo J, Robrecht S, Schneider C, Bloehdorn J, Schrell S, et al. GENETIC MARKERS AND OUTCOME IN THE CLL14 TRIAL OF THE GCLLSG COMPARING FRONT LINE OBINUTUZUMAB PLUS CHLORAMBUCIL OR VENETOCLAX IN PATIENTS WITH COMORBIDITY Best abstract submitted by a young investigator / travel grant recipient. *Hematological Oncology*. 2019;37(S2):84-6.
46. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink A, Patz M, et al. HIGH EFFICACY OF VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH COMPLEX KARYOTYPE (CKT) AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): A PROSPECTIVE ANALYSIS FROM THE CLL14 TRIAL. *Hematological Oncology*. 2019;37(S2):104-6.
47. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):7502-.
48. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10.
49. Jan Burger PB, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Paolo Ghia, Alessandra Tedeschi, Osnat Bairey, Peter Hillmen, Steven Coutre, Stephen Devereux, Sebastian Grosicki, Helen McCarthy, Jianyong Li, David Simpson, Fritz Offner, Carol Moreno, Sandra Dai, James Dean, Danelle James, Thomas Kipps IBRUTINIB FOR FIRST-LINE TREATMENT OF OLDER PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): A 4-YEAR EXPERIENCE FROM THE RESONATE-2 STUDY. *European Hematology Society*. 2018:PF343.
50. O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *American journal of hematology*. 2019;94(5):554-62.
51. Tedeschi A, Burger J, M. Barr P, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. FIVE-YEAR FOLLOW-UP OF PATIENTS RECEIVING IBRUTINIB FOR FIRST-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: S107. *HemaSphere*. 2019;3:5-6.
52. Coutre S, Tedeschi A, Robak T, Barr PM, Owen C, Bairey O, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Haematologica*. 2018;103(6):e249-e51.
53. Michael Doubek EB, Martin Spacek, Lucile Baseggio, Renata Urbanova, Hervé Besson, Joris Diels, Jamie Garside, Nollaig Healy, Wafae Iraqi, Evelyne Callet-Bauchu, Lukas Smolej, Gilles Salles SINGLE-AGENT IBRUTINIB VS REAL WORLD TREATMENT FOR PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE (TN) CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): AN ADJUSTED COMPARISON OF RESONATE-2™ WITH THE CLLEAR AND LYON-SUD DATABASES. *European Hematology Society*. 2017:E1024.

54. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
55. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4.
56. Valentin Goede KF, Martin JS Dyer, Lothar Müller, Lukas Smolej, Maria Chiara Di Bernardo, Andrea Knapp, Tina Nielsen, Michael Hallek OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY. *European Hematology Society*. 2018:S151.
57. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-42.
58. Eichhorst BF, Bahlo J, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl MG, et al. Favorable Toxicity Profile and Long Term Outcome of Elderly, but Physically Fit CLL Patients (pts) Receiving First Line Bendamustine and Rituximab (BR) Frontline Chemoimmunotherapy in Comparison to Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) in Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Update Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*. 2016;128(22):4382.
59. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9980):1873-83.
60. Hillmen P, Robak T, and Janssens, A. . Erratum: COMPLEMENT 1 Study Investigators. Chlorambucil plus Ofatumumab versus Chlorambucil Alone in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (COMPLEMENT 1): A Randomised, Multicentre, Open-label Phase 3 Trial. *The Lancet*. 2016;387:Web.
61. Offner F, Robak T, Janssens A, Kanakasetty GB, Kloczko J, Grosicki S, et al. Long-term follow-up of previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ofatumumab (OFA) and chlorambucil (CHL): Final analysis of the phase 3 COMPLEMENT 1 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):7528-.
62. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Erratum to: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.
63. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients

with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-4.

64. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.

65. Zent CS, Victoria Wang X, Ketterling RP, Hanson CA, Libby EN, Barrientos JC, et al. A phase II randomized trial comparing standard and low dose rituximab combined with alemtuzumab as initial treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia in older patients: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1908). *American journal of hematology*. 2016;91(3):308-12.

66. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4378-84.

67. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *British journal of haematology*. 2012;159(1):67-77.

68. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1506-14.

69. Mabed M, Aref S, Fouda M, El-Sharawy S. Chlorambucil plus theophylline vs chlorambucil alone as a front line therapy for B-cell chronic lymphatic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2029-35.

70. Jaksic B, Brugiatelli M, Krc I, Losonczy H, Holowiecki J, Planinc-Peraica A, et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna*. *Cancer*. 1997;79(11):2107-14.

71. Binet JL. Effectiveness of "CHOP" regimen in advanced untreated chronic lymphocytic leukaemia. *French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia*. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8494):1346-9.

72. Binet JL. Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. *The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Blood*. 1990;75(7):1414-21.

73. Binet JL. A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. *The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Blood*. 1990;75(7):1422-5.

74. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
75. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1750-7.
76. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(4):440-7.
77. Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, Martinelli de Oliveira FA, Echeveste MA, Dolan S, et al. Randomized phase 3 study of lenalidomide versus chlorambucil as first-line therapy for older patients with chronic lymphocytic leukemia (the ORIGIN trial). *Leukemia*. 2017;31(5):1240-3.
78. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9583):230-9.
79. Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: the effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *British journal of haematology*. 2016;172(2):228-37.
80. Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M, Jønsson V, Gill D, Hammerström J, et al. Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2769-77.
81. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9747):1164-74.
82. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
83. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, Gaidano G, McIntyre C, Brewster M, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1001-9.
84. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, Gaidano G, Trneny M, Berthillon N, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(3):e128-e38.
85. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012;119(22):5104-10.

86. Howard DR, Munir T, McParland L, Rawstron AC, Milligan D, Schuh A, et al. Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL. *Leukemia*. 2017;31(11):2416-25.
87. Munir T, Howard DR, McParland L, Pocock C, Rawstron AC, Hockaday A, et al. Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. *Leukemia*. 2017;31(10):2085-93.
88. Mulligan SP, Gill D, Cull G, Berkahn L, Simpson D, Campbell P, et al. Durable Responses in Fit Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in a Randomised, Fludarabine-Based, Immunochemotherapy Dose De-Escalation Study - Long-Term Follow-up By Treatment Arm and Mutational Status. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4432.
89. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Investigational new drugs*. 2012;30(3):1232-40.
90. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.
91. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, Boxer M, Kolibaba KS, Carlile DJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(1):79-86.
92. Stephen P. Mulligan JAF, Xavier Badoux, Richard Eek, Gavin Cull, Naomi J. Mackinlay, Nicholas E. Murphy, Duncan P. Carradice, Ann C. Solterbeck, Oliver Giles Best, Constantine S. Tam and Bryone J. Kuss. Randomized Trial in Unfit, Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients with Comorbidities of Dose-Reduced Oral Fludarabine and Cyclophosphamide Plus Obinutuzumab (FC+G) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cbl+G) As Front-Line Therapy. *Blood*. 2018;132(Suppl):3144.
93. Kay NE, Strati P, LaPlant BR, Leis JF, Nikcevic D, Call TG, et al. A randomized phase II trial comparing chemoimmunotherapy with or without bevacizumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(48):78269-80.
94. Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. . 2008.
95. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-4-LBA-.
96. Tang PA, Pond GR, Chen EX. Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials. *Annals of Oncology*. 2010;21(1):19-26.
97. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic

lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.

98. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.

99. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(1):9.

100. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011.

101. SSB. www.ssb.no/befolkning "me-vart-39-400-fleire-i-2019" 2020 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/me-vart-39-400-fleire-i-2019>.

102. SSB. www.ssb.no/befolkning "Vi nærmar oss 5,3 millionar" 2018 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/vi-naer-mar-oss-5-3-millionar>.

103. SSB. www.ssb.no/befolkning "Folketalet ved nyttår var 5 258 000" 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/folketalet-ved-nyttar-var-5-258-000>.

104. SSB. www.ssb.no/befolkning "vi-naer-mar-oss-5-33-millionar" 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/vi-naer-mar-oss-5-33-millionar>.

105. Regionalt Cancercentrum. Nasjonalt kvalitetsregister KLL rapport 2016 2016 [Available from: file:///C:/Users/abrahhx/Downloads/Rapport%20KLL-register%202016%20(2).pdf.

106. Kreftregisteret. Årsrapport Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2018 [Available from:

https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/16_arsrapport_2018_lymfoide_maligniteter_0.pdf.

APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

SYSTEMATISK LITTERATURSØK

Direkte sammenlignende studier mellom venetoklaks + obinutuzumab (VenO) og andre behandlingsregimer utover klorambucil + obinutuzumab (OC1b) mot tidligere ubehandlet KLL finnes ikke på nåværende tidspunkt. Pharmerit har på vegne av AbbVie i juli 2019 oppdatert et systematisk litteratursøk (systematic literature review, SLR) opprinnelig utført i desember 2018. Det er utført både et klinisk og et økonomisk litteratursøk. Siden kun førstnevnte er relevant for den indirekte sammenligningen, er det dette som omtales her.

Formålet med litteratursøket var å identifisere relevant klinisk dokumentasjon for en indirekte sammenligning av relativ effekt mellom venetoklaks + obinutuzumab og aktuelle komparatorer i forbindelse med metodevurderinger (HTA).

Litteratursøket tok utgangspunkt i følgende forskningsspørsmål:

- For adults with previously untreated CLL, what is the clinical evidence of venetoclax plus obinutuzumab and its comparators versus current standard of care as well as potential future treatment options, in terms of:
 - Progression-free survival (PFS)
 - Overall response rate (ORR)
 - Complete response rates (CR)
 - Non-complete response (nCR)
 - Partially complete response (pCR)
 - Partial response (PR)
 - Non-partial response (nPR)
 - Partial response with lymphocytosis (PR+L)
 - Complete remission with incomplete hematologic recovery (Cri)
 - Stable disease (SD)
 - Progressive disease (PD)
 - Percentage of Participants with Minimal Residual Disease (MRD) Negativity
 - Overall survival (OS)
 - Duration of (objective) response (DOR)
 - Event-free survival (EFS)
 - Time to next treatment (TTNT)
 - Time on treatment (ToT)
 - Change in measured size of lymph nodes from baseline
 - Change in absolute lymphocyte count
 - Discontinuation rates
 - Reason for discontinuation

- Discontinuation due to AEs
- AEs (Frequency, any grade, grade $\geq 3/4$)
 - Haematological AEs
 - Non-haematological AEs

Databaser

Litteratursøket ble gjennomført i følgende databaser: MEDLINE (inkl. MEDLINE In-Process), Embase, Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) og konferansepresentasjoner (ASCO, ASH, BSH, EHA, ESMO, ISPOR og iwCCL).

Søkestrategi

Kliniske retningslinjer og metodologiske SLR-retningslinjer ble brukt i utviklingen av søkestrategi, og inklusjons-/eksklusjonskriterier for søket (Tabell 12). AbbVie har levert oversikt over søkestrategi og søkestrenger for hver av databasene. Disse omtales ikke videre her.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Tabell 12. Klinisk dokumentasjon – inklusjons- og eksklusjonskriterier (fra AbbVie/Pharmerit)

PICOS	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> ● Adult patients (≥ 18 years)⁵ ● Human ● Established 1L CLL (CLL or B-CLL b-cell CLL or SLL) ● With or without del(17p) or TP53 mutation* ● \pm including fit and unfit patients 	<ul style="list-style-type: none"> ● Patients without established 1st line CLL ● Paediatric patients (<18 years) ● Animal studies ● In vitro studies ● Patients with aggressive Non-Hodgkin's lymphoma (Richter's transformation or pro-lymphocytic leukaemia)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ● Venetoclax + Obinutuzumab ● Obinutuzumab + Chlorambucil ● Ibrutinib ● Ofatumumab+ Chlorambucil ● Rituksimab + Chlorambucil ● Obinutuzumab ● High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituksimab ● Chlorambucil ● Fludarabine + cyclophosphamide + rituksimab (FCR) ● Fludarabine + rituksimab ● Bendamustine \pm CD20 monoclonal antibody ● Pentostatin + cyclophosphamide + rituksimab ● Rituksimab ● Alemtuzumab \pm rituksimab ● Idelalisib + rituksimab ● Ibrutinib + obinutuzumab ● Ibrutinib + rituksimab ● Cladribine ● Umbralisib/TGR-1202 ● Acalabrutinib 	Any interventions not specified under inclusion criteria

⁵ Studies were excluded if the average age of the population is lower than 18. The inclusion of individual patients younger than 18 years of age in an otherwise adult population will not make the article ineligible for inclusion.

PICOS	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> Any comparator No treatment Placebo 	NA
Outcomes	Efficacy & safety parameters: <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival (PFS) Overall response rate (ORR) Complete response rates (CR) Non-complete response (nCR) Partially complete response (pCR) Partial response (PR) Non-partial response (nPR) Partial response with lymphocytosis (PR+L) Complete remission with incomplete hematologic recovery (Cri) Stable disease (SD) Progressive disease (PD) Percentage of Participants With Minimal Residual Disease (MRD) Negativity Overall survival (OS) Duration of (objective) response (DOR) Event-free survival Time to next treatment (TTNT) Time on treatment (ToT) Adverse Events (Frequency, any grade, grade $\geq 3/4$) Haematological adverse events Non-haematological adverse events Tolerability 	Any outcome not specified under inclusion criteria
Study Design	<ul style="list-style-type: none"> Clinical trials Observational studies 	Any study design not described under inclusion criteria
Publication Type	<ul style="list-style-type: none"> Full-text articles 	<ul style="list-style-type: none"> Review articles** Notes*** Erratum** Comments** Editorials** Letters
Language	Publications in English	Publications in any language other than English

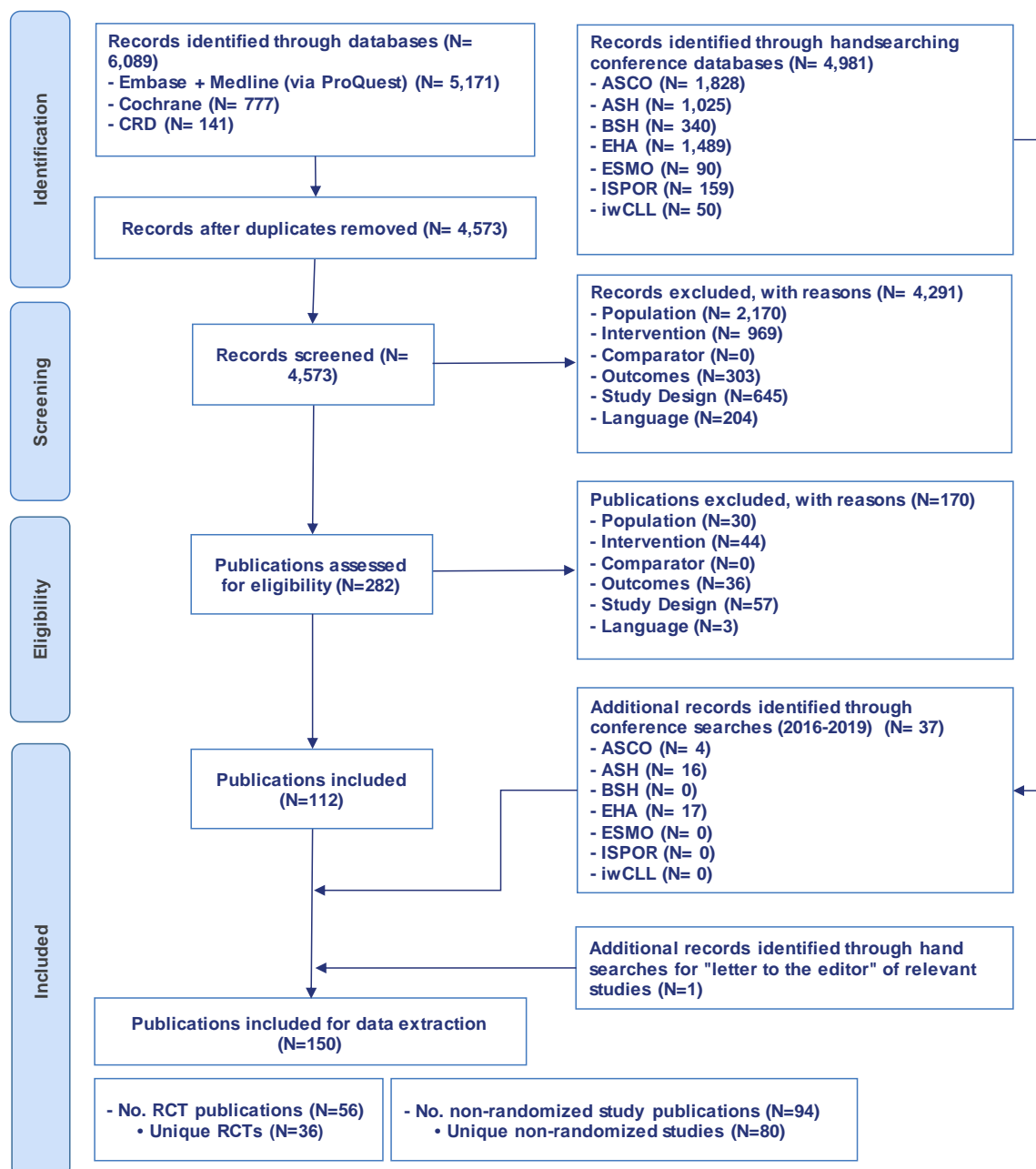
*Not very likely to exist. **Notes, errata, comments, editorials will be checked for corrections of previous published data, only in case of any corrections of relevant data, these will be included in the review. ***Reviews and network meta-analyses will be checked for bibliographic references ONLY and will not be extracted. CLL: chronic lymphocytic leukemia; Del(17p): chromosome 17p deletion; NA: not applicable; SLL: small lymphocytic lymphoma

Systematisk seleksjon av studier

Studieseleksjon ble gjort i en to-trinnsprosess i lesepar (to «reviewere» uavhengig av hverandre); primær seleksjon basert på tittel og abstrakt, deretter sekundær gjennomgang av fulltekstpublikasjonen.

Seleksjonen er dokumentert gjennom et PRISMA diagram som vist under. Ved uoverensstemmelser ble det oppnådd konsensus mellom de to reviewerne.

PRISMA Flow

Datauttrekk

Et forhåndsdefinert templat ble benyttet for uttrekk av data. Uttrekket ble gjort av en reviewer og deretter kontrollert av en annen. AbbVie oppgir at i de tilfellene der det var mer enn én publikasjon fra en studie, ble de mest oppdaterte og nyeste dataene brukt. Data for subgrupper («fit», «unfit», alder, TP53-status) ble registrert der det var mulig. Data ble registrert separat for randomiserte kliniske studier og ikke-randomiserte studier. Siden førstnevnte er benyttet til å informere de indirekte sammenligningene, er disse omtalt videre. Følgende data ble registrert om de randomiserte, kliniske studiene:

Tabell 13. Liste over datauttrekk fra litteratursøket

Study methods	<ul style="list-style-type: none"> • Author year, trial acronym, National Clinical Trial (NCT) number, fit or unfit population with definition of fitness, or if not reported the inclusion criteria regarding age • Title of the trial publication • Trial design • Settings and locations of data collection • Trial drugs and sample sizes • Primary outcomes • Secondary and other outcomes • Pre-planned subgroups for analysis • Duration of follow-up
Statistical analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Author year, trial acronym, NCT number • Hypothesis objective • Statistical analysis • Sample size and power calculation • Data management and handling of patient withdrawal
Population details:	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Gender • Fit/unfit patients • Genetic characteristics • ECOG performance score
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • OS (median, hazard rates) • PFS (median, hazard rates) • Method of assessment (investigator (INV), independent review committee (IRC)) • Objective/Overall response rate (ORR) • Complete response (CR), including complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi) • Partial response (PR), including partial response with lymphocytosis (PR+L) and nodular partial response (nPR) • Stable disease (SD) • Progressive disease (PD) • Minimal residual disease (MRD) negativity • Duration of response (DoR) • Time on treatment (ToT) • Time to next treatment (TTNT) • Time to response (TTR)
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative summary • The 10 most frequently reported AEs of any grade • The 10 most frequently reported AEs of grade 3-4
Quality assessment	<ul style="list-style-type: none"> • The QA checklist presented in the NICE single technology assessment manufacturer submission template for randomised controlled trials from the "CRD's guidance for undertaking reviews in health care"

Inkluderte studier

Totalt 36 randomiserte kontrollerte studier (56 unike publikasjoner) kvalifiserte for inklusjon. Ni av de 36 randomiserte kontrollerte studiene ble valgt ut til å inkluderes i de indirekte sammenligningene og ble beskrevet i detalj:

- **CLL14** (4 publikasjoner) sammenlignet venetoklaks + obinutuzumab mot klorambucil + obinutuzumab i en åpen fase III-studie i «unfit» tidligere ubehandlede KLL-pasienter med en CIRS-skår >6 og/eller kreatinin clearance <70 mL/min. Valget om å inkludere pasienter med TP53-dysfunksjon var opp til utprøver. Resultatene ble publisert i 2019 (18). Samme år ble ytterligere effektdata for undergrupper (bl.a. 17p-delesjon, TP53-mutasjon, kompleks karyotype) (45, 46) og MRD-negativitet (47) publisert på konferanser. Denne studien utgjør det primære dokumentasjonsgrunnlaget for indikasjonsutvidelsen av venetoklaks til tidligere ubehandlede KLL-pasienter og dermed også for denne metodevurderingen. Studien er nærmere omtalt i kapittel 2.1.1.
- **RESONATE-2** (7 publikasjoner) sammenlignet ibrutinib mot klorambucil i en åpen fase III-studie i tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥65 år. Pasienter med 17p-delesjon ble ikke inkludert. Resultatene ble først publisert i 2015 (37). I 2018 ble resultater fra oppfølgingsfasen publisert (48, 49). Langtidsresultater ble publisert i 2019 (50, 51). I tillegg er en analyse av OS-data publisert (52). I 2017 ble PFS og OS data sammenlignet med «real world evidence» (RWE)-data fra databasene Chronic Lymphocytic Leukemia Registry (CLLEAR) i Tsjekkia og Lyon-Sud i Frankrike for FCR, BR, klorambucil med rituksimab og klorambucil monoterapi og presentert på EHA-konferansen (53).
- **MABLE** (1 publikasjon) sammenlignet BR mot klorambucil + rituksimab i en åpen fase III-studie med tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥18 år som utprøver vurderte som uegnet for fludarabinbasert behandling. Resultatene ble publisert i 2018 (54).
- **ALLIANCE** (1 publikasjon) sammenlignet ibrutinib mot ibrutinib + rituksimab og BR i en fase III-studie med tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥65 år med intermedieær eller høyrisiko Rai-stadium. Resultatene ble publisert i 2018 (38).
- **CLL11** (3 publikasjoner) sammenlignet klorambucil mot klorambucil + obinutuzumab og klorambucil + rituksimab, samt klorambucil + obinutuzumab mot klorambucil + rituksimab i en fase III-studie med tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥18 år med enten en CIRS-skår >6 eller kreatinin clearance <70 mL/min. Resultatene ble først publisert i 2014 (35), oppdaterte resultater i 2015 (55), og den endelige overlevelsesanalysen i 2018 (56).
- **CLL10** (2 publikasjoner) sammenlignet BR mot FCR i en åpen fase III-studie i tidligere ubehandlede KLL-pasienter egnet for fludarabin-basert behandling, og med CIRS-skår ≤6, normal kreatinin clearance ≥70 mL/min og ECOG-status under ≤2. Pasienter med 17p-delesjon ble ekskludert. Resultatene ble publisert i 2016 (57) og oppdaterte langtidsikkerhet og effektdata ble presentert på en konferanse samme år (58).
- **COMPLEMENT-1** (3 publikasjoner) sammenlignet ofatumumab mot klorambucil i en åpen fase III-studie i tidligere ubehandlede KLL-pasienter i alle aldre med ECOG-skår ≤2 som ikke var egnet for fludarabinbasert behandling. Resultatene ble publisert i 2015 (59), med et mindre erratum i 2016

(60). Endelig PFS og OS-analyser med 5 års oppfølgingsdata er også presentert som en konferanse (61).

- **iLLUMINATE** (2 publikasjoner) sammenlignet ibrutinib + obinutuzumab mot klorambucil + obinutuzumab i en åpen fase III-studie med tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥ 18 år vurdert som uegnet for fludarabinbasert behandling grunnet alder ≥ 65 år eller alder < 65 år med CIRS-skår > 6 og/eller kreatinin clearance < 70 mL/min og/eller 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon. Resultatene ble opprinnelig publisert i 2018 (36) med et mindre erratum i 2019 (62).
- **ECOG-ACRIN Cancer Research Group E1912** (1 publikasjon) sammenlignet ibrutinib + rituksimab mot FCR i en fase III-studie med tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≤ 70 år. Pasienter med 17p-delesjon ble ekskludert. Resultatene ble publisert i 2018 (63).

I tillegg til disse studiene identifiserte litteratursøket 27 studier (32 publikasjoner) som ikke ble inkludert i de indirekte sammenligningene. Disse er kun kort presentert for hvert behandlingsregime.

- **Alemtuzumab** (2 publikasjoner) — To randomiserte kliniske studier ble identifisert. CAM307 evaluerte alemtuzumab mot klorambucil i en åpen, fase III-studie som inkluderte tidligere ubehandlede KLL-pasienter ≥ 18 år. Resultatene ble publisert i 2007 (64). ECOG-ACRIN Cancer Research Group vurderte to ulike doseringsregimer av alemtuzumab + rituksimab i en fase II-studie med tidligere ubehandlede KLL eller SLL pasienter ≥ 65 år. Resultater ble publisert i 2016 (65).
- **Klorambucil** (14 publikasjoner) — Totalt 13 randomiserte, kliniske studier som sammenlignet klorambucil mot andre behandlinger ble identifisert: bendamustin (66) med oppdaterte studieresultater publisert i 2012 (67), ingen behandling (68), klorambucil i kombinasjon med teofyllin (69), syklofosamid med doxorubicin, vinkristin og prednison (70), ingen behandling eller vinkristin med syklofosamid og prednison (71) med oppdaterte resultater publisert i 1990 (72, 73), fludarabin (74), fludarabin eller fludarabin med klorambucil (CALGB 9011) (75) med oppdaterte resultater publisert i 2012 for fludarabin (CALGB 9011) (76) og i den samme publikasjonen oppdaterte resultater for fludarabin med rituksimab, fludarabin med alemtuzumab, fludarabin med rituksimab og alemtuzumab (fra CALGB 9712, 19901, 10101-studiene), lenalidomid (77), fludarabin eller fludarabin med syklofosamid (78) med oppdaterte resultater publisert i 2016 (79) og fludarabin eller kladribin (80).
- **FCR** (10 publikasjoner) — Totalt 8 randomiserte, kliniske studier ble identifisert for FCR mot andre behandlingsregimer (med FCR som eneste behandling av interesse for ITC). CLL8 vurderte FCR mot FC (81) med oppdaterte resultater i 2016 (82). SAWYER vurderte FCR subkutant mot intravenøst (83) med oppdaterte resultater publisert i 2016 (84). CLL2007FMP vurderte FCR mot fludarabin med syklofosamid og alemtuzumab (85). To studier (ARCTIC, ADMIRE) undersøkte FCR mot FCR med mitoxantrone (86, 87). CLL5 FCR med redusert rituksimabdose mot full rituksimabdose og kun fludarabin + rituksimab (full rituksimabdose) (88). En studie av Reynolds et

al. vurderte FCR mot PCR (89). LIFT-studien undersøkte FCR mot FCR med lumiliximab i fase II. Senere ble utviklingsprogrammet for lumiliximab stoppet av produsenten (72).

- **Ibrutinib** (1 publikasjon) – Én studie (NCT02007044) sammenlignet ibrutinib mot ibrutinib med rituksimab i pasienter med del(17p) og/eller TP53 mutasjon (90).
- **Obinutuzumab** (2 publikasjoner) — To studier som evaluerte obinutuzumab ble identifisert. GAGE sammenlignet to doser av obinutuzumab (1000mg versus 2000 mg) (91). CLL7 vurderte klorambucil med obinutuzumab mot obinutuzumab med FC (doseredusert) (92).
- **Pentostatin, syklofosfamid og rituksimab (PCR)** (2 publikasjoner) — Én studie (NCT00816595) undersøkte PCR mot PCR i kombinasjon med bevacizumab. Resultatene ble publisert i 2016 (93) med oppdateringer i 2018.

Kvalitetsvurdering

AbbVie utførte kvalitetsvurdering i henhold til kvalitetsvurderings-sjekklisten fra “CRD’s guidance for undertaking reviews in health care” (94). For 3 av 36 studier (ECOG-ACRIN E1912, CLL5, CLL7) forelå kun resultater som konferansepresentasjoner. Disse ble ikke inkludert i vurderingen.

- Informasjon om randomiseringsprosedyrer var tilgjengelig i 19 av 33 studier. Metoden benyttet til randomisering var ikke oppgitt eller uklar i 17 studier.
- Behandlingsarmene ble rapportert som balanserte med tanke på grunnlinjekarakteristikker i 24 studier. To studier (IGCI CLL_02 og SAWYER) rapporterte om ubalanse. For øvrige 7 studier var dette ikke rapportert.
- 21 studier rapporterte at studiene ikke var blindet. Opplysninger om dette manglet i 12 studier.
- For majoriteten av studiene (31/33) var det uklart hvordan manglende data ble håndtert.

Legemiddelverkets vurdering

Det systematiske litteratursøket er grundig beskrevet og følger anerkjente metoder. Søket er sist oppdatert sommeren 2019, og AbbVie har på forespørsel fra Legemiddelverket lagt fram relevante studier som har blitt publisert etter dette (f.eks. Burger et al. 2020 (17) og Tausch et al. 2020 (40)). Litteratursøket inkluderer flere behandlingsregimer og kombinasjoner som ikke er direkte relevante for dagens behandlingssituasjon i norsk klinisk praksis (f.eks. monoterapi klorambucil, kombinasjonsterapi ibrutinib og anti-CD20-antistoff, kombinasjonsterapi klorambucil og ofantumumab, alemtuzumab i ulike kombinasjoner og PCR). AbbVie har presentert studiene som de har valgt å inkludere i de indirekte sammenligningene separat og vesentlig mer detaljert enn studiene som ble inkludert i litteratursøket, men ekskludert fra de indirekte sammenligningene. Kun ni av de totalt 36 randomiserte kliniske studiene identifisert i litteratursøket er dermed beskrevet i detalj. AbbVie leverte i utgangspunktet ikke en begrunnelse for denne *post hoc* utvelgelsen. På forespørsel fra Legemiddelverket har AbbVie forklart at de ni studiene ble valgt ut på bakgrunn av at de ble vurdert som relevante for et europeisk marked, og at studier som kun hadde en relevant behandlingsarm ble ekskluderte.

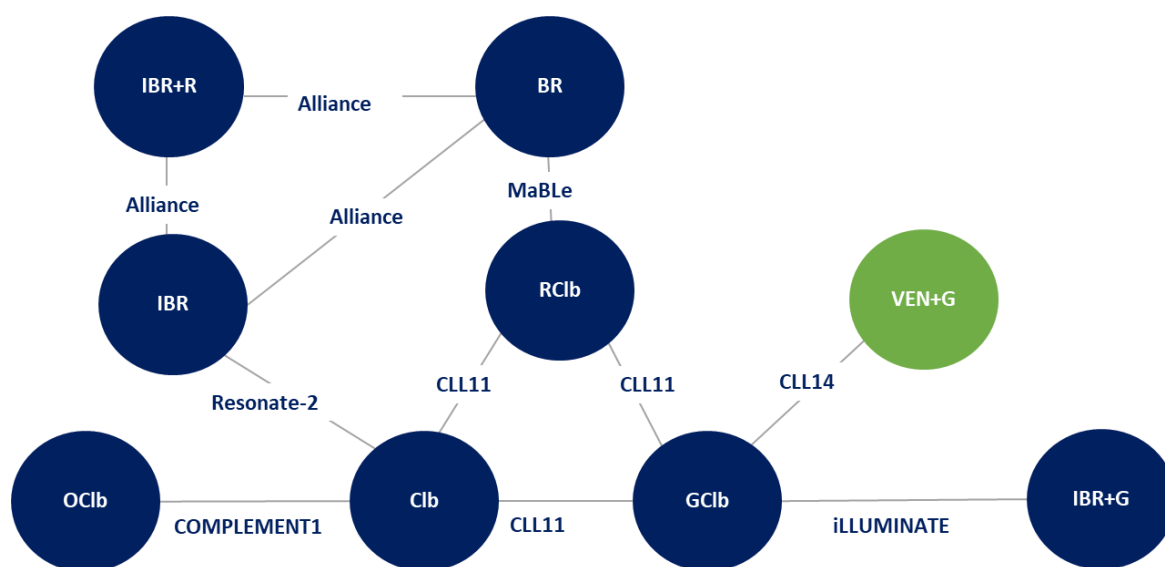
Eksklusjon og inklusjonskriterier skal begrunnes utfra faglig relevante argumenter. Ved at kriteriene defineres før et systematisk litteratursøk gjennomføres minimeres risikoen for seleksjonsskjevhet (bias) (92). Eksklusjon av studier som kun har én relevant behandlingsarm basert på en subjektiv vurdering av relevans for europeisk markedssituasjon, foretatt etter at selve litteratursøket er gjennomført, vurderes ikke som tilstrekkelig og gir stor risiko for seleksjonsskjevheter. På forespørsel fra Legemiddelverket oppgir AbbVie at siden studiene valgt ut til de indirekte sammenligningene er tilpasset et bredere europeisk marked, vil de ikke nødvendigvis være relevante for norsk klinisk praksis og AbbVie har ikke gjort individuelle tilpasninger til ulike europeiske land. Selv om Legemiddelverket mener at studiene inkludert i de indirekte sammenligningene og PICO i hovedsak er relevante for denne metodevurderingen, er begrunnelsen for å ekskludere andre studier utilstrekkelig og lite transparent. At kun en behandlingsarm er relevant er ikke i seg selv et valid argument for å ekskludere studier, og når det i tillegg mangler en redegjørelse for hvorfor for eksempel klorambucil monoterapi (MaBL, CLL11 og COMPLEMENT1) er relevant, mens CLL8-studien, hvor FC sammenlignes med FCR, ikke er det, blir risikoen for seleksjonsskjevhet svært stor. Blant de ni utvalgte studiene inngår det også en studie (COMPLEMENT1) hvor kombinasjonsbehandling mellom klorambucil og ofantumumab er sammenlignet med monoterapi klorambucil, til tross for at ingen av behandlingsarmene er aktuelle i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har etterspurt en mer detaljert begrunnelse for eksklusjon av studiene, men AbbVie har ikke redegjort ytterligere. Følgelig mener Legemiddelverket at AbbVies dokumentasjon ikke gir grunnlag for å vurdere om flere av de identifiserte studiene burde vært benyttet. AbbVie er uenig i dette og mener det bare er de direkte relevante behandlingene man trenger informasjon om til metodevurderingen som skal inkluderes og informere nettverket. Siden AbbVie selv har valgt å inkludere både direkte relevante behandlinger og behandlinger som ikke er relevant for metodevurderingen i nettverket, er denne argumentasjonen ikke i samsvar med dokumentasjonen som er levert inn. Legemiddelverket mener dessuten at argumentet fra AbbVie ikke er riktig; alle relative effekter som kan informere nettverket skal inkluderes. Følgelig skal ikke nettverket avgrenses kun til direkte relevante behandlingsmetoder. Basert på innsendt dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere hvilken retning inklusjon av flere eller færre behandlingsregimer og studier ville påvirket resultatene av de indirekte sammenligningene.

INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

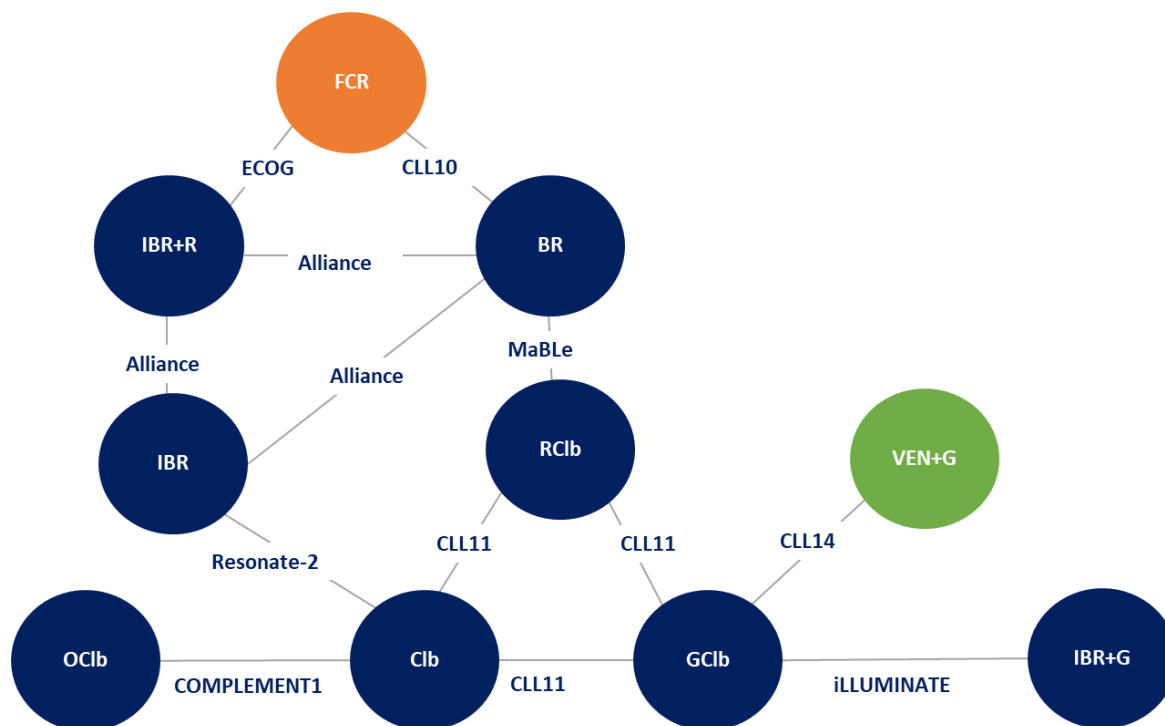
To indirekte sammenligninger (nettverksmetaanalyser, NMA) ble utført basert på studiene i litteratursøket som er omtalt over. AbbVie oppgir at målet med analysene er å estimere den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab versus klorambucil monoterapi, klorambucil + obinutuzumab, klorambucil + rituksimab (ClbR), klorambucil + ofantumumab (ClbOfa), ibrutinib (Ibr), ibrutinib + obinutuzumab (IbrO), ibrutinib + rituksimab (IbrR), bendamustin + rituksimab (BR) og fludarabin + syklofosfamid + rituksimab (FCR) i henhold til utfallsmålene progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Sammenligningene ble opprinnelig utført i 2018, men oppdatert med lengre oppfølgingsdata i 2019. I den opprinnelige analysen var komitévurdert PFS utfallsmål, mens de

oppdaterte analysene som utgjør dokumentasjonen innsendt til Legemiddelverket inneholder data for både komitévurdert og utprøvert PFS.

I figurene under er AbbVies base-case og scenarioanalyse presentert.



Figur 7. "Unfit" nettverk - AbbVies base-case



Figur 8. "Overall" nettverk som inkluderer både "fit" og "unfit" studier - AbbVies scenarioranalyse

I avsnittene under følger beskrivelse og vurdering av sammenliknbarhet med hensyn på studiedesign og pasientkarakteristika, samt en kort beskrivelse av inputdata og metodikk fra de indirekte sammenlikningene.

Klassifisering av studier

AbbVie har brukt «fitness» som klassifisering av de indirekte studiene. «Fitness» hos KLL pasienter kan forstås som pasientenes egnethet for å motta fludarabinbaserte behandlingsregimer. Dette er ikke en formell klassifisering, men evalueres individuelt i klinisk praksis. Vurderingen er basert på flere faktorer og involverer organfunksjon (CIRS-skår), komorbiditeter (ECOG-skår) og livsutsikter, og er sammen med alder og cytogenetisk status av betydning for valg av behandling. Majoriteten av de randomiserte kliniske studiene som ble identifisert i litteratursøket spesifiserte ikke om studiepopulasjonen var «fit», «unfit» eller inkluderte både «fit» og «unfit» pasienter. AbbVie har valgt følgende kriterier for å klassifisere studiene som er inkludert i de indirekte sammenlikningene som «fit» eller «unfit»:

- «Fit»: Pasienter under 65 år med en CIRS-skår under 6, samt pasienter egnet for behandling med fludarabin.
- «Unfit»: Pasienter fra 65 års alder, eller yngre enn 65 år, men med en CIRS-skår over 6. Pasienter ble også definert som «unfit» hvis de ikke var egnet for fludarabinbehandling.

I AbbVies base-case er kun studier hvor studiepopulasjonen er klassifisert som «unfit» inkludert. Studier som har FCR som komparator er utelatt siden pasientene i disse studiene er vurdert som egnet for fludarabinbasert behandling og dermed klassifisert som «fit». En indirekte sammenlikning for

totalpopulasjonen av KLL-pasienter som inkluderer både «unfit» og «fit» er levert som en scenarioanalyse. Studiene som inngår i nettverkene er for øvrig identiske.

AbbVies klassifisering av studiepopulasjonene i de inkluderte studiene som «fit» eller «unfit» er vist i Tabell 14.

Tabell 14. Klassifisering av inkluderte studier som "fit" eller "unfit".

Trial name	Comparators	Age (years)		CIRS score	Fludarabine eligibility status	Fitness category
		<65	≥65	≥6		
CLL14	VEN+G	+	+	+	N/A	Unfit
	GClb					
CLL11	Clb	+	+	+	N/A	Unfit
	RClb					
	GClb					
MaBLe	BR	+	+	NR	+	Unfit
	RClb					
CLL10†	BR	+	+	-	NR	Fit
	FCR					
Resonate-2	IBR	-	+	NR	NR	Unfit
	Clb					
iLLUMINATE	IBR+G	+	+	+	NR	Unfit
	GClb					
COMPLEMENT1	OClb	+	+	NR	+	Unfit
	Clb					
ECOG†	IBR+R	+	+	NR	-	Fit
	FCR					
Alliance	BR	-	+	NR	NR	Unfit
	IBR+R					
	IBR					

Source: Clinical trials.gov. Abbreviations: VEN+G: Venetoclax plus Obinutuzumab; GClb: Chlorambucil plus Obinutuzumab; Clb: Chlorambucil monotherapy; BR: Bendamustine plus Rituximab; RClb: Chlorambucil plus Rituximab; FCR: Fludarabine plus Cyclophosphamide plus Rituximab; IBR: Ibrutinib monotherapy; IBR+G: Ibrutinib plus Obinutuzumab; OClb: Chlorambucil plus Ofatumumab; IBR+R: Ibrutinib plus Rituximab. NR: not reported. CIRS: Cumulative illness rating scale.

†: CLL10 and ECOG trials were included in the overall network only.

Legemiddelverkets vurdering

AbbVie har benyttet en todeling av studiene i «fit» og «unfit» som en grovinnstilling for å skille ut de pasientene som ikke er egnet for fludarabinbasert behandling. Imidlertid er en slik «fitness»-vurdering, altså egnethet for fludarabinbaserte behandlingsregimer, en subjektiv, ikke-standardisert vurdering som benyttes på individnivå i klinisk praksis. Inndelingen er dermed ikke egnet til å klassifisere hele studier. «Fitness» er kun en av flere faktorer som spiller inn på behandlingsvalg i klinisk praksis. Det kliniske miljøet som Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at andre faktorer er av større betydning; pasienter egnet for fludarabinbasert behandling etter AbbVies kriterier, vil likevel ikke anbefales denne behandlingen dersom de har en cytogenetisk fenotype som tilsier at de heller burde få andre behandlingsalternativer. Legemiddelverket mener følgelig at klassifiseringen av studier i «fit» og «unfit» ikke har noen klar relevans for denne metodevurderingen.

Studiedesign

De fleste studiene var prospektive, fase 3, randomiserte, åpne multisenterstudier. Shanafelt et al. (ECOG-studien) og Woyach et al. (Alliance-studien) rapporterte ikke om studiene var åpne eller ikke.

Pasientantallet (ITT-populasjon) i behandlingsarmene i de inkluderte studiene varierte fra 113 til 354.

Legemiddelverket har i tabellen under laget en oversikt over faktorer relatert til studiedesign i de inkluderte studiene. Sammenstillingen baserer seg i hovedsak på opplysninger gitt i innsendt dokumentasjon fra AbbVie. Ved ufullstendig informasjon er primærpublikasjonene oppgitt av AbbVie benyttet.

Tabell 15. Oversikt over studiedesign i studier som inngår i ITC.

Trial name/ IDs	CLL14	COMPLEMENT1	ILLUMINATE	RESONATE-2	ALLIANCE
Study centres	196 sites in 21 countries	109 sites in 16 countries	74 sites in Australia, Canada, Israel, New Zealand, Russia, Turkey, the EU, and the US	Multicenter in 16 countries	219 sites in US and Canada
Blinding	Open label	Open label	Open label	Open label	NR
Participants	N=432	N=447	N=229	N=269	N=547
Interventions	Venetoclax p.o.: C1-2: D22 C1 – 5w dose ramp-up (1w 20, 50, 100, and 200 mg, 1w 400 mg SID) C3-12: 400 mg SID + Obinutuzumab i.v.: C1: 100 mg d1, 900 mg d2, (or 1000 mg d1), 1000 mg d8 and d15 C2-6: 1000 mg d1	Chlorambucil p.o.: ≤12C: 10 mg/m ² d1–7 Cum. dose: 763 mg + Ofatumumab i.v.: C1: 300 mg d1, 1000 mg d8 C2-12: 1000 mg d1 Median treatment duration: 6 cycles	Ibrutinib p.o.: All cycles: 420 mg SID + Obinutuzumab i.v.: C1: 100 mg d1, 900 mg d2, 1000 mg d8 and d15 C2-6: 1000 mg d1	Ibrutinib p.o.: All cycles: 420 mg SID	Ibrutinib p.o.: All cycles: 420 mg SID Median treatment duration: 32 mo. One group Ibr monotherapy, one group combination with: Rituxsimab i.v.: C1: 375 mg/m ² d0 C2-6: 500 mg/m ² d1
Comparators	Chlorambucil p.o.: C1-12: 0.5 mg/kg d1 and d15 Cum. dose: NR + Obinutuzumab i.v.: C1: 100 mg d1, 900 mg d2, (or 1000 mg d1), 1000 mg d8 and d15 C2-6: 1000 mg d1	Chlorambucil p.o.: ≤12C: 10 mg/m ² d1–7 Cum. dose: 728 mg Median treatment duration: 6 cycles	Chlorambucil p.o.: C1-6: 0.5 mg/kg d1 and d15 Cum. dose: NR + Obinutuzumab i.v.: C1: 100 mg d1, 900 mg d2, 1000 mg d8 and d15 C2-6: 1000 mg d1	Chlorambucil p.o.: ≤12C: 0.5-0.8 mg/kg d1 and d15 Cum. dose: NR Mean treatment duration: NR (40 % received 12 cycles)	Bendamustine i.v.: C1-6: 70-90 mg/m ² d1 and d2 + Rituxsimab i.v.: C1: 375 mg/m ² d0 C2-6: 500 mg/m ² d1

Data cuts	August 2018 August 2019	NR	NR	NR	October 4, 2018
Median follow-up (data cut used in ITC in bold)	28 months 40 months	29 months 60 months	31 months	18 months 29 months 44 months 60 months	38 months
Primary outcome	INV-PFS	PFS, INV&IRC	IRC-PFS	IRC-PFS	PFS, not specified
Secondary outcomes eligible to this review	PFS (IRC), MRD negativity, ORR, CR, OS, Safety	OS, Time to Progression, ORR, CR, MRD, TTNT, Safety,	PFS in high-risk population (del17p or TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV), ORR, % uMRD, % OS, Safety	OS, ORR, Safety	OS, CR, MRD negativity, AE,
Methods of randomisation	Patients randomised 1:1 Stratification by - Binet stage - Geographic region	Patients randomised 1:1 Stratification by - Age (<65 vs. >65 y) - ECOG (0-1 vs. 2) - Binet stage	Patients randomised 1:1 Stratification by - Binet stage - Geographic region - ECOG (0-1 vs. 2) - Cytogenetics (del17p ± del11q vs del11q without del17p vs neither del11q nor del17p)	Patients randomised 1:1 Stratification by - ECOG (0-1 vs. 2) - Rai stage (≤II vs. III or IV)	Patients randomised 1:1:1 Stratification by - Rai stage (intermediate vs. high) - ZAP70 methylation status - Status with regard to del17p or del11q
Planned end of treatment	Fixed treatment duration for all treatments.	Minimum 3, up to 12 cycles or until best response, defined as a clinical response that did not improve with additional 3 cycles of therapy.	Ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity. Obinutuzumab – fixed treatment duration.	Until disease progression, lack of efficacy (lack of complete or partial response), or development of an unacceptable level of toxic effects.	Ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity. BR fixed treatment duration.
Details of crossover	No crossover allowed.	No crossover allowed.	Patients in the chlorambucil plus obinutuzumab group could receive ibrutinib in crossover after IRC-confirmed disease progression.	Patients in the chlorambucil group could receive ibrutinib in crossover after IRC-confirmed disease progression.	Patients in the BR group who had disease progression could cross over to receive ibrutinib within 1 year after progression.
Statistical methods	Details regarding primary analysis NR. To control for multiplicity, key secondary efficacy end points were analyzed with a	Summarised PFS in Kaplan-Meier curves and compared treatment groups with a stratified log-rank test adjusted	Tests of endpoints were performed at the two-sided significance level of 0.05 based on a serial gatekeeping testing procedure.	The primary analysis was a two-sided log-rank test stratified ECOG performance-status score and Rai stage.	The primary analysis of PFS included all patients who underwent randomization except

	prespecified hierarchical testing procedure	for randomisation stratification factors.			those who, after randomization, were determined to have not met the eligibility criteria at screening. P values for the primary analysis are one-sided.
--	---	---	--	--	--

Duration of treatment cycles: 28 days in all trials

Trial name/ IDs	MaBLe	CLL11	CLL10	ECOG
Study centres	Multicenter; International, details NR	189 sites in 26 countries	158 sites in 5 countries	US [Based on authorship details]
Blinding	Open label	Open label	Open label	NR
Participants	N=357 (TN=241)	N=781	N=561	N=529
Interventions	Bendamustine i.v.: C1-6: 90 mg/m ² d1 and d2 + Rituximab i.v.: C1: 375 mg/m ² d1 C2-6: 500 mg/m ² d1	Chlorambucil p.o.: C1-6: 0.5 mg/kg d1 and 15 Cum. dose: 366-400 mg* + Obinutuzumab i.v.: C1: 1000 mg d1 (after protocol amendment dose split d1 and d2), d8 and d15 C2-6: 1000 mg d1	Bendamustine i.v.: C1-6: 90 mg/m ² d1 and 2 + Rituximab i.v.: C1: 375 mg/m ² d0 C2-6: 500 mg/m ² d1	Ibrutinib p.o.: All cycles: 420 mg SID + Rituximab i.v.: C2: 50 mg/m ² d1, 325 mg/m ² d2 C3-7: 500 mg/m ² d1
Comparators	Chlorambucil p.o.: C1-6: 10 mg/m ² d1-7 Cum. dose: 720 mg + Rituximab i.v.: C1: 375 mg/m ² d1 C2-6: 500 mg/m ² d1	Chlorambucil p.o.: C1-6: 0.5 mg/kg d1 and 15 Cum. dose: 366-400 mg One group Clb monotherapy, another in combination with: Rituximab i.v.: C1: 375 mg/m ² d1 C2-6: 500 mg/m ² d1	Fludarabine i.v.: C1-6: 25 mg/m ² d1-3 + Cyclophosphamide i.v.: C1-6: 250 mg/m ² d1-3 + Rituximab i.v.: C1: 375 mg/m ² d0 C2-6: 500 mg/m ² d1	Fludarabine i.v.: C1-6: 25 mg/m ² d1-3 + Cyclophosphamide i.v.: C1-6: 250 mg/m ² d1-3 + Rituximab i.v.: C2: 50 mg/m ² d1, 325 mg/m ² d2 C3-7: 500 mg/m ² d1
Data cuts	NR	May 2013 April 2014 October 2017	NR NR	NR
Median follow-up (data cut used in ITC in bold)	23 months	NR NR (approx. 36 mo.) Approx. 60 months	37 months 58 months	33 months
Primary outcome	CR	INV-PFS	INV-PFS (confirmed by IRC)	PFS, not specified

Secondary outcomes eligible to this review	PFS, OS, TTNT, MRD, Safety, CR, ORR	Response rates, MRD negativity, TTNT, OS, Adverse events	OS, ORR, MRD status, Safety, DoR	OS, Grade 3 and 4 treatment-related AE
Methods of randomisation	NR	Patients randomised 1:2:2 (Clb:ClbO:ClbR) Stratification by - Binet stage - Geographic region	Patients randomised 1:1 Stratification by - Binet stage - Geographic region	Patients randomised 2:1 Stratification by - Age (<60 vs. 60-70 y) - ECOG (0-1 vs. ≥2) - Rai stage (≤II vs. III or IV) - Del(11q)
Planned end of treatment	Fixed treatment duration	Fixed treatment duration	Fixed treatment duration	Ibr until disease progression/ unacceptable side effects
Details of crossover	NR	Patients in chlorambucil-alone group who developed progressive disease during treatment/ within 6 mo. after end of treatment allowed to cross over to the obinutuzumab–chlorambucil group.	NR	NR
Statistical methods		The primary analysis was a two-sided log-rank test stratified according to Binet stage.	The primary endpoint analysis was a multi-variable Cox regression analysis including stratification factors. Then a Cox PH model was applied to PFS, including treatment, country, Binet stage, and other prognostic factors.	Stratified log-rank tests used to compare time-to-event distributions. Hazard ratios estimated by stratified Cox proportional-hazards models.

† CLL10 and ECOG were only included in the overall network. Forkortelser: B – bendamustin, C – syklofosamid, Clb – klorambucil, ECOG – eastern cooperative oncology group, F – fludarabin, Ibr – ibrutinib, IGHV – immunoglobulin heavy chain gene, PFS – progresjonsfri overlevelse, O – obinutuzumab, R – rituksimab, Ofa – Ofatumumab; NR: not reported. IRC: Independent Review Committee-assessed. INV: Investigator-assessed.

* As reported in discussion in MaBLE-study

For mange av studiene er det flere publikasjoner og AbbVies begrunnelser for hvilken publikasjon som er benyttet er gjengitt i tabellen under.

Tabell 16. Studier og publikasjoner inkludert i ITC (tabell fra AbbVie)

Trial	Publications used in the NMA	Additional publications, retrieved from the clinical SLR	Reasons for not using these publications
CLL14	Data on file (August 2019 data cut)	Fischer, 2019. Venetoclax and Obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. <i>The New England Journal of Medicine</i> .	Same hazard ratios reported as based on data on file (August 2018 data cut).
		Fischer, 2019. Effect of fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic	Unclear whether estimates for PFS are INV-assessed or IRC-assessed.

		leukemia (CLL) and comorbidities. ASCO conference abstract.	
		Fischer, 2019. Fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab improves progression-free survival and minimal residual disease negativity in patients with previously untreated CLL and comorbidities. <i>EHA conference abstract.</i>	Same hazard ratios reported as based on data on file (August 2018 data cut).
		Tausch, 2019. Genetic markers and outcome in the CLL14 trial of the GCLLSG comparing front line Obinutuzumab plus Chlorambucil or Venetoclax in patients with comorbidity. <i>EHA conference abstract.</i>	Reports on CLL14 results for subgroup with del17p mutation.
		Al-Sawaf, 2019. High efficacy of Venetoclax plus Obinutuzumab in patients with complex karyotype (CKT) and chronic lymphocytic leukemia (CLL): a prospective analysis from the CLL14 trial. <i>EHA conference abstract.</i>	Reports on results for CKT, defined as presence of ≥ 3 chromosomal aberrations, subgroups.
COMPLEMENT1	Hillmen, et al. 2015 (59)	Offner, 2019. Long-term follow-up of previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ofatumumab (OFA) and chlorambucil (CHL): Final analysis of the phase 3 COMPLEMENT 1 trial. <i>ASCO Conference abstract.</i>	Updated PFS outcome only reported for INV-assessed PFS, not IRC-assessed as we used in the NMA. To keep the follow-up duration between OS and PFS aligned, we did not update the OS and/ or PFS hazard ratio based on the Offner publication.
iLLUMINATE	Moreno, et al. 2019 (36)	<i>No additional evidence retrieved from the SLR</i>	N.A.
Resonate-2	Barr, et al. 2018 (48) plus Tedeschi, 2019. iwCLL2019 oral presentation (estimates of PFS and OS were used in the NMA)	Tedeschi, 2019. Five-year follow-up of patients receiving Ibrutinib for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>EHA conference abstract.</i>	Longer follow-up but not reporter whether PFS was INV-assessed or IRC-assessed.
		Burger, 2018. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): A 4-year experience from the Resonate-2 study. <i>EHA conference abstract.</i>	Updated PFS outcome only. To keep the follow-up duration between OS and PFS aligned, we did not update the PFS hazard ratio based on the Burger publication.
Alliance	Woyach, et al. 2018 (38)	<i>No additional evidence retrieved from the SLR</i>	N.A.
MaBLE	Michallet, et al. 2018 (54)	<i>No additional evidence retrieved from the SLR</i>	N.A.
CLL11	Goede, et al. 2015 (55)	Goede, 2018. Overall survival benefit of Obinutuzumab over Rituksimab when combined with Chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: Final survival analysis of the CLL11 study. <i>EHA conference abstract.</i>	The EHA abstract provides updated hazard ratios for PFS and OS, but not for all treatment arms of the study.
CLL10†	Eichhorst, et al. 2016 (57)	Eichhorst, 2016. Favorable Toxicity Profile and Long-Term Outcome of Elderly, but Physically Fit CLL Patients (pts) Receiving First Line Bendamustine and	The full publication was used instead of the conference

		Rituksimab (BR) Frontline Chemoimmunotherapy in Comparison to Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituksimab (FCR) in Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Update Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). <i>ASH conference abstract.</i>	abstract to have more details on the results.
ECOG†	Shanafelt, et al. 2018 (95)	<i>No additional evidence retrieved from the SLR</i>	N.A.

† The trials included only fit patients

Legemiddelverkets vurdering

I vurderingen av studiene som inngår i de indirekte sammenligningene er det et overordnet problem at dokumentasjonen fra AbbVie er gjennomgående uoversiktlig. AbbVie har benyttet flere ulike publikasjoner som kilder til de fleste studiene, men siden dokumentasjonen er til dels inkonsistent og lite transparent med hensyn til hvor ulike opplysninger er hentet fra, har det vært svært utfordrende for Legemiddelverket å få oversikt over hvilke data fra de ulike studiene som er benyttet. Dette vanskeliggjør en god vurdering og medfører i seg selv usikkerhet.

Studiene har ulikheter i design som kan påvirke resultatet av en indirekte sammenlikning. AbbVie oppgir i sin drøfting at oppfølgingstiden i studiene varierer mellom 18 og 34 måneder. I NMA-ene innsendt til Legemiddelverket, hvor det er benyttet oppdaterte datakutt, er imidlertid oppfølgingstiden mellom 29 og 60 måneder. Dette innebærer mer modne data, men fremdeles en betydelig variasjon i oppfølgingstiden. Betydningen av dette er ikke drøftet av AbbVie. Ulik lengde på oppfølgingstiden vil kunne innvirke på resultatene ettersom modenheten av dataene vil være forskjellig, og dermed er effektestimaterne beheftet med varierende grad av usikkerhet. Mer modne data kan gi snevrere konfidensintervall og mindre standardfeil som vil kunne virke inn i en indirekte sammenlikning.

Videre ble det observert ulikheter i dosering mellom studiene, i all hovedsak for klorambucil. I innsendt dokumentasjon trekker AbbVie fram at det for klorambucil var forskjeller både i doseringsregime og kumulativ dose mellom COMPLEMENT1, RESONATE-2 og CLL11-studiene, men at ulikhetene i dosering er akseptabel siden den ble godtatt i en tidligere metodevurdering (TA344) til National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Legemiddelverket mener at vurderingen av klinisk relevans i doseringsforskjeller bør begrunnes med faglige argumenter; å kun trekke fram NICE sine beslutninger er derfor ikke tilstrekkelig. Videre er det vesentlig at det i flere av studiene ikke er oppgitt median behandlinglengde og/eller kumulativ dose for benyttede legemidler. Basert på opprinnelig innsendt dokumentasjon var det derfor ikke grunnlag for å sammenligne forskjeller knyttet til dosering mellom de fleste studiene. På forespørsel fra Legemiddelverket har AbbVie levert en grundigere drøfting av forskjellene i klorambucildosering mellom studiene og har estimert kumulativ dose klorambucil i de studiene hvor dette ikke var oppgitt. I tråd med Legemiddelverkets vurdering mener også AbbVie at forskjellene i kumulativ dose av klorambucil i kombinasjon med manglende informasjon om dosering medfører usikkerhet. Imidlertid argumenterer de for at variasjoner i dosering av klorambucil også forekommer i klinisk praksis siden dosen tilpasses til pasienten. Selv om Legemiddelverket mener at dette argumentet kan være relevant i et klinisk perspektiv, bidrar det ikke til å redusere usikkerheten knyttet til doseringsforskjeller mellom de inkluderte studiene. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at selv om forskjellene i kumulativ dose og behandlinglengde av klorambucil er vesentlig, har

klorambucil i utgangspunktet dårlig effekt ved behandling av KLL. Dermed blir den kliniske betydningen av disse forskjellene usikker. De kan likevel ikke utelukke at forskjellene vil kunne påvirke resultatene, men det er vanskelig å si noe konkret om størrelsesorden. AbbVies supplerende beregninger av kumulativ dose klorambucil tar utgangspunkt i tilgjengelige opplysninger i de studiene hvor dette ikke var oppgitt, basert på en gjennomsnittsperson på 75 kg og 1,82 m² kroppsoverflate. Selv om det må tas hensyn til at beregningene er unøyaktige, mener Legemiddelverket at de likevel gir et grunnlag for å kunne vurdere forskjellene mellom studiene. Ifølge beregningene er estimert kumulativ dose i CLL14 og COMPLEMENT1 (hhv. 773 og 764 mg) vesentlig høyere enn i RESONATE-2, CLL11 og iLLUMINATE (hhv. 533, 450 og 383 mg). Både CLL14, CLL11 og iLLUMINATE har klorambucil + obinutuzumab som komparatorarm, og median PFS i CLL14 er 35,6 måneder, betydelig lengre enn 29,2 og 19 måneder i henholdsvis CLL11 og iLLUMINATE. Selv om en slik naiv sammenligning av resultater fra ulike studier er svært usikker, er denne observerte samvariasjonen mellom median PFS i klorambucil + obinutuzumab-armene og den kumulative dosen av klorambucil i disse studiene eneste tilgjengelige informasjonen som kan belyse betydningen av disse doseringsforskjellene. Samvariasjonen indikerer at forskjellene i kumulativ dose kan være en faktor som forklarer noe av forskjellene i median PFS mellom disse studiene. Forskjellen i både kumulativ dose og PFS er størst mellom iLLUMINATE og CLL14, og som figur 8 og 9 viser, vil ikke eksklusjon av iLLUMINATE-studien bryte noen av loopene mot aktuelle komparatorer i norsk klinisk praksis. AbbVie har, til tross for oppfordring fra Legemiddelverket, likevel valgt å ikke levere scenarioanalyser som viser hvordan resultatene av de indirekte sammenligningene påvirkes ved ekskludering av de studiene med størst forskjeller i kumulativ dose klorambucil. Selv om Legemiddelverket erkjenner at det ikke er mulig å gjøre en fullstendig vurdering av betydningen av forskjeller knyttet til dosering av legemidler mellom de ulike studiene, mener vi at doseringsforskjellene kan ha betydning for den store variasjonen i PFS-estimerer mellom studiene og dermed bidra til at studiene ikke blir sammenlignbare.

Ulikheter i definisjonen av PFS vil påvirke en indirekte sammenlikning dersom forskjellen gjør at en pasient ikke ville blitt klassifisert på samme måte i alle studiene, og utprøvert PFS tenderer ofte til å vurdere responsraten høyere enn når PFS er vurdert av en uavhengig ekspertkomité (96). Selv om resultatene fra det primære datakuttet i CLL14-studien viser stor grad av samsvar mellom utprøvert- og komitévurdert PFS (se avsnitt 3.4.1), medfører utprøvert PFS i studier med et åpent design risiko for bias. Dette kan særlig gjøre det vanskelig å sammenligne resultater på tvers av studier. Definisjonen av progresjon var ulik mellom studiene inkludert i de indirekte sammenligningene. AbbVie oppgir at progresjon i iLLUMINATE-studien hovedsakelig ble målt ved CT-undersøkelser, mens andre teknikker ble benyttet i Alliance-studien. Det var kun utprøvert PFS som var tilgjengelig ved det oppdaterte datakuttet for CLL14-studien. Øvrige studier benyttet både utprøvert, komitévurdert og ikke-spesifisert PFS (se Tabell 15). AbbVie poengterer at hvordan progresjon er målt vil kunne være av betydning for analysene, men har likevel ikke redegjort for hvordan forskjellene i målemetoder og vurdering av PFS kan påvirke resultatene i de indirekte sammenligningene. Legemiddelverket har derfor etterspurt en slik redegjørelse, samt analyser basert på komitévurdert PFS, hvor AbbVie i sitt tilsvar har argumentert med nødvendigheten av å benytte utprøvert PFS siden dette var tilgjengelig ved siste datakutt i CLL14, mens man for øvrige studier måtte bruke det som var publisert. Som det kommer fram av tabellen under er det usikkerhet rundt målemetode for PFS i flere av studiene.

Tabell 17. Målemetode for PFS. Supplerende tabell fra AbbVie.

Trial name	Assessment	Comment
CLL14 (data on file)	INV	
COMPLEMENT1	IRC (INV)	INV was actually available but missed at data extraction. We apologize for this. However, HR IRC was 0,57 while INV was 0,58, and impact is expected to be negligible
iLLUMINATE	INV	Unchanged
Resonate-2	INV (IRC)	Whether INV or IRC is not stated, however due to length of follow up we would assume INV is most likely
Alliance	INV/IRC	Not stated
MaBLe	INV (IRC)	Not stated, however since all other outcomes are INV assessed we believe it is reasonable to assume that this is INV as well)
CLL11	INV	Unchanged
CLL10 ⁺	INV (IRC)	INV was confirmed by IRC, so reasonable to label this as INV in our view
ECOG	NR	Unchanged

I kontrast til at progresjon målt på ulike måter og både utprøvert, komitévurdert og ikke-spesifisert PFS er benyttet i de indirekte sammenligningene, er manglende informasjon om progresjon er vurdert av utprøver eller en ekstern komité oppgitt som begrunnelse for å ekskludere publikasjoner fra de indirekte sammenligningene (se Tabell 16). Legemiddelverket mener det er en svakhet at AbbVie ikke har sett på i hvilken grad det å inkludere både utprøvert og komitévurdert PFS i analysene medfører risiko for systematiske feil og usikkerhet. Siden uklarhet rundt målemetode er oppgitt som grunn til å ekskludere publikasjoner og AbbVie selv i påfølgende analyser ikke tar hensyn til dette, mener Legemiddelverket også at dette medfører risiko for utvalgsskjevhet. I åpne studier er komitévurdert PFS generelt foretrukket fremfor utprøvert.

Pasientkarakteristika

Tabellen under sammenstiller pasientkarakteristika i de inkluderte studiene.

Tabell 18. Studie- og pasientkarakteristikker for inkluderte studier (opplysninger fra AbbVie)

Trial name	Study phase	Treatment	Patients (N)	Median age (range) in years	Gender (% male)	ECOG score =			Median CIRS score	Median creatinine clearance in mL/min	Mutation type and status (%)		
						0 (%)	1 (%)	2 (%)			Del17 P	TP53	IGVH-unmut.
CLL14 (data on file)	3	VEN+G	216	72 (43-89)	67.6	41	46	13	9	65.16	8	7	56
		GClb	216	71 (41-89)	66.2	48	41	12	8	67.52			
COMPLETE1 (Hillmen, et al. 2015) (97)	3	OClb	221	69 (35-92)	64	39	53	8	9	<70mL/min ⁺	6	NR	56
		Clb	226	70 (36-91)	62	38	54	8	8	<70mL/min ⁺			
iLLU-MINATE (Moreno, et al. 2019) (98)	3	IBR+G	116	70 (66-75) ⁺	59	50	46	4	4	72	14	13	57
		GClb	113	72 (66-77) ⁺	68	46	48	6	4	69.6			
Resonate-2 (Barr, et al. 2018) (48)	3	IBR	136	73 (65-89)	65	44	48	8	NR	Cr CL < 60	NR	NR	43
		Clb	133	72 (65-90)	61	41	50	9	NR	Cr CL < 60			
Alliance (Woyach, et al. 2018) (38)	3	BR	182	70 (65-86)	65	54	41	5	NR	67	6	10	61
		IBR	182	71 (65-89)	68	48	49	3	NR	69			
		IBR+R	183	71 (65-86)	69	47	52	1	NR	67			
MaBle (Michallet, et al. 2018) (54)	3b	BR	121	72 (41-86)	58	51	41	7	NR	Normal Cr CL	5	NR	55
		RClb	120	72 (38-91)	67	49	43	7	NR	Normal Cr CL			
CLL11 (Goede, et al. 2015) (55)	3	Clb	330	72 (43-87)	64	NR	NR	NR	8	63.8	8	NR	61
		GClb	333	74 (39-88)	59	NR	NR	NR	8	62.5			
		RClb	118	73 (40-90)	62	NR	NR	NR	8	62.6			
CLL10† (Eichhorst, et al. 2016) (57)	3	FCR	279	62 (55-67) ⁺	71	64	34	2	2	87	NR	NR	61
		BR	282	61 (54-69) ⁺	74	64	36	0	2	86.4			
ECOG† (Shanafelt, et al. 2018) (95)	3	IBR+R	354								NR	NR	NR
		FCR	175	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR			

Abbreviations IGVH: immunoglobulin heavy chain gene; VEN+G: Venetoclax plus Obinutuzumab; GClb: Chlorambucil plus Obinutuzumab; Clb: Chlorambucil monotherapy; BR: Bendamustine plus Rituximab; RClb: Chlorambucil plus Rituximab; FCR: Fludarabine plus Cyclophosphamide plus Rituximab; IBR: Ibrutinib monotherapy; IBR+G: Ibrutinib plus Obinutuzumab; OClb: Chlorambucil plus Ofatumumab; IBR+R: Ibrutinib plus Rituximab. NR: not reported. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CIRS: Cumulative illness rating scale. NR: not reported + Range represents inter-quartile range; ++ 48% patients in the trial had a Cr CL or <70mL/min †: include only fit patients.

Legemiddelverkets vurdering

AbbVie oppgir at de har gjennomført en egnethetsvurdering (feasibility assessment) for vurdering av forskjeller i potensielle effektmodifiserende faktorer mellom studiene som inngår i de indirekte sammenligningene hvor utvalget av faktorer er basert på en gjennomgang av de inkluderte studiene og klinisk signifikans. Imidlertid beskrives ikke vurderingen mer inngående, heller ikke etter oppfølgende

spørsmål fra Legemiddelverket. Bestillingen for denne metodevurderingen tilsier at relevant pasientpopulasjon er voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL uavhengig av mutasjonsstatus. Studiepopulasjonene i de inkluderte studiene er imidlertid kun representative for ulike undergrupper av denne brede målpopulasjonen. Dette skyldes blant annet at store variasjoner i inklusjons- og eksklusjonskriterier mellom studiene gir utslag i ulikheter i demografiske faktorer mellom studiepopulasjonene. AbbVie oppgir at utvalget av pasientkarakteristikker som ble vurdert var basert på seleksjonskriteriene til de indirekte sammenligningene. Imidlertid kommer det ikke fram hvilke kriterier dette dreier seg om. Følgende pasientkarakteristikker skal være vurdert: median alder, CIRS-skår, ECOG-skår, 17p-delesjon/TP53-mutasjonsstatus, IGHV-mutasjonsstatus og kreatinin clearance. I «unfit»-nettverket (AbbVies base-case, se Figur 7) kommenterer AbbVie på observerte forskjeller i pasientkarakteristikker for CIRS-skår, og høyrisikostatus (definert som 17p-delesjon/TP53-mutasjon, og IGHV-mutasjonsstatus). I «unfit» + «fit»-nettverket (Figur 8) er det tilsvarende observert forskjeller i pasientkarakteristikker for alder, CIRS-skår, ECOG-skår, kreatinin-clearance og høyrisikostatus. I innsendt dokumentasjon oppgir AbbVie at disse faktorene ikke er tilstrekkelig forskjellige til å kunne ekskludere studiene fra analysene. Imidlertid har de ikke, selv om Legemiddelverket har forspurt dette, levert en redegjørelse som kan begrunne denne konklusjonen.

Som det framkommer av

Tabell 18 Tabell 18 varierer sykdomsstatus hos pasientene mye mellom studiene. I CLL14 er 12-13 % av pasientene klassifisert som ECOG grad 2, noe som tilsier at sykdommen i betydelig grad påvirker livet og funksjonsevnen, mens tilsvarende tall for i ALLIANCE-studien er 1-5 % avhengig av behandlingsarm. Tall for ECOG-status mangler i CLL11 og ECOG-studiene. Videre indikerer en høyere CIRS-skår mer komorbiditeter blant pasientene i CLL14-studien sammenlignet med øvrige studier hvor dette er rapportert. RESONATE-2, Alliance, MaBL e og ECOG-studiene har ikke oppgitt median CIRS-skår. Det er følgelig ikke mulig å vurdere komorbiditetstatus for pasientene i disse studiene. Samlet tilsier opplysningene om ECOG- og CIRS-skår at studiepopulasjonen i CLL14-studien er generelt sykere ved oppstart av studiene enn pasientene i komparatorstudiene, men dette er kun mulig å vurdere for noen få av studiene. Legemiddelverket mener i utgangspunktet at variasjonen i sykdomsstatus der denne er oppgitt er innenfor det man kan forvente. For KLL vil imidlertid sykdomsstatus være nært knyttet opp mot behandlingsvalg slik det er angitt i dagens behandlingsretningslinjer, i tillegg har sykere pasienter i utgangspunktet en dårligere prognose. Som det fremkommer av figur 8 og 9 er studiene som mangler opplysninger om ECOG- og/eller CIRS-skår sentrale for å kunne etablere relativ effekt mellom venetoklaks + obinutuzumab og komparatorerne som er aktuelle i norsk klinisk praksis. Siden BR eller FCR er benyttet i flere av studiene, tilsier dette at pasientene trolig er friskere enn pasientene i CLL14-studien, og uten opplysninger om komorbiditet- og funksjonsstatus kan man ikke vurdere om pasientpopulasjonene er tilstrekkelig like til å kunne sammenlignes. Legemiddelverket har følgelig etterspurt et drøfting av disse faktorene fra AbbVie. En subjektiv vurdering (f.eks. basert på tekstlige beskrivelser fra studiene) av komorbiditetsstatus og funksjon kunne potensielt muliggjort en vurdering tross for manglene talldata for ECOG- og CIRS-skår i flere av de sentrale studiene. Følgelig gir ikke dokumentasjonen fra AbbVie grunnlag for å vurdere om pasientpopulasjonene i studiene som er inkluderte i de indirekte sammenligningene er sammenlignbare.

Kronisk lymfatisk leukemi er en sykdom hvor man kjenner til at flere forskjellige cytogenetiske avvik og mutasjoner er viktige effektmodifiserende og/eller prognostiske faktorer. Blant annet kan det ventes at pasienter med 17p-delesjon/TP53-dysfunksjon, umutert IGVH-gen og 11q-delesjon har dårligere effekt av kjemoterapeutika. Pasienter med disse forandringene er derfor de som i hovedsak ventes å være aktuelle for behandling med venetoklaks i norsk klinisk praksis. I de inkluderte studiene varierer andelen av pasientpopulasjonen med umutert IGVH-status fra 43 til 61 %. Andelen pasienter med 11q-delesjon varierer fra 12 % i ibrutinib + obinutuzumab-armen av Alliance-studien til 22 % i RESONATE-2 og ECOG (se Tabell 4). Selv om slike variasjoner er innenfor det Legemiddelverket normalt vil kunne godta, er de ulike cytogenetiske faktorene i ulik grad redegjort for i de kliniske studiene noe som gjør det vanskelig å gjennomføre en fullstendig sammenligning av cytogenetiske avvik mellom studiene. Her er det også vesentlig at pasienter med 17p-delesjon var ekskludert fra flere studier (RESONATE-2 og ECOG), og at majoriteten av studiene ikke har oppgitt andelen pasienter med TP53-mutasjon (se

Tabell 18). Siden dette er en faktor som både gir dårligere prognose og er effektmodifiserende, kan den være av vesentlig betydning for PFS- og OS-estimatene fra studiene. Når det ikke er mulig å sammenligne andelen pasienter med TP53-dysfunksjon mellom studiene, ville det heller ikke vært mulig å justere for denne faktoren i en populasjonsjustert sammenligning. Legemiddelverket har derfor ikke bedt AbbVie om slike analyser, men har bedt AbbVie om en redegjørelse for betydningen av de observerte forskjellene i cytogenetiske avvik, samt oppdaterte indirekte sammenligninger uten RESONATE-2 og ECOG. Som tilsvar skriver AbbVie at det å ekskludere studiene som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon som eksklusjonskriterium (ECOG og RESONATE-2) ville svekket nettverket og underestimert den relative effekten av venetoklaks + obinutuzumab. AbbVie har følgelig ikke oppdatert analysene som er etterspurt av Legemiddelverket. Gitt AbbVies antagelser om at eksklusjon av disse studiene ville underestimert den relative effekten, mener Legemiddelverket at det ville styrket dokumentasjonen fra AbbVie om de viste dette i analysene.

Legemiddelverket vurderer at store forskjeller og mangler i rapportering av demografiske og sykdomsspesifikke faktorer, behandlingsregimer og utfallsmål medfører en så betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra en sammenligning som ikke er populasjonsjustert at forskjellene samlet fører til at studiene ikke er sammenlignbare. En kort beskrivelse av anvendte inputdata, metodikk og AbbVies resultater er imidlertid gjengitt under.

Inputdata

Relativ effekt for venetoklaks + obinutuzumab mot komparatorer ble evaluert ved å estimere hazard-ratioer (HR). Individuelle pasientdata var ikke tilgjengelig for Alliance-studien. For denne studien ble Kaplan-Meier kurver digitalisert og pasientdata simulert basert på Guyots algoritme (99). Disse ble validert ved å sammenlikne deskriptiv statistikk fra simulerte data med publiserte data.

Legemiddelverket mener at utfallsmålene PFS og OS er relevante, men som tidligere drøftet ventes ulikhetene i målemetodene for PFS å være av betydning og kan påvirke HR fra de individuelle studiene som er inputdata i AbbVies analyser.

Metode

AbbVie har gjennomført to nettverksmetaanalyser (se Figur 7 og Figur 8). Separate analyser ble gjennomført for hvert utfall (PFS og OS). Bayesiansk metodologi med ikke-informative priors ble anvendt i de statistiske analysene og «fixed effect»-analyse gjennomført. Generaliserte lineære modeller etter Dias et al (100) ble brukt til å analysere forskjellene i HR. Siden HR ikke er normalfordelt ble verdiene log-transformert før analysene.

Resultater

Tabell 19. NMA results for PFS in the unfit network

Treatment	\widehat{HR}	CrI 2.5%	CrI 97.5%
VenO (reference)			
Clb	16.832*	10.700	25.170
OClb	3.444*	2.372	4.824
RClb	8.971*	5.861	13.110
Ibr	2.508*	1.332	4.305

lbrO	0.924	0.485	1.607
lbrR	2.793*	1.208	5.503
BR	6.916*	3.172	13.110
OfaClb	8.179*	5.018	12.590

Tabell 20. NMA results for PFS in the overall network

Treatment	\widehat{HR}	CrI 2.5%	CrI 97.5%
VenO (reference)			
Clb	18.344*	11.680	27.530
OClb	3.441*	2.376	4.831
RClb	8.638*	5.660	12.690
lbr	2.290*	1.310	3.732
lbrO	0.923	0.481	1.611
lbrR	1.876	0.984	3.269
FCR	3.873*	2.081	6.613
BR	5.607*	3.201	9.186
OfaClb	10.535*	6.276	16.660

Oppsummering og konklusjon

Legemiddelverket mener at det er stor risiko for seleksjonsskjevhet som følge av at studiene som er inkludert i de indirekte sammenligningene ble valgt ut fra et bredere systematisk litteratursøk uten tydelige kriterier og begrunnelse for seleksjonen.

Det er flere viktige ulikheter mellom studiene som sammenlignes:

- Det er stor grad av variasjon i komorbiditetsstatus (CIRS-skår) og funksjonsstatus (ECOG-skår). Høyere CIRS- og ECOG-skår i CLL14-studien tilsier at pasientene er sykere enn pasientene i majoriteten av komparatorstudiene. Siden sykere pasienter i utgangspunktet har en dårligere prognose, er disse forskjellene av betydning for sammenlignbarheten med øvrige studier. I flere sentrale studier er ikke ECOG- og/eller median CIRS-skår rapportert og dermed ikke mulig å vurdere.
- Viktige prognostiske/effektmodifiserende markører (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon, IGHV-mutasjon) varierer mellom studiene og medfører betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra en ujustert sammenligning mellom studiene.
 - I flere av studiene er 17p-delesjon eksklusjonskriterium
- Det er forskjeller i behandlingens lengde og kumulativ dose for klorambucil.
- Det er stor variasjon i oppfølgingstid mellom studiene (ca. 2-5 år).
- Både utprøvervurdert og komitevurdert PFS er benyttet som utfallsmål i analysene og ulike kriterier er lagt til grunn for å vurdere PFS i de ulike studiene.
 - Siden det er uklart hvorvidt PFS-estimatene fra de ulike studiene som er inkludert er sammenlignbare medfører dette risiko for bias.

Legemiddelverket mener i utgangspunktet at usikkerheten knyttet til hver av de enkelte faktorene som er gjennomgått i avsnittene over kunne blitt undersøkt og potensielt justert for. For å muliggjøre en bedre

vurdering av både studieseleksjon og de sentrale faktorene av betydning for de indirekte sammenligningene har følgelig Legemiddelverket etterspurt oppdaterte analyser og redegjørelser fra AbbVie. AbbVie har imidlertid valgt å ikke oppdatere sine analyser og har i liten grad levert begrunnelser som belyser de aktuelle problemstillingene. De har følgelig ikke vist i hvilken grad forskjellene i potensielle effektmodifiserende faktorer kan ha påvirket resultatene av analysene. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med mener det ikke er evidens for at hvilket anti-CD20-antistoff man velger har betydning for behandlingseffekten, og i henhold til dette er rituksimab og obinutuzumab vurdert som klinisk likeverdige i gjeldende LIS-anbud. Dette står i kontrast til resultatene fra de indirekte sammenligningene, hvor det er betydelige effektforskjeller avhengig av hvilket anti-CD20-antistoff som er benyttet (se Tabell 19 og Tabell 20). I en samlet vurdering mener derfor Legemiddelverket at evidensgrunnlaget ikke er tilfredsstillende i foreliggende dokumentasjon siden det er for stor usikkerhet knyttet til resultatene av analysene. Innsendt dokumentasjon kan ikke anvendes til å anslå størrelse på relativ effekt av venetoklaks + obinutuzumab sammenliknet med de andre relevante behandlingene for tidligere ubehandlede pasienter med KLL.

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

I denne saken presenteres estimerte legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten ved behandling med venetoklaks + obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Det har dessverre ikke vært mulig å estimere budsjettvirkningen for det totale antallet behandlingslinjer ved KLL. Ved KLL er det normalt at pasientene gjennomgår en rekke behandlingslinjer.

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

Table 1 Firmaets utgangspunkt for å estimere antall pasienter aktuelle for den aktuelle behandlingen (kilde: AbbVie)

Parameter	Value	Source
Patients eligible for 1L treatment in 2020	141-171 (middle value 156)	See calculations from chapter 2.5
Population growth (annual)	0,69 %	Average annual population growth rate (101-104)
Proportion with del (17p)/TP53	14 %	Årsrapport for svensk KLL kvalitetsregister 2016(105)
Proportion without del (17p)/TP53	86 %	Årsrapport for svensk KLL kvalitetsregister 2016(105)

Tabellen er basert på tall hentet fra årsrapporten for lymfoide maligniteter (106) og årsrapporten for det svenske KLL kvalitetsregisteret(105). Årlig pasientvekst er basert på gjennomsnittlig populasjonsvekst i Norge de siste tre år (101-104). * estimatene for 2020 er ikke reelle da metoden ikke er innført enda.

Med bakgrunn i tallene over, har AbbVie tatt utgangspunkt i at 156 nye pasienter nye i den aktuelle pasientgruppen er aktuelle for 1. linje behandling årlig. Det er videre lagt til grunn en årlig vekst på 0,69 %, som medfører at det årlige antallet øker til 161 i år 5. Over tid øker antallet som behandles årlig, ettersom pasientene normalt lever og får behandling over flere/mange år. I år 5 er det antatt at det er 796 pasienter aktuelle for behandling i førstelinje eller senere behandlingslinjer.

Table 2 Firmaets estimerte fordeling av pasienter i 1. linje mellom ulike behandlingsregimer dersom VenO IKKE innføres

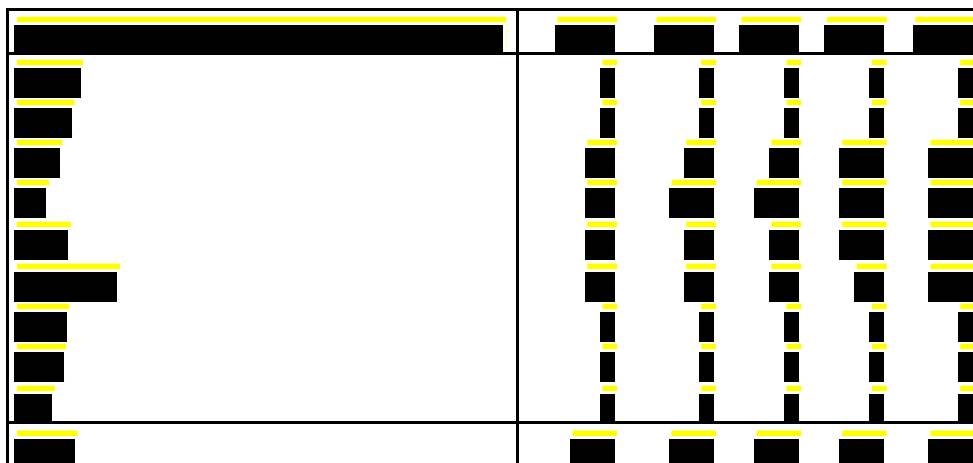


Table 3 Firmaets estimerte fordeling av pasienter i 1. linje mellom ulike behandlingsregimer dersom VenO innføres

Behandlingsregime	Estimert antall pasienter
VenO	~90 000
Andre behandlingsregimer	~1,7 millioner

Firma legger altså til grunn at VenO vil ta om lag [redacted] av markedet i førstelinje dersom legemiddelet besluttes innført til denne behandlingslinjen. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at drøyt 50 % av pasientene som trenger 1. linjebehandling bør ha noe annet enn kjemoimmunterapi. Disse pasientene vil være aktuelle for behandling med venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff. Det er imidlertid uklart hvordan fordelingen mellom venetoklaks og signalveishemmere vil være i klinisk praksis.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

AbbVie har benyttet den innsendte CUA modellen til å estimere kostnadene per pasient som legges til grunn i budsjettanalysene, og det er inkludert både kostnader til førstelinjebehandling og påfølgende behandlingslinjer. KLL er en sykdom der de aller fleste pasientene går gjennom en rekke behandlingsekvenser. Legemiddelverket vurderer på bakgrunn av dette, at det i denne saken kan være relevant å se på påfølgende behandlingslinjer i tillegg til den første behandlingslinjen for å vurdere budsjettvirkningen av å innføre et nytt legemiddel.

Imidlertid, som det er gjort er gjort rede for tidligere i denne utredningen, mener Legemiddelverket at den relative effekten som er estimert i den innsendte ITC er beheftet med for stor usikkerhet til å kunne legges til grunn i den helseøkonomiske modellen. Basert på den samme vurderingen, mener Legemiddelverket at effektforskjellene estimert i den aktuelle ITCen heller ikke kan legges til grunn for å estimere legemiddelkostnadene til de ulike behandlingsalternativene. Tid i PFS vil være en sentral driver for kostnadsestimatene for de ulike behandlingsalternativene, og påvirker de estimerte kostnadene fra AbbVie i stor grad. Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere om at de pasientene som trenger behandling oftest trenger flere behandlingslinjer, og den beste måten å redusere antall behandlingslinjer på er å sikre maksimal behandlingseffekt ved hver behandling. I den innsendte analysen fra AbbVie er estimerte legemiddelkostnader til påfølgende behandling (de første 5 år) på om lag 90 000 NOK ved behandling med VenO i førstelinje, mens de andre behandlingsalternativene har estimerte legemiddelkostnader til påfølgende behandlingslinjer opp mot 1,7 millioner. Basert på denne store

forskjellen i estimerte legemiddelkostnader til påfølgende behandling, legger AbbVie til grunn at det å innføre venetoklaks som førstelinjebehandling vil være kostnadsbesparende. Disse kostnadene henger sammen med modellert tid i påfølgende behandlingslinjer som i modellen er som angitt i Tabell 21 under.

Tabell 21 Oversikt over modellert tid i PFS, behandlingsvarighet av påfølgende behandling og legemiddelkostnader for påfølgende behandling benyttet til AbbVies innsendte analyser. Alle tallene er gjennomsnittsverdier fra analysene (Kilde: AbbVie)

Førstelinjebehandling	QALY-gevinst for VenO vs. komparator	Gjennomsnittlig modellert tid i stadie PFS (udiskontert, antall år)	Gjennomsnittlig modellert tid i påfølgende behandlingsregime (antall måneder)	Legemiddelkostnader til påfølgende behandling lagt til grunn i innsendt budsjettanalyse fra firma (NOK)
VenO	-	11,3	8	90 000
I + O	-0,045	11,8	28	**
I + R	0,224	7,2	85	**
I	0,524	6,1	91	350 000
OC1b	0,533	4,0	70	780 000
RC1b	1,386	1,8	126	1 700 000
Clb	2,777	1,0	94	1 300 000
BR	1,214	2,7	118	1 600 000
FCR	1,687	3,8	87	1 300 000

* ikke tilgjengelig i modell innsendt fra AbbVie

** ikke levert i budsjettanalysen

Som gjort rede for tidligere i denne rapporten, vurderer Legemiddelverket effektdataene som legges til grunn i den innsendte CUA-modellen som for usikre. Av dette følger det at også estimerte kostnader som er basert på disse effektdataene vurderes som for usikre. Basert på dette, vurderer ikke Legemiddelverket det som rimelig å basere en budsjettanalyse på kostnadsestimatene AbbVie har hentet fra den innsendte CUA-modellen. I innsendt budsjett er det kun venetoklaks + obinutuzumab, BR, FCR, ClbR og ibrutinib (for 17p-delesjon/TP53-mutasjon) som er inkludert.

Under presenteres beregning av de direkte legemiddelkostnadene til behandling med VenO som har fastsatt behandlingsvarighet på 12 behandlingssykluser (12 sykluser à 28 dager)

Tabell 22 Legemiddelkostnader til venetoklaks i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff

Legemiddel	Venclyxto/Gazyvaro kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Venclyxto/Gazyvaro kostnad basert på LIS AUP inkl. mva	Venclyxto/Rixathon kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Venclyxto/Rixathon kostnad basert på LIS AUP inkl. mva
Venclyxto	899 186	██████████	899 186	██████████
Anti-CD20- antistoff	333 650	██████████	157 646	██████████
Totalt per pasient	1 232 836	██████████	1 056 832	██████████

Kostnaden til VenO som førstelinjebehandling blir altså om lag 1,2 millioner NOK per pasient basert på maks AUP, mens den blir om lag ██████████ på LIS AUP. Dersom det legges til grunn at rituksimab brukes i stedet for Gazyvaro blir den samme kostnadsestimatene hhv. om lag 1,05 millioner NOK og ██████████. Alle priser er inkludert mva.

Den samlede kostnaden til å behandle 81 pasienter med Venetoklaks og obinutuzumab i førstelinje blir om lag 100 millioner NOK basert på maks AUP, og om lag ██████████ NOK basert på LIS AUP. Budsjettvirkningen vil imidlertid bli lavere ettersom legemiddelkostnaden til komparator bør trekkes fra. Det er også rimelig å trekke kostnadsbesparelser for påfølgende behandlingslinjer. Legemiddelverket har imidlertid ikke blitt presentert for data som med tilstrekkelig grad av sikkerhet kan estimere størrelsen på en slik kostnadsbesparelse.

Pasienter med del 17p/TP53 mutasjon

For disse pasientene er ibrutinib innført som førstelinjebehandling, og ibrutinib er ifølge kliniske eksperter ekspert Legemiddelverket har konferert med, førstevalget til denne pasientgruppen. Legemiddelverket vurderer det i denne sammenheng relevant å gjøre en kostnadssammenligning av disse to signalveishemmerne, og AbbVie har også levert inn en kostnadssammenligning for denne pasientgruppen.

Kostnadene til ibrutinib som er presentert i tabellen under. Det skal imidlertid bemerkes at ibrutinib kan ha en lenger behandlingsvarighet enn VenO, ettersom denne behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den.

Legemiddel	Kostnad basert på maks AUP inkl. mva	Kostnad basert på LIS AUP inkl. mva
Ibrutinib		
kostnad per 30 dager	62 925	
kostnad per 360 dager	755 097	

Kostnaden til 12 behandlingssykluser med VenO på [redacted] basert på LIS AUP inkl. mva. tilsvarer en behandlingsvarighet på om lag om lag [redacted] med Ibrutinib. I klinisk praksis er det forventet lenger behandlingsvarighet enn [redacted] med Ibrutinib i førstelinjebehandling av KLL, dette medfører at de gjennomsnittlige kostnadene til førstelinjebehandling med VenO vil være lavere enn for Ibrutinib.

Dersom det legges til grunn av 14 % av pasientene, dette tilsvarer om lag 20 pasienter med ubehandlet KLL årlig i Norge har del 17p/TP53 mutasjon vil kostnaden til venetoklaks og obinutuzumab for denne gruppen utgjøre 25 millioner NOK basert på maks AUP, og [redacted] NOK basert på LIS AUP. Dersom behandlingsvarigheten med Ibrutinib vedvarer [redacted] vil det være kostnadsbesparende å innføre VenO i førstelinje sammenlignet med I. Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlingslinjene.

Pasienter med 11q-delesjon

Dette er en annen undergruppe som har blitt trukket fram av kliniske ekspert som en undergruppe med særlig dårlig prognose og liten effekt av dagens tilgjengelige behandling i form av kjemoimmunterapi. Det antas at denne gruppen utgjør om lag 19 % av pasientgruppen, dvs om lag 30 pasienter.

Legemiddelkostnaden for venetoklaks og obinutuzumab hos pasienter med 11q-delesjon blir, dersom like stor som angitt over: om lag 37 millioner NOK basert på maks AUP og om lag [redacted] NOK basert på LIS AUP.

Hos denne gruppen er det imidlertid ikke aktuelt å gjøre en prissammenligning med Ibrutinib, ettersom dette legemiddelet ikke er besluttet innført til denne pasientgruppen. For denne pasientgruppen er FCR den mest aktuelle behandlingsoalternativet. Kostnadene til FCR i første linje er om lag 193 000 NOK basert på maks AUP og [redacted] basert på LIS AUP. Til sammenligning er kostnadene til venetoklaks og rituksimab om lag 1,05 millioner basert på maks AUP og om lag [redacted] basert på LIS AUP. Størrelsen og retningen på budsjettvirkningen vil bero på størrelsesforholdet mellom de økte kostnadene for venetoklaks og rituksimab i førstelinje sammenlignet med kostnadsbesparelsen i de påfølgende behandlingslinjene.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Vedlegg – AbbVie sine innspill til metodevurderingen

AbbVie ønsker å innlede med at vi har vært i dialog med Legemiddelverket på grunn av mangler i rapporten. Det er bra at det store behovet for tilgang for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, umutert IGHV-gen og 11q-mutasjon kommer klart frem. Vi støtter en innføring av behandling til disse gruppene raskt, noe som også reflekterer vårt opprinnelige innspill til en delt bestilling av metoden.

Likevel mener vi at for de resterende pasientene burde Legemiddelverket gjort økonomiske analyser og presentert en forventningsverdi med tilhørende usikkerhet, i tråd med de føringene som ligger i sentrale veiledere i Staten for gjennomføring av Samfunnsøkonomiske analyser. Når Legemiddelverket unnlater å tallfeste usikkerheten i datagrunnlaget og heller vente på mer data legger de sterke føringer på at de resterende pasientene uansett ikke skal få tilgang til denne medisinen før tidligst 2023. Dette er påfallende fordi de selv i metodevurderingen sier at det gjelder svært syke kreftpasienter og det er et stort behov for behandlingen. Det er vist mereffekt for deler av pasientpopulasjonen i en direkte sammenlignende studie men Legemiddelverket er usikre på hvor stor den relative effekten er i gruppen forøvrig. Samtidig viser AbbVie sine estimater at det er en sannsynlig kostnadsinnsparing ved bruken, dvs. både bedre effekt og sannsynlig innsparing, noe som ikke kommer tydelig frem.

AbbVie har ingen muligheter til å påvirke utfallet i denne saken fordi det ikke er tallfestet noen forventningsverdi. Vi kan ikke forhandle om pris for å bli kostnadseffektive fordi Legemiddelverket har unnlatt å regne på kostnadseffektivitet i sin analyse. Vi mener at i så måte har ikke Legemiddelverket oppfylt sitt oppdrag, fordi det foreligger ikke en metodevurdering som kan gi Beslutningsforum tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for de resterende pasientene. Beslutningsgrunnlaget er også presentert så teknisk at det er svært vanskelig for utenforstående å kunne gjøre andre vurderinger enn Legemiddelverkets.

Dersom resultatene og analysene hadde vært presentert fullstendig og på en mer balansert måte ville det blitt tydelig at AbbVie sine beregninger tilsier betydelige innsparinger for helsetjenesten.

Basert på rapporten til Legemiddelverket er det altså grunnlag for å beslutte på del(17p)/TP53-mutert og del(11q) populasjonene. I tillegg ønsker vi å poengtere at anbud med rangering sikrer at billigste produkt blir brukt, og dette kommer ikke tydelig fram i rapporten, men er relevant informasjon for beslutning i denne saken. For pasientgruppen forøvrig er utredningen mangelfull og det er ikke gjort en analyse for denne gruppen, til tross for at den eldste delen av pasientgruppen beviselig har effekt i den direkte sammenlignende studien, det er et stort behov for behandlingen, og det er levert omfattende indirekte dokumentasjon for gruppen som helhet. Vi oppfordrer derfor Beslutningsforum til å si ja til deler av populasjonen (del(17p)/TP53 og del(11q)) og be om en helseøkonomisk vurdering av pasientgruppen forøvrig basert på nåværende data, eller å si ja til alle.

Enighet om udekket behov for behandling og mereffekt ved behandling med venetoklaks

Legemiddelverket anerkjenner en vesentlig mereffekt av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab/rituksimab, samt at pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, umutert IGHV-gen og 11q-mutasjon er kjent å ha dårligere prognose og respons på kjemoimmunterapi enn andre grupper. Innspillet fra klinikere (gjengitt i rapporten) er en forventning om oppdatering av det norske handlingsprogrammet i tråd med de europeiske retningslinjene (ESMO):

«Kjemoimmunterapiregimene vil kun bli anbefalt til pasienter med mutert IGHV-gen, mens signalveishemmere og venetoklaks vil bli anbefalt både til pasienter med umutert IGHV-gen. Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon vil også bli anbefalt signalveishemmer eller venetoklaks, uavhengig av IGHV-status».

Enighet om verdi av behandling for pasientgruppene del(17p)/TP53 og del(11q)

Beslutningsgrunnlaget er svært tydelig på at man bør innføre behandlingen til pasientgruppen del(17p)/TP53-mutert.

Venetoklaks er tidsbegrenset behandling (12 sykluser à 28 dager), som sammenliknet med kontinuerlig behandling til progresjon (ibrutinib) vil være svært kostnadseffektivt. Det gis også en betydelig rabatt på venetoklaks i LIS anbudet.

Beslutningsgrunnlaget antyder at man bør innføre behandlingen til pasientgruppen del(11q) ettersom relativ effekt i denne gruppen kan sammenlignes med del(17p)/TP53-mutert og grunnlaget for innføring vil være det samme. Det er bestilt en metodevurdering for ibrutinib for denne gruppen, og man bør i beslutningen også vektlegge at de to behandlingene er ansett som faglig likeverdige og vil inngå i anbud slik at den rimeligste behandlingen vil foretrekkes.

Ufullstendig evaluering av pasientgruppen forøvrig

Når det gjelder pasientgruppen for øvrig er utredningen til Legemiddelverket svært mangelfull. Dette gjelder eldre pasienter, IGHV-umuterte pasienter og resten av indikasjonen, dvs. yngre IGHV muterte pasienter. Legemiddelverket uttaler at det ikke er mulig å evaluere kostnadseffektivitet basert på tilgjengelige data. Dette skiller seg fra vurderingen som er gjort av legemiddelmyndigheter i andre land i Europa. For eksempel er Sveriges utredning publisert og samsvarer med klinikerens syn: For størsteparten av indikasjonen var behandling med venetoklaks både bedre og rimeligere enn alternativet. Tilsvarende konklusjon er gjennomgående i Europa etter hvert som evalueringer blir ferdigstilt.

Vi mener det er svært kritikkverdig at man ikke følger de føringene som ligger i sentrale veiledere i Staten for gjennomføring av Samfunnsøkonomiske analyser, som utredningsinstruksen, rundskriv R109/14 og DFØ sin veileder i Samfunnsøkonomiske analyser. Det er alltid usikkerhet i de data som inngår i analysene, men man må likevel gjøre det som er mulig med de data man har tilgjengelig i den økonomiske analysen og deretter analysere usikkerheten. Vi mener det er en fagetats ansvar å strekke seg langt i å etablere en tallfestet analyse (etablere en forventningsverdi), men dersom man mener det ikke er mulig bør man gjøre alternative scenarier som konservative anslag, terskel-analyser (break even), best case-worst case analyser og lignende for å opplyse saken i tillegg til kvalitative vurderinger. Når Legemiddelverket ikke gjør beregningene, blir det vanskelig for Beslutningsforum å fatte en annen beslutning enn et avslag.

Likebehandling

Legemiddelverkets håndtering og evaluering håndteres vesensforskjellig fra utredningen og beslutning av idelalisib og ibrutinib (innført i 2015).

AbbVie mener

AbbVies innsendte dokumentasjon viser at venetoklaks har bedre effekt enn dagens behandling, det vil si at et avslag vil medføre et helsetap for pasientene. I tillegg vil helseforetakene spare betydelige beløp fordi man reduserer behandling i senere linjer der man forventer redusert effekt og et mer kostbart behandlingsforløp. Legemiddelverket er enige i at venetoklaks har bedre effekt og vil redusere behovet for behandling i senere linjer. Men Legemiddelverket unnlater å regne på dette fordi et sikkert anslag er vanskelig. AbbVie har gjort sitt beste for å svare på Legemiddelverkets spørsmål, og har levert begrunnelser i flere omganger for hvorfor vi mener antagelsene som er gjort i vår innsendte dokumentasjon er svært konservative og vil være i vår disfavør. Rapporten er svært lite transparent for beslutningstakere og det vil, etter vårt syn, være utfordrende å ta en beslutning da den utelater de analysene som er nødvendige for å kunne sammenligne venetoklaks med dagens behandlingalternativer.

En innføring av venetoklaks, på linje med andre europeiske land, vil sannsynligvis spare helseforetakenes budsjetter for betydelige summer i de kommende år. Produktet er et anbudsprodukt med rangering.

Rapporten er tydelig på at venetoklaks kan innføres for del(17p)/TP53-mutert og del(11q), men har unnlatt å evaluere for andre alvorlige pasientgrupper, eksempelvis IGHV-umuterte og høy alder. Det vil være en feilaktig beslutning å si nei til gruppen som ikke er evaluert. Slik vi ser det har Beslutningsforum to alternativer: Si ja til alle, eller si ja til deler av populasjonen og be om en helseøkonomisk vurdering av pasientgruppen forøvrig.