Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Venetoklaks (Venclyxto)

I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q)

ID2023_093

04.07.2025

Forord

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

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemiddelets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven §13 første ledd, se her for retningslinjer).
Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Venclyxto (venetoklaks) gitt i kombinasjon med legemiddelet Gazyvaro (obinutuzumab) (omtalt som VO). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriterings-kriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har vurdert at kombinasjonen VO har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjons-utvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenliknet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av VO i behandlings-algoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_093: En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå Direktoratet for medisinske produkter; DMP) for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	AbbVie
Preparat	I: Venclyxto II: Gazyvaro
Virkestoff	I: Venetoklaks II: Obinutuzumab
ATC-kode	I: L01X X52 II: L01X C15
Aktuell indikasjon	Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Virkningsmekanisme	*Venetoklaks* er en potent, selektiv hemmer av proteinet B-cellelymfom 2 (BCL-2), et anti-apoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i bl.a. KLL-celler, hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens. Venetoklaks binder seg til og blokkerer aktiviteten til BCL-2, noe som fører til utstrakt celledød og redusert vekst av kreftcellene. *Obinutuzumab* er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20-antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til en bestemt del av CD20-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 gjør at de nevnte lymfocyttene blir et mer «synlig» mål for immunologiske effektorceller som NK-celler ("natural killer cells"), makrofager og monocytter, og dermed lettere å eliminere.
Dosering	Venetoklaks gis peroralt (tabletter) i totalt 12 sykluser, hver syklus bestående av 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab (administrert som intravenøs infusjon) etterfulgt av 6 sykluser med venetoklaks som monoterapi. Dosering er i henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Venclyxto (venetoklaks) (se Tabell 3 for detaljer).

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Bestillingen gjelder for Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som ikke har del(17p)/TP53-mutasjon eller del(11q). I norsk klinisk praksis er rituksimab førstevalg av anti-CD20-antistoff og blir benyttet (i kombinasjon med venetoklaks) i stedet for obinutuzumab til de indikasjoner hvor kombinasjonsbehandlingen allerede er innført og der det i dag er konkurranse. AbbVie har ikke levert data og helseøkonomisk modell for kombinasjonen venetoklaks + rituksimab (VR) til bruk i denne metodevurderingen, til tross for at studien AbbVie har levert data fra inkluderte en VR-arm og at DMP har etterspurt dette. AbbVie mener de er forhindret fra å levere dokumentasjon på VR på grunn av den godkjente indikasjonsordlyden. Metodevurderingen er derfor begrenset til kun å gjelde for kombinasjonen VO, som er kombinasjonen omfattet av godkjent indikasjon for venetoklaks.

Sykdom

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	
Om sykdommen	KLL er en saktevoksende malign blodkreftsykdom. KLL utvikler seg fra B-lymfocytter, som er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge og hvert år diagnostiseres det 300–350 nye pasienter. Medianalder ved diagnosetidspunktet for KLL er ca. 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er omtrent 40 nye pasienter årlig som er egnet for og 55 nye pasienter årlig som er uegnet for behandling med FCR, og som dermed kan være aktuelle for behandling med kombinasjonen VO i Norge. Dette ekskluderer pasienter med TP53-mutasjon, 17p-delesjon og 11q-delesjon. I dette anslaget er det ikke tatt hensyn til at denne pasientgruppen kan bli tilbudt behandlinger som nylig er besluttet innført i norsk klinisk praksis, og det reelle pasientantallet som vil være aktuell for behandling med VO er derfor trolig noe overestimert.
Behandling i norsk klinisk praksis	De fleste pasientene med KLL er ikke behandlingstrengende ved diagnose-tidspunktet. De to gruppene med pasienter som omfattes av denne metodevurderingen er definert i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer: 1. Pasienter som er egnet for behandling med FCR: Yngre pasienter (<65–70 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse. 2. Pasienter som er uegnet for behandling med FCR: Eldre pasienter (>65–70 år) med god funksjonsstatus som er uegnet for FCR-behandling, og som kan anbefales behandling med bendamustin og rituksimab (BR).

	Etter at denne metodevurderingen ble igangsatt, har annen relevant behandling blitt besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum. Dette gjelder ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med KLL (ID2022_067) (besluttet innført 10.02.2025). Det gjelder også ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL, men med vilkår om at ibrutinib kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR) (ID2016_002) (besluttet innført 16.06.2025). Videre gjelder det zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL, men med vilkår om at legemiddelet kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med FCR (ID2022_102) (besluttet innført 17.03.2025).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	DMP har vurdert innsendt dokumentasjon for to pasientpopulasjoner: 1. Egnet for FCR: Yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlige komorbiditeter. 2. Uegnet for FCR: Eldre pasienter (>65 år) med god funksjonsstatus, og som kan anbefales behandling med BR.
Intervensjon	Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (VO).
Komparator	For populasjonene over er følgende komparatorer analysert: 1. Fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR) (egnet for FCR) 2. Bendamustin og rituksimab (BR) (uegnet for FCR)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk.
Hovedkilde til effektdata	CLL13/GAIA: en åpen, kontrollert og randomisert fase III-studie CLL14: en åpen, kontrollert og randomisert fase III-studie (Studiene er nærmere omtalt i kapittel 2.2).
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (maksimum 40 år)

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AbbVie og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysene som DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Tabell 1 viser analyseresultater av VO mot FCR som komparator, og Tabell 2 viser analyseresultater av VO mot BR som komparator. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidlene som inngår i analysen.

DMP vil påpeke at flere behandlingsalternativer nylig er innført ved tidligere ubehandlet KLL. Venetoklaks i kombinasjon med ibrutinib er innført for pasienter som er egnet eller uegnet for FCR. BTK-hemmere som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff er innført for pasienter som ikke er egnet for FCR. Det antas at disse behandlingene raskt kommer til å bli etablert som nye standardbehandlinger (framfor kjemoimmunterapi).

Tabell 1: Resultater fra DMPs hovedanalyse (VO sammenliknet med FCR)

	VO	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 673 439**	**1 435 506**	**237 933**
Totale QALYs Totale leveår	**11,102** **14,28**	**11,006** **14,28**	**0,096**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**2 488 000** **-**

Tabell 2: Resultater fra DMPs hovedanalyse (VO sammenliknet med BR)

	VO	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 734 960**	**1 235 853**	**499 107**
Totale QALYs Totale leveår	**8,286** **10,83**	**7,952** **10,54**	**0,334** **0,29**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 495 000** **1 723 000**

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen er i all hovedsak basert på den åpne, randomiserte og kontrollerte fase III-studien CLL13/GAIA, der kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab (VO) blir sammenliknet med kjemoimmunterapi (FCR - fludarabin + syklofosfamid + rituksimab, eller BR – bendamustin + rituksimab) hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Studien ble gjennomført i regi av «The German CLL Study Group» (Universitetet i Køln). Studien inkluderte tre ulike behandlings-grupper med venetoklaks, av disse er det kombinasjonen VO som er relevant for denne metodevurderingen. Totalt ble det inkludert 926 pasienter med tidligere ubehandlet KLL, og med sykdom som krevde behandling i henhold til internasjonale kriterier. Pasientene var uten 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, og hadde en relativt lav byrde av komorbiditeter (omtalt som «fit patient»). Pasienter med del(11q) responderer dårlig på behandling med kjemoimmunterapi og kan bidra til å øke de relative effektestimatene i sammenlikningen av VO versus kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Det var om lag 20 % av pasientene i CLL13/GAIA-studien som hadde slike mutasjoner. Dermed kan behandlingen med VO framstå som mer effektiv sammenliknet med kjemoimmunterapi enn det som vil kunne være tilfelle i norsk klinisk praksis.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT). Ved datakuttet brukt i den helseøkonomiske analysen (20.01.2022) og en median oppfølgingstid på 38,8 måneder, var median PFS ikke nådd i VO- eller FCR-armen, mens den var 49,2 måneder i BR-armen (95 % KI: 39,2-59,2). PFS var signifikant lengre for kombinasjonen VO sammenliknet med både FCR og BR. Ved samme analysetidspunkt var median OS ikke nådd i noen av behandlingsarmene. OS-data er svært umodne, men det kan synes å være en trend i retning av forbedret OS for VO (pasienter >65 år) versus BR, mens for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR er det liten/ingen forskjell. Heller ikke median TTNT var nådd i noen av behandlingsarmene ved datakuttet brukt i den helseøkonomiske analysen. TTNT var signifikant lengre for kombinasjonen VO (pasienter >65 år) sammenliknet med BR, mens det kan synes å være en trend i

retning av forlenget TTNT for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR. Med andre ord kan det se ut til at det tar lengre tid fra behandlingsslutt med VO før det er behov for ny/etterfølgende behandling enn det som er observert med kjemoimmunterapi (FCR/BR).

Det foreligger publiserte data fra 4-års oppfølging i studien (datakutt 31.01.2023). Disse resultatene ble publisert etter at dokumentasjonen til metodevurderingen var innsendt til DMP, og data fra dette analysetidspunktet er ikke benyttet direkte i de helseøkonomiske analysene, men er benyttet støttende ved vurdering av framskrivninger. Resultatene viste at med en median oppfølgingstid på 50,7 måneder, var median OS fortsatt ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Videre var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene samlet, dvs. hele VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år) versus kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR). Publiserte data fra dette analysetidspunktet er kun presentert separat for de to undergruppene FCR og BR, men resultatene underbygger at det fortsatt er liten/ingen OS-gevinst for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR, mens det muligens kan antas en OS-gevinst for VO (pasienter >65 år) versus BR.

DMP er nylig gjort kjent med at det nå også foreligger 5-års oppfølgingsdata fra CLL13/GAIA-studien (datakutt ikke oppgitt) (1). Resultater fra dette siste analysetidspunktet viser at med en median oppfølgingstid på 63,8 måneder, var PFS fortsatt signifikant høyere for VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år) versus kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR), henholdsvis median PFS ikke nådd (NR) versus 61,2 måneder (p<0,001). Estimerte 5-års PFS-rater var 50,7 % for kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR) og 69,8 % for VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år). Det er fortsatt ingen forskjell mellom behandlingsarmene samlet når det gjelder totaloverlevelse, og estimerte 5-års OS-rater var 90,7 % for kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR) og 93,6 % for VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år).

Selv om pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble målt i CLL13/GAIA-studien, har hverken DMP eller AbbVie tilgang til de nødvendige dataene for å kunne beregne nyttevekter, noe som gjør det umulig å bruke dem i denne analysen. AbbVie valgte å benytte nyttevekter fra en tidligere metodevurdering (ID2020_035) i sin grunnanalyse. En svakhet ved AbbVies valg av nyttevekter fra ID2020_035 er at disse nyttevektene er svært usikre, og det presiseres i rapporten at de antakelsene som ligger til grunn ikke anbefales brukt i andre metodevurderinger. I mangel av tilgjengelige nyttevekter fra CLL13/GAIA-studien, og med de usikre nyttevektene fra ID2020_035, velger DMP i denne metodevurderingen å benytte nyttevekter fra andre relevante studier, og som også er benyttet i andre tidligere metodevurderinger (ID2022_067 og ID2022_102).

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med VO i gjennomsnitt får 0,097 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som behandles med FCR, og 0,334 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som behandles med BR. VO gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten oppnås.

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer bivirkninger fra CLL13/GAIA-studien av alvorlighetsgrad 3 eller 4, og bivirkninger som fant sted hos mer enn 5 % av pasientene, med unntak av nøytropenier. Dette innebærer at det er følgende bivirkninger som er inkludert i de helseøkonomiske analysene: febril nøytropeni, nøytropeni, pneumoni, infusjonsrelaterte reaksjoner og tumorlysesyndrom (TLS). DMP legger til grunn de samme bivirkningsratene som AbbVie i den helseøkonomiske modellen. Bivirkninger har liten innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske analysen.

Kombinasjonsbehandling med VO i aktuell metodevurdering er tidsbegrenset og dersom metoden innføres, vil pasientene kunne tilbys tidsbegrenset behandling med mulighet for en behandlingsfri periode fram til det eventuelt blir nødvendig med ny/etterfølgende behandling.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med VO er om lag 89 000 NOK (gjennomsnitt), basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, TLS-profylakse, monitorering, uønskede medisinske hendelser, livets sluttfase, og etterfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med VO er ca. 1,7 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 238 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med FCR, og 499 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BR.

DMP har estimert at merkostnad for VO sammenliknet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva., for alle legemidler som inngår i analysen er:

- 2,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ikke presentert per vunnet leveår, ettersom empiriske data ikke viser noen forskjell i OS mellom behandlingsarmene, og DMP derfor antar null OS-gevinst.

DMP har estimert at merkostnad for VO sammenliknet med BR, basert på maksimal AUP uten mva., for alle legemidler som inngår i analysen er:

- 1,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1,7 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

- DMP har estimert at denne KLL-populasjonen behandlet med FCR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 QALY. Alder 61 år.

- DMP har estimert at denne KLL-populasjonen behandlet med BR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1,3 QALY. Alder 71 år.

Absolutt prognosetap var høyere i en tidligere metodevurdering (ID2020_035) for KLL-pasienter egnet for behandling med FCR (APT på 4,3) sammenlignet med det som er beregnet i denne metodevurderingen. Forskjellen skyldes hovedsakelig at DMP benytter nyttevekter av nyere dato som er mer konservative, men bedre dokumenterte, samt at dataene fra CLL13/GAIA-studien (og passende ekstrapoleringer) viser en høyere progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i FCR-armen enn dataene fra studien som ble brukt i den tidligere metodevurderingen for tilsvarende aldersgruppe.

Absolutt prognosetap beregnet i denne metodevurderingen for KLL-pasienter uegnet for behandling med FCR stemmer overens med absolutt prognosetap (APT på 1,4) beregnet i en tidligere metodevurdering for en lignende pasientpopulasjon (ID2022_102).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Venclyxto + Gazyvaro (VO) ved førstelinjebehandling av KLL, vil være om lag 38 millioner NOK for pasientpopulasjon egnet for FCR og 52 millioner NOK for pasientpopulasjon uegnet for FCR i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for legemidlene som inngår i analysen. Det er lagt til grunn at 95 nye pasienter (både egnet og uegnet for FCR) vil behandles med Venclyxto + Gazyvaro (VO) i det femte budsjettåret, men dette overestimerer trolig budsjettvirkningene ettersom andre behandlinger nylig er besluttet innført i norsk klinisk praksis. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

I CLL13/GAIA-studien er kombinasjonsbehandlingen VO sammenliknet direkte med relevant komparator (kjemoimmunterapi; FCR eller BR) i en randomisert klinisk studie. En svakhet ved studien er at randomisering til de enkelte behandlingsarmene skjer på overordnet nivå til kjemoimmunterapi-armen, ikke til den enkelte behandling (FCR eller BR). Dette medfører at man ikke har sikret et tilstrekkelig antall pasienter, eller en jevn nok fordeling av pasienter, i disse behandlingsgruppene. Dette gjør at analyse-resultatene fra studien blir usikre. Det foreligger 3-års oppfølgingsdata fra CLL13/GAIA-studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder), men overlevelsesdata er svært umodne og det er ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom VO og FCR/BR-armene. [redacted] Publiserte data fra 4-års oppfølging i studien synes å støtte opp under dette. Det er svært usikkert om PFS-gevinsten ved førstelinjebehandling med VO er overførbar til en OS-gevinst over tid. Pasientene mottar gjerne flere behandlingslinjer, de kan ha behandlingsfrie intervaller, og det er derfor vanskelig å dokumentere forskjeller i overlevelse mellom ulike behandlingsregimer i førstelinje. Det er også ukjent om det vil være en gevinst knyttet til overlevelse ved å starte behandling med VO i førstelinje i motsetning til det å motta kjemoimmunterapi (FCR/BR) i førstelinje etterfulgt av signalveishemmer i andrelinje, ettersom det ikke foreligger data fra CLL13/GAIA-studien på dette. Valg av framskrivningskurver for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet (IKER) i DMPs analyser. DMP godtar ikke AbbVies kurvevalg, som resulterer i en ekstrem forskjell mellom behandlingsarmene som ikke støttes av empiriske data. Data fra CLL13/GAIA-studien viser ingen effekt på totaloverlevelse (OS). Våre framskrivningsvalg resulterer i en liten overlevelsesgevinst på 0,29 inkrementelle leveår for pasientpopulasjonen som ikke er egnet for FCR-behandling (VO sammenliknet med BR), mens det ikke er noen forskjell i leveår for pasientpopulasjonen som er egnet for FCR-behandling (VO sammenliknet med FCR). Det er utfordrende å belyse ekstrapolering i scenarioanalyser, ettersom ulike øvrige kurvevalg (utover de som benyttes i hovedanalysene) framstår som svært lite klinisk plausible.

Videre er det knyttet stor usikkerhet til andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling i hver av behandlingsarmene. Sannsynligheten for oppstart av etterfølgende behandling i modellen er estimert ved å bruke TTNT (tid til etterfølgende behandling), som er framskrevet ved bruk av data fra CLL13/GAIA-studien. Det er imidlertid betydelig usikkerhet knyttet til disse estimatene, ettersom TTNT-dataene er svært umodne, og framskrivningen av dataene ikke nødvendigvis reflekterer faktisk klinisk praksis i Norge. De to medisinske fagekspertene har gitt innspill om at ikke alle pasienter som progredierer vil ha behov for etterfølgende behandling ved tidspunkt for progresjon, og at den faktiske andelen i klinisk praksis er vanskelig å anslå presist. DMP vurderer, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, at fordelingen av etterfølgende behandling varierer i norsk klinisk praksis. Med dette som utgangspunkt og tidligere metodevurderinger, antar DMP at blant pasientene som mottar behandling etter progresjon i VO-armen, mottar 80 % ibrutinib og 20 % BR. Og blant pasientene som mottar behandling etter progresjon i FCR- og BR-armen, mottar 50 % ibrutinib og 50 % VR. IKER er sensitiv for endringer i denne parameteren. Type etterfølgende behandling har mye å si for beregning av kostnader. Dette er en stor usikkerhetsfaktor i analysene og påvirker resultatet (IKER) betydelig. Valg av etterfølgende behandling er knyttet til hva som brukes i norsk klinisk praksis og sett i sammenheng med hva som er innført i Nye metoder. Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av etterfølgende behandling, vil i realiteten også effekten være ulik avhengig av type behandling som gis, men det foreligger ikke data som kan belyse ulik effekt av etterfølgende behandling. Dette er en svakhet.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 6

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 7

Innholdsfortegnelse **11**

Liste over tabeller **13**

Liste over figurer **15**

Logg **17**

Forkortelser **19**

1. Bakgrunn **21**

1.1 Oversikt over oppdraget 21

1.1.1 Intervensjon 21

1.1.2 Oppdragsramme 22

1.1.3 Endring av oppdragsrammen 24

1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 24

1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis 25

1.4 Forventet plassering av venetoklaks + obinutuzumab (VO) i behandlingsalgoritmen 26

2. Klinisk evidensgrunnlag **28**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 28

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 28

3. Analysemetode og PICO **34**

3.1 Problemstilling 34

3.2 Helseøkonomisk modell 34

3.3 Pasientpopulasjon 37

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 37

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 41

3.3.3 Norsk klinisk praksis 41

3.3.4 DMPs vurdering 41

3.4 Intervensjon 43

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 43

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 44

3.4.3 DMPs vurdering 46

3.5 Komparator 48

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 48
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen ... 51
3.5.3 DMPs vurdering ... 52
3.6 Kliniske utfallsmål ... 53
3.6.1 Relativ effekt ... 53
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 74
3.6.3 Livskvalitet ... 79
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 81
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 81
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 83
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 84
3.7.4 Kostnader ved uønskede medisinske hendelser ... 84
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 85
3.7.6 Monitorering og oppfølging ... 87
4. Analyseresultater ... 88
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 88
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 88
4.1.2 DMPs hovedanalyser ... 88
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 91
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 93
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 94
5. Budsjettberegninger ... 96
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Venclyxto (venetoklaks) + Gazyvaro (obinutuzumab) ved KLL i Norge ... 96
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 97
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 98
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 98
Referanser ... 99
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 0
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet ... 4
Appendiks 3: Kostnader ... 5
Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger ... 7
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 10
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 11

Liste over tabeller

Tabell 1: Resultater fra DMPs hovedanalyse (VO sammenliknet med FCR) 7
Tabell 2: Resultater fra DMPs hovedanalyse (VO sammenliknet med BR) 7
Tabell 3: Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 21
Tabell 4: Oppdragsrammen for metodevurderingen 23
Tabell 5: Oversikt over innsendte studier som er relevante for metodevurderingen 28
Tabell 6: Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 35
Tabell 7: Baseline pasientkarakteristika fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie; dossier) 37
Tabell 8: Baseline pasientkarakteristika fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie) 39
Tabell 9: Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for pasienter egnet for FCR (Kilde: AbbVie) 41
Tabell 10: Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for pasienter uegnet for FCR (Kilde: AbbVie). 41
Tabell 11: Karakteristika ved intervensjon (VO) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (9, 10), preparatomtale (18)) 43
Tabell 12: Karakteristika ved komparator (FCR) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (9), preparatomtaler (20-22), nasjonalt handlingsprogram (2)) 48
Tabell 13: Karakteristika ved komparator (BR) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (9), preparatomtale (22), nasjonalt handlingsprogram (2)) 50
Tabell 14: Statistiske data for utfallsmålet progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie) 55
Tabell 15: Framskrivning av PFS i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 55
Tabell 16: Framskrivning av PFS i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 56
Tabell 17: Statistiske data for utfallsmålet totaloverlevelse (OS) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie).. 60
Tabell 18: Framskrivning av OS i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 62
Tabell 19: Framskrivning av OS i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 63
Tabell 20: Statistiske data for utfallsmålet tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie) 67
Tabell 21: Framskrivning av TTNT i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 68
Tabell 22: Framskrivning av TTNT i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie) 69
Tabell 23: Uønskede medisinske hendelser rapportert i CLL13/GAIA-studien (sikkerhetspopulasjonen) (9) 76
Tabell 24: Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 med en forekomst >5 % i minst en av behandlingsgruppene i CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie) 78
Tabell 25: Nyttevekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell brukt i grunnanalyser (egnet og uegnet for FCR) 79
Tabell 26: Nyttevekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell brukt i scenarioanalyse (egnet og uegnet for FCR) 79
Tabell 27: Nyttetap knyttet til bivirkninger i innsendt modell 80
Tabell 28: Nyttevekter brukt i DMPs hovedanalyse (fra SEQUOIA-studien) og scenarioanalyse (fra GLOW-studien) 80
Tabell 29: Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 82

Tabell 30: Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva. 83
Tabell 31: Kostnader for ibrutinib som etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva. 83
Tabell 32: Totale kostnader relatert til behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (Kilde: AbbVie; innsendt helseøkonomisk modell) 85
Tabell 33: Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PFS) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til AbbVie (Kilde: AbbVie) 85
Tabell 34: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (FCR egnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 88
Tabell 35: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (FCR uegnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 88
Tabell 36: Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVies grunnanalyse (FCR egnet), og som inngår i DMPs hovedanalyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 89
Tabell 37: Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVies grunnanalyse (FCR uegnet), og som inngår i DMPs hovedanalyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 90
Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 1 (FCR egnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 91
Tabell 39: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 2 (FCR uegnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 91
Tabell 40: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse i FCR-egnet populasjon (basert på maksimal AUP uten mva.) 92
Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse i FCR-uegnet populasjon (basert på maksimal AUP uten mva.) 92
Tabell 42: DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) 93
Tabell 43: Antall nye pasienter egnet for FCR-behandling lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger (de første fem årene) 97
Tabell 44: Antall nye pasienter uegnet for FCR-behandling lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger (de første fem årene) 97
Tabell 45. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Venclyxto + Gazyvaro, FCR og BR. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert 97
Tabell 46: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Venclyxto + Gazyvaro til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). FCR egnet. 98
Tabell 47: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Venclyxto + Gazyvaro til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). FCR uegnet. 98
Tabell 48: Dokumentasjon levert av AbbVie for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 0
Tabell 49: Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet 4
Tabell 50: Fordeling av risikokategorier for TLS-profylakse og ressursbruk basert på CLL14-studien og protokollen (Kilde: AbbVie) 5
Tabell 51: Enhetskostnader for TLS-profylakse 6
Tabell 52: Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i AbbVies grunnanalyser 6
Tabell 53: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning 8

Liste over figurer

Figur 1: Skjematisk oversikt over studiedesignet til CLL13/GAIA-studien (Kilde: Studieprotokoll til CLL13/GAIA-studien [versjon 6,0, datert 26.04.2021], tidligere publisert på nettsiden til «The German CLL Study Group»; www.dcllsg.com) CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; GIVe: obinutuzumab + ibrutinib + venetoklaks; GVe: obinutuzumab + venetoklaks; RVe: rituksimab + venetoklaks; SCIT: standard kjemoimmunterapi. 31
Figur 2: Illustrasjon av modellstrukturen («*partitioned survival model*») i den helseøkonomiske analysen innsendt av AbbVie. Kilde: AbbVie. 35
Figur 3: KM-kurver for VO og FCR behandlingslengde for pasienter som er egnet for behandling med FCR fra CLL13-studien (Kilde: AbbVie) 45
Figur 4: KM-kurver for VO og BR behandlingslengde for pasienter som er uegnet for behandling med FCR fra CLL13-studien (Kilde: AbbVie) 45
Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022) (Kilde: AbbVie). VenG: venetoklaks+obinutuzumab 54
Figur 6: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver (avhengig Weibull) for VO (blå) og FCR (rød). 56
Figur 7: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver (avhengig Gompertz) for VO (blå) og BR (oransje). 57
Figur 8: Avhengige modeller for PFS for pasienter egnet for behandling med FCR..... 58
Figur 9: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (gamma i VO-armen og Weibull i FCR-armen). 59
Figur 10: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) fra CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022) (Kilde: AbbVie) VenG: venetoklaks+obinutuzumab..... 60
Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) for FCR versus BR ved 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023) 61
Figur 12: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver for VO (gamma) og FCR (Gompertz). 62
Figur 13. Observerte OS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver for VO (eksponentiell) og BR (log-normal). 64
Figur 14: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (eksponentiell i FCR-armen og VO-armen satt lik FCR-armen) 65
Figur 15: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (uavhengig eksponentiell for begge armer). 66
Figur 16: Kaplan-Meier-kurver for tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie) VenG: venetoklaks+obinutuzumab..... 67
Figur 17: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurve for VO (Gompertz) og FCR (generalisert gamma) 69
Figur 18: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurve (avhengig log-logistisk) for VO (blå) og BR (oransje). 70
Figur 19:Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurver (avhengig Weibull i VO-armen og uavhengig Weibull i FCR-armen)..... 71
Figur 20. Framskrivningskurver brukt i DMPs analyse 1 (pasienter egnet for behandling med FCR). OS i VO-armen er satt lik FCR-armen. 72
Figur 21: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurver (avhengig probit spline med 2 knuter) for VO (blå) og BR (oransje)..... 73
Figur 22: Framskrivningskurver brukt i DMPs analyse 2 (pasienter uegnet for behandling med FCR) 73
Figur 23: Tornadodiagram som viser de parameterne som gir størst utslag på IKER ved DMPs hovedanalyse (FCR-uegnet). 91

Figur 25: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for PFS-data (egnet for FCR) 0
Figur 26: Quantile-Quantile-plot for avhengige (venstre) og uavhengige (høyre) modeller for PFS (egnet for FCR) 1
Figur 27: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for PFS-data (uegnet for FCR) 1
Figur 28: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for OS-data (egnet for FCR) 1
Figur 29: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for OS-data (uegnet for FCR) 2
Figur 30: Framskrivningskurver belyst i scenarioanalyse (lognormal for VO og eksponentiell for BR) 2
Figur 31: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for TTNT-data (egnet for FCR) 3
Figur 32: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for TTNT-data (uegnet for FCR) 3

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	09-03-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11-12-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	12-06-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	14-10-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	14-11-2024
Rapport ferdigstilt	04-07-2025
Total tid hos DMP[1]	450 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	74 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	376 dager Dokumentasjon ble mottatt på et tidspunkt DMP fortsatt hadde saksbehandlingskø. Saken har hatt lav prioritet, til fordel for andre metodevurderinger, ettersom venetoklaks ble innført for de pasientene med størst nytte av behandlingen 31.05.2021.
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	63 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	187 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Emadoldin Feyzi	Helse Midt-Norge
Andrea Lenartova	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Elin H. J. Bjørnhaug	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luis	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Statistiker	Seniorrådgiver
Ingrid Johanne Bettum	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Har godkjent endelig rapport	Fung. enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
AIC	Akaike Information Criterion
AFT	Accelerated failure time
APT	Absolutt prognosetap
ATC-kode	Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCL-2	B-cellelymfom-2-protein
BIC	Bayesian Information Criterion
BR	Bendamustin + rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinase
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnoserelaterte grupper
EMA	European Medicines Agency
FCR	Fludarabin + syklofosfamid + rituksimab
HSUV	Helserelatert livskvalitetsvekt
IGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable region
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
KLL-IPI	Internasjonal prognostisk indeks for kronisk lymfatisk leukemi
KM	Kaplan-Meier
MRD	Minimal restsykdom (minimal residual disease)
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PI3K	Fosfatidylinositol-3-kinase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RHF	Regionale helseforetak
SLL	Småcellet lymfocyttært lymfom
SSB	Statistisk sentralbyrå
TLS	Tumorlysesyndrom
TTNT	Tid til etterfølgende behandling (time to next treatment)

VR	Venetoklaks + rituksimab
VO	Venetoklaks + obinutuzumab

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har vurdert at venetoklaks gitt i kombinasjon med obinutuzumab (VO) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenliknet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 3: Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Venetoklaks (Venclyxto)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for venetoklaks	**Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**:
	- Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.
	- Venetoklaks som monoterapi:
	  o til behandling av KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med en hemmer av B-cellereseptor-signalveien er ansett som uegnet eller har sviktet, eller
	  o til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med både kjemoimmunterapi og en hemmer av B-cellereseptor-signalveien har sviktet.
	
	Status i Nye metoder:
	Kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab (VO):
	ID2019_100: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.
	
	Besluttet innført (31.05.2021), men kun til pasientpopulasjonen med nevnte delesjoner/mutasjon.
	
	ID2022_002: Forslag fra firma om en revurdering av ovennevnte metodevurdering, men uten at dette var basert på ny dokumentasjon.
	
	Beslutning (17.01.2022): «Bestillerforum for nye metoder gir ikke et nytt oppdrag om en nasjonal metodevurdering av venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Firma kan melde inn metoden på nytt til Bestillerforum når dokumentasjon fra pågående fase III-studie foreligger».
	
	Dette er bakgrunnen for den nå aktuelle metodevurderingen.
	
	Kombinasjonen venetoklaks + rituksimab (VR):
	ID2018_017: Venetoklaks (Venclyxto i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere.

	Besluttet innført (26.08.2019). **ID2019_096**: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer. Besluttet ikke innført (25.09.2023): «Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet». **Kombinasjonen ibrutinib + venetoklaks**: **ID2022_067**: Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi. Besluttet innført (10.02.2025).
Virkningsmekanisme	Venetoklaks er en potent, selektiv hemmer av proteinet B-cellelymfom 2 (BCL-2), et anti-apoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i bl.a. KLL-celler, hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapi-resistens. Venetoklaks binder seg til og blokkerer aktiviteten til BCL-2, noe som fører til utstrakt celledød og redusert vekst av kreftcellene. Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20-antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til en bestemt del av CD20-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 gjør at de nevnte lymfocyttene blir et mer «synlig» mål for immunologiske effektorceller som NK-celler ("natural killer cells"), makrofager og monocytter, og dermed lettere å eliminere.
Dosering ved relevant indikasjon	Venetoklaks gis peroralt (tabletter) i totalt 12 sykluser, hver syklus bestående av 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab (administrert som intravenøs infusjon) etterfulgt av 6 sykluser med venetoklaks som monoterapi. Doseringsanbefalingen er å starte med obinutuzumab; 100 mg som administreres i syklus 1/dag 1, etterfulgt av 900 mg som kan administreres på dag 1 eller dag 2. Deretter 1000 mg på dag 8 og dag 15 av syklus 1, og videre på dag 1 av hver påfølgende 28-dagers syklus, i totalt 6 sykluser. Venetoklaks har en dosetitreringsplan over 5 uker. Startdosen er 20 mg én gang daglig i 7 dager (uke 1). Deretter økes dosen gradvis over en periode på 5 uker (uke 2: 50 mg daglig; uke 3: 100 mg daglig; uke 4: 200 mg daglig), opp til en daglig dose på 400 mg (uke 5). Den 5-uker lange dosetitreringsplanen starter ved syklus 1/dag 22, og fortsetter gjennom syklus 2/dag 28. Etter å ha fullført dosetitreringsplanen er den anbefalte dosen med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3/dag 1 med obinutuzumab og inntil siste dag av syklus 12.

1.1.2 Oppdragsramme

Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 09.03.2020. Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (VO) til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og med 17p-delesjon, TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon er tidligere metodevurdert (ID2019_100) og behandlingen er innført i norsk klinisk praksis til denne pasientpopulasjonen (per mai 2021).

Bestillingen for denne metodevurderingen gjelder venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som ikke har 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon. Bestillingen gjelder en undergruppe av den godkjente indikasjonen, ettersom pasientpopulasjonen i bestillingen er begrenset til pasienter som ikke har nevnte cytogenetiske avvik, mens

den godkjente indikasjonen gjelder for hele pasientpopulasjonen uten disse begrensningene. Tabell 4 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen.

Tabell 4: Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2023_093: En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå Direktoratet for medisinske produkter; DMP) for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY-analyse og budsjettkonsekvensanalyse.	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som ikke har 17p-delesjon, TP53-mutasjon eller 11q-delesjon. Pasientpopulasjonen består av flere undergrupper som kan skilles fra hverandre basert på forventet komparator: Egnet for kombinasjonen FCR (fludarabin + syklofosfamid + rituksimab): yngre pasienter (<65-70 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet. Uegnet for kombinasjonen FCR: eldre pasienter (>65-70 år) med god funksjonsstatus. Uegnet for kombinasjonen FCR: eldre pasienter (>65-70 år) med betydelig komorbiditet Populasjonen slik den står i indikasjonsordlyden og i bestillingsteksten innbefatter også pasienter med andre mutasjoner som har kjent prognostisk/prediktiv betydning (som IGHV-gen mutasjonsstatus).	Kapittel 3.3
Intervensjon	Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (VO), begrenset til totalt 12 sykluser for venetoklaks og totalt 6 sykluser for obinutuzumab (dvs. ett års behandlingsvarighet samlet).	Kapittel 3.4
Komparator	Fludarabin + syklofosfamid + rituksimab (FCR) Bendamustin + rituksimab (BR) Klorambucil + anti-CD20-antistoff (obinutuzumab eller rituksimab) Tidsbegrenset behandlingsvarighet av kjemoimmunterapi, opptil 6 måneder.	Kapittel 3.5
Utfallsmål	PFS, OS, QALYs, ressursbruk	Kapittel 3.6 og Kapittel 3.7

Relativ effekt i denne metodevurderingen baserer seg på data fra CLL13/GAIA-studien, som er en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som bl.a. undersøkte kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab (VO) sammenliknet med kjemoimmunterapi (FCR og BR) hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

CLL13/GAIA-studien er mer utførlig beskrevet i kapittel 2.2.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Denne metodevurderingen omhandler kombinasjonsbehandlingen venetoklaks + obinutuzumab (VO). I norsk klinisk praksis er rituksimab førstevalg av anti-CD20-antistoff og blir benyttet (i kombinasjon med venetoklaks) i stedet for obinutuzumab til de indikasjoner hvor kombinasjonsbehandlingen allerede er innført og der det i dag er konkurranse (jf. gjeldende KLL-anbud til Sykehusinnkjøp) (2). Det kom også innspill til Nye metoder i forbindelse med egnethetsvurderingen av bestillingen som omhandlet venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff (innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger), og hvor det ble opplyst at man i norsk klinisk praksis vil benytte rituksimab og ikke obinutuzumab som anti-CD20-antistoff også for indikasjonen om er omhandlet i denne metodevurderingen. Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget har imidlertid ikke vært like entydige på hvorvidt dette vil være situasjonen, utover at de bekrefter at de vil benytte den behandlingen som er tilgjengelig/innført i norsk klinisk praksis. AbbVie har ikke levert data og helseøkonomisk modell for kombinasjonen venetoklaks + rituksimab (VR) til bruk i denne metodevurderingen, til tross for at DMP har etterspurt dette. AbbVie mener de er forhindret fra å levere dokumentasjon på VR på grunn av den godkjente indikasjonsordlyden. Metodevurderingen er derfor begrenset til kun å gjelde for VO.

Dokumentasjonsgrunnlaget og den helseøkonomiske modellen som er innsendt av AbbVie inkluderer pasienter med 11q-delesjon. Det var om lag 20 % av pasientene inkludert i CLL13/GAIA-studien som hadde 11q-delesjoner, og det har ikke vært mulig å skille ut disse pasientene fra datamaterialet. Disse pasientene behandles i norsk klinisk praksis med signalveishemmere, i likhet med pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon, og omfattes ikke av denne bestillingen. DMP har gjort sine helseøkonomiske analyser basert på det dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn av AbbVie, men bemerker at pasienter med del(11q) responderer dårlig på behandling med kjemoimmunterapi og kan bidra til å øke de relative effektestimatene i sammenlikningen av VO versus kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Dermed kan behandlingen med VO framstå som mer effektiv sammenliknet med kjemoimmunterapi enn det som vil kunne være tilfelle i norsk klinisk praksis.

1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar i mange år før sykdommen manifesterer seg. I starten begrenser sykdommen seg til lymfeknuter og annet fast lymfevev. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. B-lymfocytter er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge og hvert år diagnostiseres rundt 350 nye pasienter; i 2023 ble det diagnostisert 376 pasienter med KLL/småcellet lymfocytært lymfom. Sykdommen opptrer vanligvis hos eldre, og medianalder ved diagnosetidspunktet for KLL er ca. 72 år. Sykdommen er sjelden før 40-årsalder. KLL ses hyppigere hos menn enn hos kvinner. Genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen *(3-5)*.

Denne metodevurderingen omhandler pasienter med ubehandlet, behandlingstrengende KLL. Aktuelle subpopulasjoner som er omfattet av metodevurderingen beskrives i kapitlene under.

1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis

Behandlingsretningslinjer for pasienter med KLL er beskrevet i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (sist oppdatert november 2024) (3). Stadieinndeling etter Binet- eller Rai-systemet skiller pasientene i ulike grupper som beskriver tumorvolum og prognose ved KLL. Binets system benyttes i Norge og Europa. Ved diagnose er de fleste (85–90 %) pasientene med KLL i Binet stadium A, og diagnosen er oftest stilt ved en tilfeldighet. Tidlig behandling med kjemoterapi har ikke ført til bedret overlevelse, og standard behandling ved tidlig sykdomsstadium (asymptomatiske pasienter i Binet stadium A) er derfor «vent og se». De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende. Det foreligger internasjonalt anerkjente kriterier for hva som anses å være behandlingstrengende sykdom, som er beskrevet i behandlingsretningslinjene.

Ved valg av behandling skal IGHV-mutasjonsstatus og del(17p)/TP53-mutasjonsstatus legges til grunn, i tillegg til pasientrelaterte faktorer som eventuell annen samtidig medikasjon, komorbiditet, pasientens preferanser, tilgang på legemidler og pasientens evne til å gjennomføre behandlingen som planlagt.

Handlingsprogrammet beskriver følgende anbefalinger for behandlingstrengende pasienter med ubehandlet KLL (førstelinjebehandling), inndelt i følgende populasjoner:

Egnet for FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituksimab)

- Yngre pasienter (<65-70 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR når behandlingsmålet er livsforlengelse. Samtidig står det i handlingsprogrammet at pasientgruppen bør behandles med ibrutinib, men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er FCR behandlingsvalget.
  Det ble i mars 2024 besluttet av Beslutningsforum at ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab ikke skulle innføres i norsk klinisk praksis til voksne pasienter med ubehandlet KLL som var egnet for å motta behandling med FCR (ID2020_035) (6).
  Nylig (10.02.2025) ble det i forbindelse med en annen metodevurdering (ID2022_067) besluttet av Beslutningsforum at kombinasjonen ibrutinib + venetoklaks innføres til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL (7).

  Innspill fra medisinske fageksperter, både i forbindelse med tidligere metodevurdering (ID2022_067) og denne aktuelle metodevurderingen, tilsier at FCR er mest relevant å gi til yngre pasienter med mutert IGHV (har spesielt god nytte av FCR-behandling). Fagekspertene kommenterte også at hos pasienter med ikke-mutert IGHV er det ønskelig med behandling med signalveishemmere.

Uegnet for FCR

- Eldre pasienter (>65-70 år) med god funksjonsstatus som er uegnet for FCR behandles med bendamustin og rituksimab (BR) i norsk klinisk praksis.

- Eldre pasienter (>65-70 år) med betydelig komorbiditet behandles i dag med klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff (obinutuzumab eller rituksimab). Handlingsprogrammet sier imidlertid at disse pasientene bør behandles med BTK- eller BCL-2-hemmer, men at disse foreløpig ikke er innført i norsk klinisk praksis. Som nevnt er BTK-hemmeren ibrutinib (i kombinasjon med venetoklaks) nå besluttet innført som førstelinjebehandling, og det forventes derfor at klinisk praksis vil bli endret som følge av dette.

- Det har nylig (17.03.2025) blitt besluttet av Beslutningsforum at BTK-hemmeren zanubrutinib (Brukinsa) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL, men med vilkår om at det kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med FCR

(ID2022_102) (8). Videre har også ibrutinib blitt besluttet innført av Beslutningsforum (16.06.2025) som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL, men med vilkår om at ibrutinib kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med FCR (ID2016_002) (9).

For pasienter med residiv etter førstelinjebehandling bør behandlingen først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å ha behov for behandling. Valg av behandling i andrelinje vurderes individuelt. Cytogenetisk undersøkelse med tanke på del(17p) og molekylærgenetisk undersøkelse med tanke på TP53-mutasjon bør gjøres før hver ny behandlingslinje, ettersom andelen pasienter med del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje. Disse pasientene trenger annen behandling enn kjemoimmunterapi.

Følgende gjelder for andrelinjebehandling og ved behandling i seinere linjer:

- Ved symptomatisk residiv innen 3 år etter tidsbegrenset behandling eller ikke-respons på behandling bør behandlingsregimet endres uavhengig av førstelinjebehandling.

- Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter førstelinjebehandling med kjemoterapi bør behandles med BTK-hemmer, PI3K-hemmer eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20-antistoff.

- Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling (gitt at fornyet utredning ikke har avdekket del(17p) eller TP53-mutasjon). Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved re-behandling med FCR på grunn av økt risiko for toksisitet og sekundær myeloid malignitet. Dette bekreftes også av rekrutterte medisinske fageksperter, men de påpeker samtidig at re-behandling med FCR (kjemoimmunterapi) ikke er aktuelt i norsk klinisk praksis.

- Yngre pasienter (alder <70 år) som responderer på behandlingen bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon dersom de hadde primær resistent sykdom eller kort tid (<12 måneder) til andrelinjebehandling.

1.4 Forventet plassering av venetoklaks + obinutuzumab (VO) i behandlingsalgoritmen

Venetoklaks i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff (obinutuzumab eller rituksimab) er per i dag innført i norsk klinisk praksis til førstelinjebehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og med del(17p)/TP53-mutasjon og/eller del(11q). Pasienter uten disse cytogenetiske avvikene har fram til nå vært behandlet med enten FCR eller BR, avhengig av pasientens alder, funksjonsstatus og eventuelle komorbiditeter. Det er først helt nylig (februar-mars 2025) at BTK-hemmerne ibrutinib (i kombinasjon med venetoklaks) og zanubrutinib (som monoterapi) er innført i norsk klinisk praksis til behandling av voksne pasienter med KLL som førstelinjebehandling. Innføringen av zanubrutinib har som vilkår at det kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med FCR (ID2022_102). Senest i juni 2025 ble ibrutinib også besluttet innført som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL, med vilkår om at ibrutinib kun skal brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med FCR (ID2016_002). Det antas at disse behandlingene raskt kommer til å bli etablert som nye standardbehandlinger.

Hvis venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (VO) innføres i norsk klinisk praksis, til førstelinje-behandling av KLL hos pasienter som ikke har del(17p)/TP53-mutasjon eller del(11q), er det forventet at

kjemoimmunterapi-regimene som har vært standardbehandling fram til helt nylig (FCR og BR) vil fortrenges som førstelinjebehandling, og at kombinasjonen VO vil komme som et mulig alternativ til behandling med ibrutinib (monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff eller venetoklaks) eller zanubrutinib. Valget mellom behandlingsalternativene er avhengig av pasientens eventuelle komorbiditeter (f.eks. hjertesykdom, nyresykdom eller blødningstendens), og om pasienten står på andre medikamenter som kan interferere med BTK-hemmere (som ibrutinib eller zanubrutinib) eller BCL2-hemmer (venetoklaks). For eksempel vil pasienter med økt risiko for kardiovaskuære bivirkninger være gode kandidater for VO, ettersom den kardiotoksiske effekten av venetoklaks er mindre enn den som er sett hos BTK-hemmere. Dette vil være relevant i klinisk praksis ettersom mange KLL-pasienter er eldre og mange vil også ha hjertesykdom (anslagsvis 30 % ifølge medisinsk fagekspert). Også hos pasienter der man ikke ønsker å løpe for stor risiko for blødningskomplikasjoner vurderer medisinsk fagekspert at VO kan være å foretrekke, ettersom BTK-hemmere også hemmer blodplater (i motsetning til venetoklaks som ikke hemmer blodplater direkte, men reduserer antall blodplater). I valg av behandling er også gjennomførbarheten av behandlingen viktig, samt hva pasienten foretrekker (kontinuerlig versus tidsbegrenset behandling). Dette er bekreftet av de medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med.

I metodevurderingene av de nylig innførte behandlingene nevnt over, har komparator vært FCR og/eller BR. Når de samme komparatorene også benyttes i denne metodevurderingen av VO, bidrar dette til at legemidlene vurderes ut fra et felles grunnlag.

DMPs konklusjon om komparator
Med utgangspunkt i de to subpopulasjonene «egnet for FCR» og «uegnet for FCR med god funksjonsstatus», vurderer DMP at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er henholdsvis FCR og BR. Det er imidlertid flere nye behandlinger som nylig er besluttet innført som førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis til denne pasientgruppen (KLL), og det antas at disse behandlingene raskt kommer til å bli etablert som nye standardbehandlinger. Det er uklart hvordan de aktuelle behandlingene kommer til å posisjonere seg i forhold til hverandre på nåværende tidspunkt.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

AbbVie har gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere potensielle relevante kliniske studier for å etablere relativ effekt. Det foreligger (publiserte) resultater fra en direkte sammenliknende studie av ulike kombinasjoner med venetoklaks, som bl.a. inkluderer kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab (VO) mot relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis; studie CLL13/GAIA. En skjematisk oversikt over studien (studiedesign) er vist i Figur 1. Denne studien ble gjennomført i regi av «The German CLL Study Group» (Universitetet i Køln). Det er denne studien som i all hovedsak danner dokumentasjons-grunnlaget for denne metodevurderingen. CLL13/GAIA-studien ble også spesifikt trukket fram i forbindelse med en tidligere metodevurdering innen dette terapiområdet (ID2019_100), som en studie av særlig relevans.

AbbVie har presentert data fra 3-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien i den innsendte dokumentasjonen (datakutt 20.01.2022, ifølge publikasjonen til Eichhorst et al. (10)), og det er data fra dette tidspunktet som inngår i de helseøkonomiske analysene. Analyseresultatene fra dette tidspunktet ble ansett å være signifikante, ettersom p-verdien var lavere enn den prespesifiserte grensen for tidlig avslutning (p≤0,000393) (10). Det foreligger også publiserte data fra 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023). Analysene fra 4-års oppfølging i studien er å anse som post-hoc eksplorative analyser (11). Disse resultatene ble publisert etter at dokumentasjonen til metodevurderingen var innsendt til DMP.

Det ble samlet inn livskvalitetsdata i CLL13/GAIA-studien ved bruk av måleinstrumentene EORTC QLQ-C30 og QLQ-CLL16 (ikke EQ-5D), men disse er ikke benyttet i den helseøkonomiske analysen. AbbVie har i stedet valgt å benytte HRQoL-data fra litteraturen i den helseøkonomiske analysen. Det er for øvrig også levert et systematisk litteratursøk for HRQoL-data (søket er fra 2023). For mer utfyllende informasjon om livskvalitetsdata henvises det til kapittel 3.6.3.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 5: Oversikt over innsendte studier som er relevante for metodevurderingen

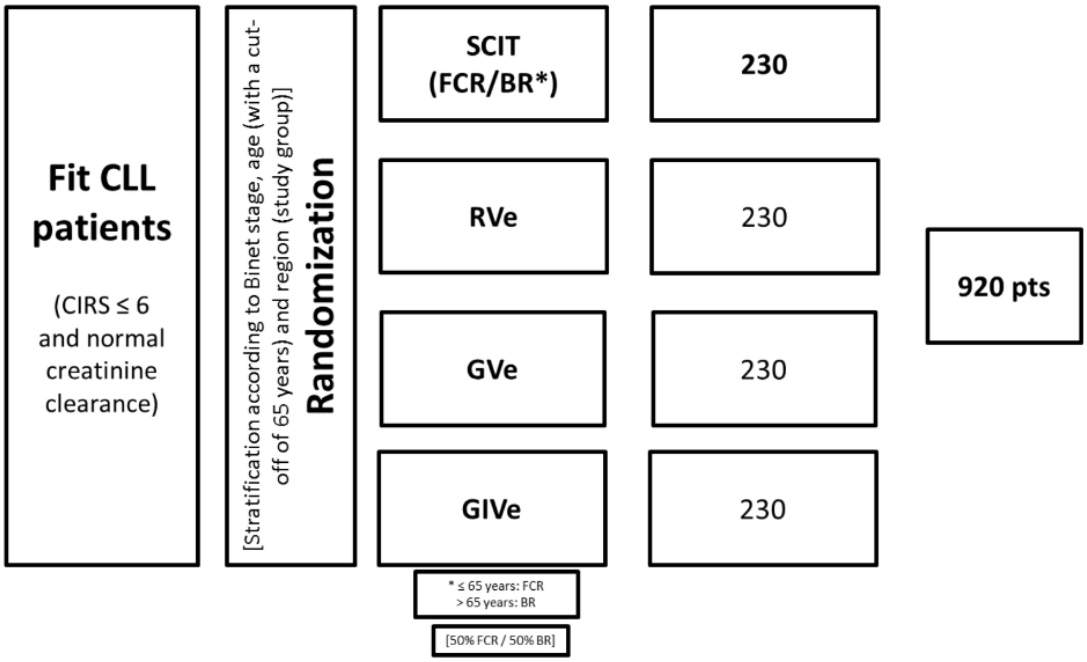
CLL13/GAIA-studien	
Studie ID	NCT02950051; EudraCTnr.: 2015-004936-36
Design	Åpen, kontrollert, randomisert (1:1:1:1), fase III
Studielokasjon	Internasjonal, multisenter (Europa: Belgia, Danmark, Finland, Irland, Nederland, Sveits. Sverige, Tyskland og Østerrike, samt Israel).
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: - Voksne pasienter (≥18 år) med tidligere ubehandlet KLL, og med sykdom som krevde behandling i henhold til internasjonale (International Workshop on CLL/IWCLL 2008) kriterier. - Pasienter uten del(17p) eller TP53-mutasjon. - Normal kreatinin clearance (CrCl ≥70 ml/min) - Skår ≤6 på Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), dvs. pasienter med en relativt lav byrde av samtidig forekommende tilstander/sykdommer (omtalt som «fit patient»). - ECOG-skår: 0-2 Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere behandling av KLL - Richters transformasjon/syndrom

	Stratifisering: - Binet stadium forut for behandlingsstart (stadium A, B eller C) - alder (≤65 år eller >65 år) - region (studiegruppe) n=926
Intervensjon	Tre ulike behandlingsgrupper med venetoklaks, gitt som 400 mg daglig i 10 sykluser á 28-dager, etter en forutgående 5-ukers dosetitreringsfase fra dag 22/syklus 1 til dag 28/syklus 2. I dosetitreringsfasen er startdosen 20 mg én gang daglig i 7 dager (uke 1). Deretter økes dosen gradvis over en periode på 5 uker (uke 2: 50 mg daglig; uke 3: 100 mg daglig; uke 4: 200 mg daglig), opp til en daglig dose på 400 mg (uke 5). <u>Gruppe venetoklaks + rituksimab (VR)</u>: venetoklaks + i.v. rituksimab (375 mg/m^2 på dag 1/syklus 1 og 500 mg/m^2 på dag 1/syklus 2-6). <u>Gruppe venetoklaks + obinutuzumab (VO)</u>: venetoklaks + i.v. obinutuzumab (100 mg dag 1, 900 mg dag 2, deretter 1000 mg dag 8 og 15 i syklus 1, og videre 1000 mg obinutuzumab dag 1/syklus 2-6). <u>Gruppe venetoklaks + obinutuzumab + ibrutinib (VOI)</u>: venetoklaks + i.v. obinutuzumab (dosering som beskrevet over) + ibrutinib (420 mg peroralt daglig, med oppstart samtidig med første dose obinutuzumab dag 1/syklus 1 og kontinuert gjennom 12 behandlings-sykluser). Videre behandling med ibrutinib var avhengig av behandlingsrespons; ved ikke-detekterbar MRD ved to påfølgende målinger (3 mnd mellom) ble ibrutinib seponert. I motsatt fall ble ibrutinib kontinuert til syklus 36, ev. til uakseptabel toksisitet.
Komparator	Kjemoimmunterapi; totalt 6 sykluser á 28-dager. <u>For pasienter ≤65 år</u>: i.v. fludarabin 25 mg/m^2/dag + syklofosfamid 250 mg/m^2/dag på dag 1-3 i hver syklus + i.v. rituksimab (375 mg/m^2 på dag 1/syklus 1 og 500 mg/m^2 på dag 1/syklus 2-6 (omtalt som FCR). <u>For pasienter >65 år</u>: i.v. bendamustin 90 mg/m^2/dag på dag 1 og 2 i hver syklus + rituksimab (375 mg/m^2 på dag 1/syklus 1 og 500 mg/m^2 på dag 1/syklus 2-6 (omtalt som BR).
Primære endepunkter	1. Ikke-detekterbar minimal restsykdom (MRD-negativitet) i perifert blod ved måned 15 (cut off: 10^{-4}, dvs. <1 KLL-celle blant 10 000 leukocytter). 2. Progresjonsfri overlevelse (PFS), der progresjon er definert i henhold til internasjonale standardkriterier (International Workshop on CLL/IWCLL guidelines fra 2008)
Viktige sekundære endepunkter	- Ikke-detekterbar MRD i perifert blod ved måned 2,9 og 12 - Ikke-detekterbar MRD i beinmarg ved tidspunkt for siste stadieinndeling - Total responsrate (ORR) - Komplett respons (CR) - Totaloverlevelse (OS) - Hendelsesfri overlevelse (EFS) - Tid til etterfølgende behandling (TTNT) - Helserelatert livskvalitet (HRQoL) - Sikkerhet (bivirkninger)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid for PFS (3-års interimsanalyse): 38,8 måneder Median oppfølgingstid for 4-års eksplorative analyser: 50,7 måneder
Datakutt	Primæranalyse (MRD-negativitet): 28.02.2021 Interimsanalyse (PFS): 20.01.2022

	Senere (eksplorativt) analysetidspunkt: 31.01.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsførings-tillatelse?	Nei. Studien gjennomføres i regi av en ikke-kommersiell sponsor (German CLL Study Group, Universitetet i Køln).
CLL14-studien	
Studie ID	NCT02242942; EudraCTnr.: 2014-001810-24
Design	Åpen, kontrollert, randomisert (1:1), fase III
Studielokasjon	Internasjonal, multisenterstudie
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: - Tidligere ubehandlede voksne pasienter (≥18 år) med behandlings-trengende KLL (IWCLL-kriterier) - Total CIRS skår >6 eller kreatinin clearance (CrCl) <70 ml/min (dvs. pasienter med moderat komorbiditet) Viktige eksklusjonskriterier: - Transformasjon av KLL til aggressiv non-Hodgkin's lymphoma (Richters transformasjon eller pro-lymfocytisk leukemi) - Ikke-adekvat nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min) Stratifisering: - Binet stadium (A, B eller C) - Geografisk region n=432
Intervensjon	Venetoklaks p.o. i 12 sykluser + obinutuzumab i.v. i 6 sykluser. Hver syklus varte i 28 dager. 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 på dag 8 og 15 i syklus 1, og videre 1000 mg på dag 1 i hver påfølgende syklus (syklus 2-6), totalt 6 sykluser. På dag 22/syklus 1 startet pasientene på en 5-ukers dosetitreringsplan med venetoklaks, som fortsatte gjennom syklus 2/dag 28 (uke 1: 20 mg daglig; uke 2: 50 mg daglig; uke 3: 100 mg daglig; uke 4: 200 mg daglig; uke 5: 400 mg daglig). Ved fullført dosetitrering fortsatte pasienter med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3/dag 1 inntil den siste dagen av syklus 12.
Komparator	Klorambucil p.o. i 12 sykluser + obinutuzumab i.v. i 6 sykluser. Hver syklus varte i 28 dager. 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 på dag 8 og 15 i syklus 1, og videre 1000 mg på dag 1 i hver påfølgende syklus (syklus 2-6), totalt 6 sykluser. Klorambucil 0,5 mg/kg peroralt på dag 1 og dag 15 av syklus 1-12.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) (utprøver-vurdert), der progresjon er definert i henhold til internasjonale standardkriterier (International Workshop on CLL/IWCLL guidelines fra 2008)
Viktige sekundære endepunkter	- Progresjonsfri overlevelse (PFS) (ved uavhengig ekspertkomité; IRC) - Total responsrate (ORR) - Komplett respons (CR) - Ikke-detekterbar minimal restsykdom (MRD-negativitet) (cut-off: 10^{-4}, dvs. <1 KLL-celle blant 10 000 leukocytter) - Totaloverlevelse (OS)

	- Responsvarighet - Helserelatert livskvalitet (HRQoL)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid (interimsanalyse): 29 måneder Median oppfølgingstid: 40 måneder
Datakutt	17.08.2018 (interimsanalyse) 23.08.2019 (oppdatert analyse)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsførings-tillatelse?	Ja (pivotal studie)

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale



Figur 1: Skjematisk oversikt over studiedesignet til CLL13/GAIA-studien (Kilde: Studieprotokoll til CLL13/GAIA-studien [versjon 6,0, datert 26.04.2021], tidligere publisert på nettsiden til «The German CLL Study Group»; www.dcllsg.com)
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; GIVe: obinutuzumab + ibrutinib + venetoklaks; GVe: obinutuzumab + venetoklaks; RVe: rituksimab + venetoklaks; SCIT: standard kjemoimmunterapi.

Relevante pågående studier

CLL14-studien pågår fortsatt med innsamling av langtidsdata, men er lukket for rekruttering av nye pasienter. Studien forventes avsluttet i løpet av august 2025. Studien har ingen direkte påvirkning på denne metodevurderingen.

Det pågår flere studier i førstelinje KLL hvor kombinasjonen VO sammenliknes med annen KLL-behandling (ikke FCR og BR). Disse studiene er interessante for terapiområdet KLL, men har ikke direkte påvirkning på denne metodevurderingen. For utfyllende informasjon om disse studiene henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

DMPs vurdering

CLL14-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen til venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (VO), og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA. Komparator i studien (klorambucil + obinutuzumab) er i en tidligere metodevurdering vurdert som ikke/lite relevant i norsk klinisk praksis, ettersom behandlingen kun benyttes til en liten undergruppe av pasientene (pasienter med betydelige komorbiditeter og som ikke er egnet for annen tilgjengelig behandling). CLL14-studien benyttes ikke til å etablere relativ effekt i denne metodevurderingen. I stedet er det CLL13/GAIA-studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen og som benyttes i de helseøkonomiske analysene.

CLL13/GAIA-studien er en randomisert fase III-studie med relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis. Studien er gjennomført i regi av en ikke-kommersiell sponsor, og AbbVie har dermed hatt begrensede muligheter til å supplere DMP med vesentlig informasjon fra studien, selv om det ble etterspurt. Uten tilgang på denne informasjonen har DMP gjort enkelte vurderinger som ikke kan forankres med faktiske data fra CLL13/GAIA-studien (mangler intern validitet), noe som tilfører usikkerhet knyttet til antakelser for effekt og kostnader i de helseøkonomiske analysene.

Studien er ikke vurdert av EMA, ettersom den ikke er en del av dokumentasjonsgrunnlaget for indikasjons-utvidelsen til venetoklaks. Canadiske legemiddelmyndigheter (Canada's Drug Agency; CDA) har imidlertid vurdert kombinasjonen VO for mulig offentlig finansiering knyttet til førstelinjebehandling av KLL, og denne rapporten ble publisert i desember 2024 (12). I den forbindelse ble CLL13/GAIA-studiens kvalitet vurdert, både med hensyn til intern og ekstern validitet, ettersom data fra denne studien var del av det innsendte dokumentasjonsgrunnlaget. CDA har gjort følgende vurdering av studiens interne validitet (studiens evne til å svare på forskningsspørsmål uten bias):

"Study CLL13 was generally appropriately designed and powered to evaluate the efficacy of venetoclax plus obinutuzumab relative to chemoimmunotherapy. Although the trial was open label and therefore susceptible to reporting and performance bias, this was considered justifiable in the context of CLL and the requirement of different study drug formulations and administration routes.
Relevant baseline characteristics were generally well balanced between the venetoclax plus obinutuzumab and chemoimmunotherapy groups. As such, it was concluded that the risk of bias arising from the randomization process is unlikely. While patients with unmutated IGHV was balanced between the treatment groups, this subset of patients would not typically receive chemoimmunotherapy in the front-line setting, per the guideline. In consultation with the clinical experts, it was concluded that the subset of patients with unmutated IGHV randomized to receive chemoimmunotherapy were at a disadvantage compared to those randomized to venetoclax plus obinutuzumab, thereby introducing potential for bias in favour of venetoclax plus obinutuzumab. The clinical experts noted that as chemoimmunotherapy was the standard of therapy at the time the trial was conducted, this issue is considered reasonable; however, specific bias remains.
In consultation with the clinical experts, it was concluded that a median follow-up of 38 months at the interim analysis is appropriate for evaluating the safety and efficacy of the study drugs and that the assessment time point at 15 months for MRD and response to treatment is standard in trials (i.e., 3 months after treatment).
A total of 4.4 % of patients in the venetoclax plus obinutuzumab group and 14.8 % of patients in the chemoimmunotherapy group had missing MRD status data. It was concluded that the imbalance observed in missing data and the relatively high rate of missing data in the chemoimmunotherapy group is a concern for the potential for biased results. Although patients without an MRD sample at month 15 were kept and indicated as non-negative in the analysis, missing data were not replaced or imputed in the primary efficacy analysis of undetectable MRD in peripheral blood at month 15. However, in consideration of the results (i.e., most patients had a negative MRD status in both treatment groups and the imbalance observed in

missing data), there is a concern for the potential for biased results, likely in favour of venetoclax plus obinutuzumab, due to the approach for handling missing data.
Type I error was controlled only in the analyses of undetectable MRD and PFS, using a hierarchical testing sequence. A sensitivity analysis was not performed for the comparison of venetoclax plus obinutuzumab versus chemoimmunotherapy; therefore, no conclusions can be drawn on the robustness (or lack thereof) of the results. As the study was not designed nor powered to test specific hypotheses in all other secondary and exploratory analyses, these results are considered to be supportive evidence only".

DMP stiller seg bak denne vurderingen gjort av CDA, men vurderer at data fra CLL13/GAIA-studien, til tross for nevnte svakheter, kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

AbbVie har levert dokumentasjon der kombinasjonen venetoklaks + obinutuzumab (VO) sammenliknes med følgende komparatorer og pasientgrupper:

1. Pasienter egnet for FCR-behandling: kombinasjonen fludarabin + syklofosfamid + rituksimab (FCR) hos yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet.

2. Pasienter uegnet for FCR-behandling: kombinasjonen bendamustin + rituksimab (BR) hos eldre pasienter (>65 år) med god funksjonsstatus.

DMP presenterer to separate helseøkonomiske hovedanalyser:
- Analyse 1 for pasienter egnet for FCR behandling (komparator er FCR), og
- Analyse 2 for pasienter uegnet for FCR behandling (komparator er BR).

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av kombinasjonen VO, har AbbVie levert to kostnad-per-QALY analyser som sammenlikner VO med komparatorene FCR og BR, som listet over. Resultatene fra analysene skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn for beregningene av alvorlighet av KLL. AbbVie har i sine analyser lagt til grunn data fra 3-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022). Det foreligger også publiserte data fra 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023), men disse er i artikkelen kun presentert for hele VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år), mens det kun er kjemoimmunterapi-armen som er presentert separat for de to undergruppene (FCR og BR) (13).

3.2 Helseøkonomisk modell

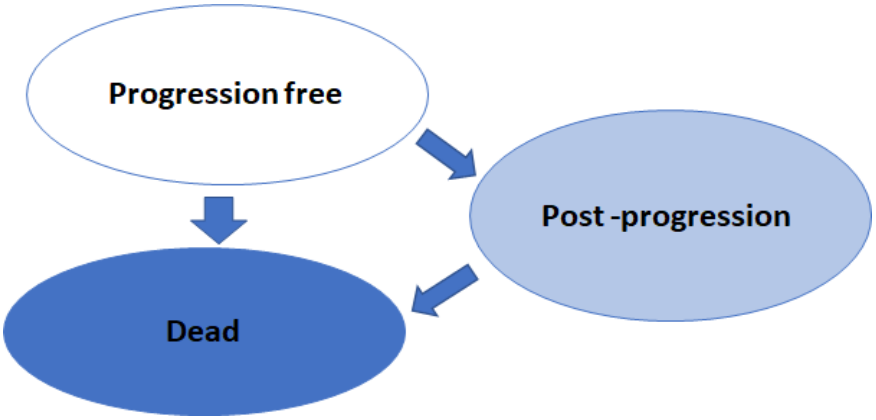
Den innsendte helseøkonomiske modellen er en «*partitioned survival* model» også kalt «*area under the curve model*». Ved modellstart starter alle pasienter på førstelinjebehandling med VO, FCR eller BR. Behandlingen avsluttes i henhold til «tid-på-behandling»-kurver. Modellen består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved KLL (se Figur 1):

- **Progresjonsfri overlevelse (PFS)**: Alle pasientene er i denne tilstanden ved modellstart. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten sykdomsprogresjon og behandles innledningsvis med tidsbestemt førstelinjebehandling (VO, FCR, eller BR). Når pasienter avslutter sin behandling, forblir de i denne tilstanden til de får sykdomsprogresjon eller dør. Andelen pasienter over tid i denne tilstanden kommer fra PFS-kurven.

- **Progrediert sykdom (PD)**: I dette stadiet har pasientene progrediert etter førstelinjebehandling. Stadiet er en blanding av ulike pasientgrupper og inkluderer:
    - alle pasienter som har progrediert etter førstelinjebehandling og som fortsatt lever, men som enda ikke har startet etterfølgende behandling for KLL, og
    - pasienter som får andrelinjebehandling eller er i senere behandlingslinjer.

  Pasientene forblir i denne tilstanden fram mot død. Andelen pasienter over tid i PD kommer fra forskjellen mellom OS- og PFS-kurven.

- **Død**: Pasienten kan forflyttes til denne absorberende tilstanden fra de to helsetilstandene over. Denne helsetilstanden er bestemt av totaloverlevelseskurven for pasienter som har dødd av KLL eller andre årsaker. For å ta hensyn til dødsfall av andre årsaker, er OS-estimatene korrigert for bakgrunnsdødelighet (siden dødelighetsrisikoen for KLL-pasienter ikke kan være lavere enn dødelighetsrisikoen for den generelle befolkningen).



Figur 2: Illustrasjon av modellstrukturen («*partitioned survival model*») i den helseøkonomiske analysen innsendt av AbbVie. Kilde: AbbVie.

Tabell 6: Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstidshorisont (maksimum 40 år)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata, både PFS og OS, fra CLL13/GAIA-studien. Tid til neste behandling (TTNT) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløps-kurver for å estimere kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont (se kapittel 3.6). TTNT er brukt for å estimere kostnader knyttet til etterfølgende behandling. Behandlingsvarighet er brukt til å estimere kostnader for legemidler og administrasjon (intervensjon og komparator).

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: gamma, generalisert gamma, eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk og log-normal. Individuelle odds, probit og hazards spline knot modeller med en og to knuter er også tilgjengelig i modellen. AbbVies generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier (KM)-dataene fra CLL13/GAIA-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Partitioned survival model er generelt en etablert og egnet måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi. Som tidligere beskrevet, er KLL en kronisk kreftsykdom hvor pasientene kan leve lenge og ha behov for flere linjer med behandling, de kan også leve med tilbakefall av sykdommen uten behov for behandling i en lengre tidsperiode. DMP vurderer at den innsendte modellen benytter en uvanlig tilnærming til modellering av etterfølgende behandling (se kap. 3.4.2.2), hvor valget av framskrivning for TTNT har en betydelig innvirkning på resultatene. Ved å inkludere TTNT i modellen, kan man imidlertid bedre fange opp pasienter i PD som enten ikke trenger behandling eller først trenger behandling senere i sykdomsforløpet. Dette gir en mer presis representasjon av legemiddelkostnader knyttet til etterfølgende behandling. Samtidig tar modellen ikke høyde for forskjeller i livskvalitet mellom pasienter som trenger behandling etter progresjon og de som ikke gjør det. DMP godtar den innsendte modellen, men med forbehold om de nevnte begrensningene. DMP understreker at den anvendte tilnærmingen til modellering av etterfølgende behandling ikke uten videre bør benyttes som standard i fremtidige metodevurderinger.

Modellen i Excel er transparent og er delvis fleksibel. DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av input-data som inngår i modellen. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av VO sammenliknet med FCR og BR til behandling av KLL i denne metodevurderingen.

AbbVie har levert en modell hvor analyseperspektivet er begrenset helsetjenesteperspektiv. Dette er ikke i tråd med DMPs retningslinjer, hvor det skal brukes et utvidet helsetjenesteperspektiv. Det er imidlertid ingen vesentlig forskjell i tids- og transportkostnader knyttet til behandlingen mellom armene, ettersom begge krever intravenøs administrasjon i opptil 6 sykluser. DMP vurderer at et begrenset helsetjeneste-perspektiv kan legges til grunn i denne saken.

I analysen for pasienter egnet for FCR behandling (analyse 1), godtar DMP en tidshorisont på 40 år siden pasientene kan leve lenge med KLL. I analysen for pasienter uegnet for FCR behandling (analyse 2), er pasientene 10 år eldre enn i analyse 1 (71 år vs. 61 år) og det er tilnærmet ingen pasienter i live etter 30 år. Basert på dette, vurderer DMP at en tidshorisont på 30 år er tilstrekkelig for å modellere gjenværende livsløp av pasienter uegnet for FCR behandling. Denne endringen i analysen har begrenset betydning for resultatene.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å følge sykdoms- og behandlingsforløpet (med forbehold om variasjoner i behov for behandling i PD-stadiet), med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av VO sammenliknet med FCR og BR til behandling av pasienter med ubehandlet KLL.

Diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. 28-dagers sykluslengde er rimelig. DMP endrer tidshorisonten i analyse 2 (pasienter uegnet for behandling med FCR) til 30 år. AbbVie har på forespørsel fra DMP etter hvert levert tilstrekkelig med dokumentasjon til at DMP kan vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den godkjente indikasjonen for behandling med kombinasjonen VO som omfattes av denne metodevurderingen, omfatter flere ulike subpopulasjoner som i dag får ulike standardbehandlinger (komparator) i norsk klinisk praksis. AbbVie har i sin innsendelse delt pasientpopulasjonen i to undergrupper basert på alder (≤65 år eller >65 år), som delvis samsvarer med definerte pasient-populasjoner i det nasjonale handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (3). Pasientene kategoriseres etter hvorvidt de er egnet eller uegnet for behandling med FCR og dokumentasjons-grunnlaget omfatter majoriteten av behandlingstrengende pasienter med KLL.

I de påfølgende kapitlene vil disse pasientpopulasjonene presenteres separat, ettersom det ligger ulike analyser til grunn for de ulike pasientgruppene.

3.3.1.1 Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Yngre pasienter med få komorbiditeter og som anses som egnet for fulldose FCR regnes som «fit» i den kliniske studien som legges til grunn i AbbVies analyser. Generelt er dette pasienter uten del(17p)/TP53-mutasjon, CIRS-skår ≤6, kreatinin clearance (CrCl) ≥70 ml/min og ECOG funksjonsstatus ≤2.

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på data fra CLL13/GAIA-studien. For beskrivelse av studien, se kapittel 2. Tabell 7 viser en oversikt over baseline pasientkarakteristika fra studien, fordelt på behandlingsarmene VO (hele behandlingsarmen samlet og undergruppen av pasienter ≤65 år) og FCR, samt for den samlede behandlingsarmen med kjemoimmunterapi (FCR+BR). Det er de samlede pasientpopulasjonene (VO-armen samlet og kjemoimmunterapi-armen samlet) som blir presentert i publisert litteratur (10).

På et overordnet gruppenivå er demografi, pasient- og sykdomskarakteristika generelt godt balansert mellom behandlingsarmene i studien (VO-armen samlet versus kjemoimmunterapi-armen samlet). Det er generelt også relativt god balanse i disse parameterne dersom man sammenlikner pasienter ≤65 år i VO-armen med FCR-behandlingsarmen, selv om det for enkelte parametere blir noe større forskjeller. F.eks. ble ikke-mutert IGHV-gen identifisert hos ca. 57 % av pasientene både i VO-armen samlet og hos kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR), mens det var [redacted] % blant pasienter ≤65 år i VO-armen versus 56 % av pasientene i FCR-armen som hadde ikke-mutert IGHV-gen. I tillegg hadde ca. 19 % av pasientene i VO-armen samlet og 18 % av pasientene i kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR) 11q-delesjon, mens det var ca. [redacted] % blant pasienter ≤65 år i VO-armen versus 18 % av pasientene i FCR-armen som hadde denne delesjonen. Pasienter med del(11q) har dårligere prognose ved behandling med kjemoimmunterapi som FCR. Andelen pasienter med del(11q) er imidlertid høyest blant pasienter [redacted], som forventes å respondere tilfredsstillende på VO, slik at skjevheten i fordeling av del(11q) mellom behandlingsarmene er av mindre betydning.

Tabell 7: Baseline pasientkarakteristika fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie; dossier)

	VO-arm samlet N=229	**VO-arm ≤65 år (n=[redacted])**	**FCR-arm N=150**	**Kjemoimmunterapi (FCR+BR) N=229**
Alder (år)				
Median alder (min, maks)	62 (31-83)	[redacted]	55 (29-65)	61 (29-84)
≤65 år, n (%)	147 (64,2)	[redacted]	150 (100)	150 (65,5)

>65 år, n (%)	82 (35,8)	-	-	79 (34,5)
Kjønn				
Kvinner, n (%)	58 (25,3)	[redacted]	42 (28,0)	66 (28,8)
Menn, n (%)	171 (74,7)	[redacted]	108 (72,0)	163 (71,2)
Binet stadium				
A, n (%)	59 (25,8)	-	42 (28,0)	63 (27,5)
B, n (%)	90 (39,3)	-	57 (38,0)	84 (36,7)
C, n (%)	80 (34,9)	-	51 (34,0)	82 (35,8)
ECOG funksjonsstatus				
Spredning	0-2	-	0-2	0-2
Funksjonsstatus 0, n (%)	165 (72,1)	[redacted]	114 (76,0)	164 (71,6)
Funksjonsstatus >0, n (%)	-	[redacted]	36 (24,0)	-
CIRS skår				
Median	2	-	2	2
Kreatinin clearance; CrCl (Cockroft-Gault) (ml/min)				
Median	86,3	-	95,0	86,3
Cytogenetisk subgruppe				
del17p, n (%)	0 (0)	[redacted]	0 (0)	0 (0)
del11q, n (%)	44 (19,2)	[redacted]	27 (18,0)	41 (17,9)
Trisomi 12, n (%)	47 (20,5)	[redacted]	20 (13,3)	34 (14,8)
Ingen abnormaliteter, n (%)	44 (19,2)	[redacted]	38 (25,3)	53 (23,1)
del13q, n (%)	94 (41,0)	[redacted]	65 (43,3)	101 (44,1)
IGHV mutasjonsstatus				
Ikke-mutert, n (%)	130 (57,0)	[redacted]	84 (56,0)	131 (57,2)
Mutert, n (%)	89 (39,0)	[redacted]	65 (43,3)	95 (41,5)
Ikke evaluerbar, n (%)	9 (3,9)	[redacted]	1 (0,7)	3 (1,3)
Manglende informasjon, n (%)	-	[redacted]	0 (0)	-
KLL-IPI risikogruppe				
Lav, n (%)	32 (14,7)	-	34 (23,0)	36 (16,0)

Intermediær, n (%)	76 (35,0)	-	54 (36,5)	67 (29,8)
Høy, n (%)	109 (50,2)	-	60 (40,5)	122 (54,2)
Kompleks karyotype				
<3 aberrasjoner, n (%)	182 (83,5)	[redacted]	120 (82,2)	177 (79,4)
≥3 aberrasjoner, n (%)	36 (16,5)	[redacted]	26 (17,3)	46 (20,1)
Manglende informasjon, n (%)	-	[redacted]	4 (2,7)	-

3.3.1.2 Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Pasientgruppen inkluderer eldre pasienter >65 år med god funksjonsstatus som er uegnet for behandling med FCR, men som kan behandles med BR. Tabell 8 viser en oversikt over baseline pasientkarakteristika fra CLL13/GAIA-studien, fordelt på behandlingsarmene VO (hele behandlingsarmen samlet og undergruppen av pasienter >65 år) og BR, samt for den samlede pasientgruppen med kjemoimmunterapi (FCR+BR). Det er de samlede pasientpopulasjonene (VO-armen samlet og kjemoimmunterapi-armen samlet) som blir presentert i publisert litteratur (10).

På et overordnet gruppenivå er demografi, pasient- og sykdomskarakteristika generelt godt balansert mellom behandlingsarmene i studien (VO-armen samlet versus kjemoimmunterapi-armen samlet). Det er generelt også relativt god balanse i disse parameterne dersom man sammenlikner pasienter >65 år i VO-armen med BR-behandlingsarmen, selv om det for enkelte parametere blir noe større forskjeller. F.eks. ble ikke-mutert IGHV-gen identifisert hos ca. 57 % av pasientene både i VO-armen samlet og hos kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR), mens det var ca. [redacted] % blant pasienter >65 år i VO-armen versus ca. 60 % av pasientene i BR-armen som hadde ikke-mutert IGHV-gen. Pasienter med ikke-mutert IGHV-gen har dårligere effekt av kjemoimmunterapi, og [redacted]. I tillegg hadde ca. 19 % av pasientene i VO-armen samlet og 18 % av pasientene i kjemo-immunterapi-armen samlet (FCR+BR) 11q-delesjon, mens det var ca. [redacted] % blant pasienter >65 år i VO-armen versus ca. 18 % av pasientene i BR-armen som hadde denne delesjonen. Som tidligere nevnt har pasienter med del(11q) dårligere prognose ved behandling med kjemoimmunterapi som BR.

Tabell 8: Baseline pasientkarakteristika fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)

	VO-arm samlet N=229	**VO-arm >65 år (n=[redacted])**	**BR-arm N=79**	**Kjemoimmunterapi (FCR+BR) N=229**
Alder (år)				
Median alder (min, maks)	62 (31-83)	[redacted]	71 (66-84)	61 (29-84)
≤65 år, n (%)	147 (64,2)	-	-	150 (65,5)
>65 år, n (%)	82 (35,8)	[redacted]	79 (100)	79 (34,5)
Kjønn				
Kvinner, n (%)	58 (25,3)	[redacted]	24 (30,4)	66 (28,8)
Menn, n (%)	171 (74,7)	[redacted]	55 (69,6)	163 (71,2)
Binet stadium				
A, n (%)	59 (25,8)	-	21 (26,6)	63 (27,5)

B, n (%)	90 (39,3)	-	27 (34,2)	84 (36,7)
C, n (%)	80 (34,9)	-	31 (39,2)	82 (35,8)
ECOG funksjonsstatus				
Spredning	0-2	-	0-1	0-2
Funksjonsstatus 0, n (%)	165 (72,1)	[redacted]	50 (63,3)	164 (71,6)
Funksjonsstatus >0, n (%)	-	[redacted]	29 (36,7)	-
CIRS skår				
Median	2	-	3	2
Kreatinin clearance; CrCl (Cockroft-Gault) (ml/min)				
Median	86,3	-	71,0	86,3
Cytogenetisk subgruppe				
del17p, n (%)	0 (0)	[redacted]	0 (0)	0 (0)
del11q, n (%)	44 (19,2)	[redacted]	14 (17,7)	41 (17,9)
Trisomi 12, n (%)	47 (20,5)	[redacted]	14 (17,7)	34 (14,8)
Ingen abnormaliteter, n (%)	44 (19,2)	[redacted]	15 (19,0)	53 (23,1)
del13q, n (%)	94 (41,0)	[redacted]	36 (45,6)	101 (44,1)
IGHV mutasjonsstatus				
Ikke-mutert, n (%)	130 (57,0)	[redacted]	47 (59,5)	131 (57,2)
Mutert, n (%)	89 (39,0)	[redacted]	30 (38,0)	95 (41,5)
Ikke evaluerbar, n (%)	9 (3,9)	[redacted]	2 (2,5)	3 (1,3)
Manglende informasjon, n (%)	-	[redacted]	0 (0)	-
KLL-IPI risikogruppe				
Lav, n (%)	32 (14,7)	-	2 (2,6)	36 (16,0)
Intermediær, n (%)	76 (35,0)	-	13 (16,9)	67 (29,8)
Høy, n (%)	109 (50,2)	-	62 (80,5)	122 (54,2)
Kompleks karyotype				
<3 aberrasjoner, n (%)	182 (83,5)	[redacted]	57 (74,0)	177 (79,4)
≥3 aberrasjoner, n (%)	36 (16,5)	[redacted]	20 (25,3)	46 (20,1)
Manglende informasjon, n (%)	-	[redacted]	2 (2,5)	-

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er i all hovedsak basert på populasjonen i CLL13/GAIA-studien, kategorisert etter om pasientene er egnet eller uegnet for FCR og basert på alder (som beskrevet over). Parametere for pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen for pasienter egnet for FCR er vist i Tabell 9. For pasienter som er uegnet for FCR er pasientkarakteristika vist i Tabell 10.

Tabell 9: Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for pasienter egnet for FCR (Kilde: AbbVie)

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	61	Metodevurdering Ibrutinib (ID2020_035) (14)
Andel menn (%)	60,3	NORDCAN-rapport (15)
Kroppsvekt (kg)	75,7	CLL14-studien
Høyde (cm)	168,8	CLL14-studien
Kroppsareal (m^2)	1,9	Du Bois metode (16)

Tabell 10: Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for pasienter uegnet for FCR (Kilde: AbbVie).

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	71	Svensk RLE data (17)
Andel menn (%)	60,3	NORDCAN-rapport (15)
Kroppsvekt (kg)	75,7	CLL14-studien
Høyde (cm)	168,8	CLL14-studien
Kroppsareal (m^2)	1,9	Du Bois metode (16)

3.3.3 Norsk klinisk praksis

DMP har vært i dialog med rekrutterte medisinske fageksperter for å avklare relevante aspekter ved de ulike pasientpopulasjonene med behandlingstrengende, tidligere ubehandlet KLL i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, bekrefter at de to pasientpopulasjonene som beskrevet i kapittel 3.3.1 med tilhørende behandlingsregimer, i all hovedsak er representative for norsk klinisk praksis. Videre bekrefter de at medianalder som benyttes i den helseøkonomiske modellen (61 år for pasienter egnet for FCR-behandling og 71 år for pasienter uegnet for FCR-behandling) er representativ for norsk klinisk praksis.

3.3.4 DMPs vurdering

Rekrutterte medisinske fageksperter mener at både yngre (≤65 år) og eldre (>65 år) pasienter med behandlingstrengende KLL og god funksjonsstatus er aktuelle for behandling med kombinasjonen VO. Rekrutterte medisinske fageksperter bekrefter videre at pasientkarakteristika fra den kliniske studien CLL13/GAIA for de aktuelle pasientpopulasjonene, i all hovedsak er overførbare til pasienter i norsk klinisk praksis. Det største avviket mellom den kliniske studien og norsk klinisk praksis, er at CLL13/GAIA-studien inkluderte pasienter med 11q-delesjon. Disse pasientene behandles i norsk klinisk praksis med signalveis-hemmere (BTK- eller BCL-2-hemmer), i likhet med pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon, og vil som hovedregel ikke bli behandlet med kjemoimmunterapi. Pasienter med del(11q) har dårligere effekt av

kjemoimmunterapi, og inklusjon av denne pasientgruppen vil sannsynligvis bidra til å øke forskjeller i relativ effekt. Andel pasienter med del(11q) utgjør om lag 20 % av pasientpopulasjonen i de forskjellige behandlingsgruppene i CLL13/GAIA-studien, og er derfor ikke helt neglisjerbar. Samtidig informerer rekrutterte medisinske fageksperter om at del(11q) ikke lenger inngår i risikostratifiseringen av KLL-pasienter og at del(11q) ikke kartlegges rutinemessig i norsk klinisk praksis. 11q-delesjon anses imidlertid som en dårlig prognostisk markør, spesielt om man skal behandle med kjemoimmunterapi og da særlig for pasienter med mutert IGHV-gen, som i utgangspunktet er forventet å ha en god prognose ved slik behandling.

IGHV-mutasjonsstatus er en prognostisk faktor hos pasienter med KLL, og KLL med ikke-mutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen. Andel pasienter med ikke-mutert IGHV-gen er nokså jevnt fordelt mellom behandlingsarmene i CLL13/GAIA-studien på overordnet nivå, der de utgjorde noe i underkant av 60 % av pasientpopulasjonen i de forskjellige behandlings-gruppene. I CLL13/GAIA-studien ble pasientene ikke stratifisert på bakgrunn av IGHV-mutasjonsstatus, noe som kan ha bidratt til skjevfordeling av pasienter med ikke-mutert IGHV-gen, som særlig kommer til uttrykk når man ser på mindre subpopulasjoner av pasienter (inndelt i mer begrensede behandlingsgrupper som FCR og BR). Noe forskjell er observert for pasienter behandlet med BR versus pasienter behandlet med VO (for pasienter >65 år), der forskjellen [redacted] Det er også en liten forskjell i fordelingen av ulik IGHV-mutasjonsstatus for pasienter behandlet med VO (for pasienter ≤65 år) versus FCR, der andelen pasienter med ikke-mutert IGHV-gen er [redacted].

Medianalder ved diagnosetidspunktet for KLL i norsk klinisk praksis er ca. 72 år, men aldersspennet er stort. Pasienter som er egnet for behandling med FCR i norsk klinisk praksis er yngre og AbbVie har, basert på opplysninger i en tidligere metodevurdering (ID2020_035), benyttet en startalder i modellen på 61 år. Også i en annen tidligere metodevurdering er det benyttet en startalder på 61 år for pasientpopulasjonen som er egnet for FCR (ID2022_067). Medianalder i CLL13/GAIA-studien var imidlertid 55 år for pasienter i FCR-behandlingsarmen, noe som kan tyde på at pasientene i studien er noe «friskere» enn det som vil være situasjonen for pasienter i norsk klinisk praksis. For den eldre pasientpopulasjonen som er uegnet for FCR-behandling, legger AbbVie til grunn en startalder på 71 år i modellen. Dette er samme medianalder som i CLL13/GAIA-studien for den aktuelle pasientpopulasjonen (uegnet for FCR-behandling). Basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter, mener DMP at de respektive alderne er overførbare til pasientpopulasjonene som er egnet for FCR-behandling og uegnet for FCR-behandling i norsk klinisk praksis (henholdsvis 61 år og 71 år).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn de samme premissene som AbbVie i sine hovedanalyser.

Pasienter med 11q-delesjon omfattes av den godkjente indikasjonsordlyden og er inkludert i den kliniske studien som ligger til grunn for analysene av relativ effekt. Disse pasientene blir per i dag ikke behandlet med kjemoimmunterapi i norsk klinisk praksis. DMP bemerker at inklusjon av pasienter med del(11q) i analysene kan påvirke estimatet på relativ effekt, ettersom disse pasientene responderer dårlig på behandling med kjemoimmunterapi og kan bidra til å øke de relative effektestimatene i sammenlikningen av VO versus kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Dermed kan behandlingen med VO framstå som mer effektiv sammenliknet med kjemoimmunterapi enn det som vil kunne være tilfelle i norsk klinisk praksis.

IGHV-mutasjonsstatus er en prognostisk faktor hos pasienter med KLL, men dette ble ikke hensyntatt i forbindelse med CLL13/GAIA-studien (både pasienter med mutert og ikke-mutert IGHV-gen ble inkludert og randomisert i studien). Det er ikke sendt inn helseøkonomiske analyser med data fra CLL13/GAIA-studien som muliggjør en vurdering av disse subpopulasjonene særskilt (basert på IGHV-mutasjonsstatus). Pasienter med ikke-mutert IGHV-gen har dårligere effekt av kjemoimmunterapi og hos denne

undergruppen er det spesielt ønskelig å behandle med signalveishemmere fremfor kjemoterapi. Flere behandlingsalternativer som inkluderer BTK-hemmere og/eller venetoklaks er nylig innført.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11 beskriver behandling med kombinasjonen VO i CLL13/GAIA-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 11: Karakteristika ved intervensjon (VO) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (10, 11), preparatomtale (18))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Venetoklaks startdose 20 mg daglig i 7 dager, med gradvis, ukentlig opptitrering over fem uker til 400 mg daglig. Obinutuzumab 100 mg syklus 1/dag 1, etterfulgt av 900 mg dag 2. Deretter 1000 mg på dag 8 og dag 15 i syklus 1. Videre gis 1000 mg på dag 1 i hver påfølgende syklus (hver syklus er 28-dager).	Venetoklaks startdose 20 mg daglig i 7 dager (med start på dag 22/syklus 1), og med gradvis opptitrering over fem uker til 400 mg daglig. Obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, etterfulgt av 1000 mg på dag 8 og dag 15 i syklus 1. Deretter 1000 mg på dag 1 i hver påfølgende syklus (hver syklus er 28-dager).	Det antas at VO vil doseres i henhold til preparatomtalen. Doseringsanbefalingen er å starte med obinutuzumab; 100 mg som administreres i syklus 1/dag 1, etterfulgt av 900 mg som kan administreres på dag 1 eller dag 2. Deretter 1000 mg på dag 8 og dag 15 av syklus 1, og videre på dag 1 av hver påfølgende 28-dagers syklus, i totalt 6 sykluser. Venetoklaks har en dosetitreringsplan over 5 uker. Startdosen er 20 mg én gang daglig i 7 dager (uke 1). Deretter økes dosen gradvis over en periode på 5 uker (uke 2: 50 mg daglig; uke 3: 100 mg daglig; uke 4: 200 mg daglig), opp til en daglig dose på 400 mg (uke 5). Den 5-uker lange dosetitrerings-planen starter ved syklus 1/dag 22, og fortsetter gjennom syklus 2/dag 28. Etter å ha fullført dose-titreringsplanen er den anbefalte dosen med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3/dag 1 med obinutuzumab og inntil siste dag av syklus 12.
Administrasjonsform	Peroral (venetoklaks) og intravenøs infusjon (obinutuzumab)	Peroral (venetoklaks) og intravenøs infusjon (obinutuzumab)	Peroral (venetoklaks) og intravenøs infusjon (obinutuzumab)
Behandlingsvarighet	Kombinasjonsbehandlingen har en fast behandlings-varighet på totalt 12 behandlingssykluser (hver syklus av 28-dagers varighet); 6 sykluser med kombinasjonen VO	*Time on Treatment* KM-data fra CLL13/GAIA-studien, inntil 12 behandlingssykluser.	Venetoklaks gis i totalt 12 sykluser (hver syklus bestående av 28 dager): 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab etterfulgt av 6 sykluser med venetoklaks som monoterapi.

	etterfulgt av 6 sykluser med venetoklaks som monoterapi. Median antall måneder for begge populasjoner: 11		
Relativ doseintensitet (%)	Ikke rapportert på dosenivå, men 93,9 % av pasientene mottok alle planlagte behandlings-sykluser, og 21,2 % av pasientene hadde dosereduksjon på >20 % for et av legemidlene som inngikk i behandlingen.	100 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Kostnader knyttet til TLS profylakse akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart	Pasienter som behandles med venetoklaks kan utvikle tumorlysesyndrom (TLS), og før første dose skal pasientene gis profylaktisk behandling i form av hydrering og midler mot hyperurikemi (allopurinol) for å redusere risikoen for TLS. Preparatomtalen beskriver anbefalt profylakse mot TLS og overvåking under behandling med venetoklaks, basert på bestemmelse av tumormasse. I tillegg må alle komorbiditeter hos pasienten vurderes for risikotilpasset profylakse og overvåking.
Etterfølgende behandling for KLL	8 % (18/229 pasienter) i VO-armen mottok etterfølgende behandling i 2.linje i studien som følge av sykdomsprogresjon. 9/18 BTK-hemmer-basert 6/18 BTK-hemmer + venetoklaks 2/18 kjemoimmunterapi 1/18 venetoklaks (BCL-2)-basert	Andel pasienter som mottar etterfølgende behandling per syklus er basert på framskrivning av TTNT. Antatt at fordeling av etterfølgende behandling for begge pasient-populasjoner (egnet og uegnet for FCR) er avhengig av tid siden oppstart av VO-behandling: År 1–2: 100 % akalabrutinib År 3: 50 % akalabrutinib og 50 % VR År 4+: 100 % VR	Etterfølgende behandling vurderes individuelt og rekrutterte medisinske fageksperter synes det er utfordrende å gi estimater for klinisk praksis. De angir at en stor andel pasienter (anslått fra 80 % til nærmere 100 %) antas å være aktuelle for etterfølgende behandling på et eller annet tidspunkt etter progresjon på førstelinje-behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

3.4.2.1 Behandlingsvarighet

Behandlingslengde med VO modelleres basert på tid på behandling i CLL13-studien (med KM-data). KM-kurver for pasienter egnet for behandling med FCR er vist i Figur 2, og for pasienter som er uegnet for behandling med FCR er vist i Figur 3.

[redacted]

Figur 3: KM-kurver for VO og FCR behandlingslengde for pasienter som er egnet for behandling med FCR fra CLL13-studien (Kilde: AbbVie)

[redacted]

Figur 4: KM-kurver for VO og BR behandlingslengde for pasienter som er uegnet for behandling med FCR fra CLL13-studien (Kilde: AbbVie)

3.4.2.2 Etterfølgende behandling

AbbVie antar at etterfølgende behandling etter VO for begge pasientpopulasjoner (egnet/uegnet for FCR-behandling) er avhengig av hvor tidlig etter oppstart av VO-behandling pasienten begynner etterfølgende behandling. AbbVie antar at de pasientene som progredierer og mottar etterfølgende behandling i løpet av de første to årene vil motta akalabrutinib/BTK-hemmer. Av de som mottar etterfølgende behandling det tredje året vil halvparten motta venetoklaks + rituksimab (VR), mens den andre halvparten vil motta akalabrutinib/BTK-hemmer. Fra og med det fjerde året etter oppstart av VO-behandlingen, antas det at alle pasienter som begynner etterfølgende behandling vil motta VR. Ifølge AbbVie er dette basert på svenske behandlingsretningslinjer for pasienter med KLL.

AbbVie estimerer hvor mange pasienter som starter etterfølgende behandling per syklus ved å bruke sannsynlighet for oppstart av ny KLL-behandling («*conditional survival*» av TTNT, eller $(TTNT_{t-1} - TTNT_t)/TTNT_{t-1}$) på pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling. TTNT brukt i modellen er basert på framskrivning av TTNT-data fra CLL13/GAIA-studien, se Kapittel 3.6.1.3. AbbVie antar at andel pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling tilsvarer PFS, men med en forsinkelse på én syklus. Samtidig har AbbVie satt opp modellen slik at hverken PFS eller PFS med en forsinkelse på én syklus kan være høyere enn TTNT. AbbVies valg av framskrivningskurver resulterer i at 20,32 % av pasientene i FCR-egnet populasjon og 12,85 % av pasientene i FCR-uegnet populasjon starter etterfølgende behandling i VO-armen over livstid.

AbbVie setter den maksimale behandlingslengden av VR til 24 måneder (26 sykluser) i sin grunnanalyse. Behandlingslengde av akalabrutinib/BTK-hemmer som etterfølgende behandling er median behandlingstid for pasienter med refraktær eller tilbakevendende sykdom i en annen klinisk studie (ELEVATE-TN), basert på 4-års oppfølgingsdata (19). I AbbVies grunnanalyse er behandlingsvarigheten av akalabrutinib/BTK-hemmer 45,7 måneder (50 sykluser). Modellen begrenser tiden for etterfølgende behandling slik at den ikke er høyere enn tilgjengelig modellert OS. Det er kun kostnader som endres i analysen ved valg av type etterfølgende behandling, behandlingsvarighet av etterfølgende behandling og TTNT-framskrivning.

3.4.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet
VO mottas i inntil 12 sykluser. KM-data for behandlingslengde med VO er derfor komplett, og det er ikke behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingsvarighet.

Relativ doseintensitet (RDI) blir trolig lavere enn 100 % i norsk klinisk praksis, men DMP har ikke mottatt detaljerte data for RDI fra CLL13/GAIA-studien. DMP legger, som AbbVie, til grunn 100 % RDI i den helseøkonomiske modellen.

Etterfølgende behandling
KLL er en kronisk kreftsykdom hvor en større andel av pasientene kan ha behov for sekvensiell behandling når sykdommen blir behandlingstrengende. For å undersøke sekvensiell behandling ved KLL kreves kliniske data med lang oppfølgingstid. Data fra CLL13/GAIA-studien for etterfølgende behandling er svært begrenset. Ved 3-års oppfølging i studien (datakutt 20.01.2022) var det 94,2 % av pasientene i VO-armen samlet som ikke hadde påbegynt ny/etterfølgende behandling (10). Ved 4-års oppfølging i studien (datakutt 31.01.2023) hadde alle pasientene avsluttet studiebehandlingen, og vært uten studiebehandling i minst 6 måneder (11). Ved dette analysetidspunktet var det kun 8 % (18/229) av pasientene i VO-armen samlet som mottok etterfølgende behandling. De fleste av disse mottok BTK-hemmer-basert behandling (9/18 pasienter) eller BTK-hemmer + venetoklaks (6/18 pasienter).

Tre BTK-hemmere er innført i Norge for behandling av KLL fra andre linje. I gjeldende anbefalinger om behandlingsvalg innen onkologi fra Sykehusinnkjøp HF, som omhandler KLL, er ibrutinib nå førstevalg blant BTK-hemmerne mens akalabrutinib er andrevalg (2). Zanubrutinib er også innført og tilgjengelig, men er ikke rangert i dagens anbud. Ny anbudskonkurranse (2507 Onkologi) er utlyst (avtaleperiode 01.10.2025-30.09.2026), og i konkurransebestemmelsene for det kommende anbudet er det angitt at akalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenliknet med hverandre ved overlappende indikasjoner (dvs. er likeverdige behandlinger). Tildelingen skjer på grunnlag av laveste behandlingskostnad (per måned). På bakgrunn av ovennevnte forhold, legger DMP til grunn i sine analyser at det er ibrutinib som blir benyttet som foretrukket BTK-hemmer i stedet for akalabrutinib.

Rekrutterte medisinske fageksperter mener at antakelsene som AbbVie legger til grunn, om at etterfølgende behandling er avhengig av hvor tidlig etter oppstart av VO-behandling pasienten begynner etterfølgende behandling, til en viss grad også vil kunne gjelde for pasienter i norsk klinisk praksis, men er ikke helt enig i at alle pasienter vil motta VR-behandling det fjerde året, ettersom noen pasienter sannsynligvis vil komme til å få TP53-mutasjon eller kompleks karyotype og dermed vil være aktuelle for behandling med ibrutinib.

For KLL-pasienter som ikke har del(17p)/TP53-mutasjon og/eller del(11q), er VR-kombinasjonen per i dag kun innført i norsk klinisk praksis til behandling av pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer (ID2018_017). Rekrutterte medisinske fageksperter har i forbindelse med tidligere metodevurderinger for liknende indikasjoner som omhandler BTK-hemmere i behandlingen av KLL (ID2022_102 og ID2020_035), opplyst at i norsk klinisk praksis blir venetoklaks gitt som etterfølgende behandling etter BTK-hemmer, enten som monoterapi eller i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff. Dette er imidlertid ikke bekreftet av rekrutterte medisinske fageksperter i denne metodevurderingen. Også BR vil kunne være et alternativ som etterfølgende behandling for enkelte pasienter, men anses som et mindre relevant behandlingsvalg, både i henhold til medisinske fagekspert og i henhold til det nasjonale handlingsprogrammet som omhandler KLL.

En analyse der ibrutinib legges til grunn som etterfølgende behandling, vil være i tråd med innføringsstatus i Nye metoder og gjeldene onkologianbefalinger fra Sykehusinnkjøp HF. En analyse der BR legges til grunn som etterfølgende behandling, vil være i tråd med innføringsstatus i Nye metoder. Rekrutterte medisinske fageksperter bekrefter at de fleste pasientene vil motta ibrutinib som etterfølgende behandling ved behandlingstrengende progresjon, og en av de rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter også at en andel av pasientene vil motta BR som etterfølgende behandling. Andelen som mottar etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis er vanskelig å anslå, og rekrutterte medisinske fageksperter har antatt ulik fordeling mellom potensielle behandlinger. For å være konsistente på tvers av metodevurderinger, har DMP derfor valgt samme fordeling som den som er benyttet i den tidligere metodevurderingen av kombinasjonen ibrutinib + venetoklaks (ID2022_067) (80 % ibrutinib, 20 % BR). Videre antas den samme fordelingen for begge pasientpopulasjoner (egnet/uegnet for FCR), og uavhengig av når behandlings-trengende progresjon inntreffer etter førstelinjebehandling med VO.

Valg av type etterfølgende behandling påvirker kostnader, som igjen har stor påvirkning på IKER. Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av etterfølgende behandling, vil i realiteten også effekten være ulik avhengig av type behandling som gis.

Det er knyttet stor usikkerhet til andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling, og dette har også en større påvirkning på kostnader og IKER. DMPs valg av framskrivningskurver (se Kapittel 3.6.1) resulterer i at 31 % av pasientene i FCR-egnet populasjon og 38 % av pasientene i FCR-uegnet

populasjonen starter etterfølgende behandling i VO-armen over livstid[4]. DMP vurderer imidlertid at disse andelene sannsynligvis er lavere enn det som reflekterer norsk klinisk praksis. En sannsynlig forklaring på de lave andelene er hvordan TTNT måles og hvordan modellen er strukturert. TTNT inkluderer ikke pasienter som dør før de rekker å starte en ny behandling, ettersom død ikke regnes som en hendelse. Dette innebærer at pasienter med kort overlevelse etter progresjon (og som derfor aldri begynner på en ny behandling) ikke bidrar til hasardratene for TTNT. I tillegg antar AbbVie at andel pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling tilsvarer PFS med en forsinkelse på én syklus. I praksis kan imidlertid denne forsinkelsen være lengre, noe som kan føre til en undervurdering av andelen pasienter som faktisk starter ny behandling. På grunn av begrensede tilgjengelige data, betydelig usikkerhet, samt modellens oppbygging, er det ikke mulig å gi en bedre vurdering av både andelen som trenger etterfølgende behandling og tiden etter tilbakefall uten behov for etterfølgende behandling.

DMP legger til grunn den samme behandlingsvarigheten for etterfølgende behandling som AbbVie, men belyser behandlingsvarighet for BTK-hemmer brukt i en tidligere metodevurdering i en scenarioanalyse (se kapittel 4.1.3).

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger i hovedsak til grunn de samme antagelsene som AbbVie, men endrer hvilken type etterfølgende behandling som gis (til ibrutinib og BR) og fordelingen av denne (til henholdsvis 80 % og 20 %). Samme fordeling benyttes for begge pasientpopulasjoner (egnet/uegnet for FCR-behandling). DMP justerer andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling gjennom valget av framskrivning, som er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.3.3.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

3.5.1.1 Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Tabell 12 beskriver behandling med FCR i CLL13/GAIA-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 12: Karakteristika ved komparator (FCR) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (10), preparatomtaler (20-22), nasjonalt handlingsprogram (3))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	*Fludarabin*: 25 mg/m^2/dag intravenøst på dag 1-3 i hver syklus. *Syklofosfamid*: 250 mg/m^2/dag intravenøst på dag 1-3 i hver syklus. *Rituksimab*: 375 mg/m^2 intravenøst på dag 1/syklus 1, deretter 500 mg/m^2 intravenøst på dag 1 i syklus 2-6.	*Fludarabin*: 25 mg/m^2/dag peroralt på dag 1-3 i hver syklus. *Syklofosfamid*: 250 mg/m^2/dag peroralt på dag 1-3 i hver syklus. *Rituksimab*: 375 mg/m^2 intravenøst på dag 1/syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6.	*Fludarabin*: 40 mg/m^2 peroralt eller 25 mg/m^2 intravenøst daglig i 5 påfølgende dager hver 28. dag, alternativt 40 mg/m^2 dag 1-3 Syklofosfamid: 250 mg/m^2 peroralt eller intravenøst på dag 1-3, som gjentas hver 28. dag. Rituksimab: 375 mg/m^2 intravenøst ved første syklus, deretter 500

[4] DMP påpeker at disse andelene ikke er av pasienter som progredierer, og det er derfor utfordrende å sammenligne med tidligere metodevurderinger.

			mg/m^2 intravenøst på dag 1 av hver påfølgende syklus.
Administrasjonsform	Intravenøst	Peroralt og intravenøst	Peroralt og intravenøst
Behandlingsvarighet	Inntil 6 behandlingssykluser (hver syklus er av 28-dagers varighet).	Time on Treatment KM-data fra CLL13-studien, inntil 6 behandlings-sykluser.	Inntil 6 behandlingssykluser (à 28 dager). I henhold til rekrutterte medisinske fageksperter konferert i en tidligere metodevurdering (ID2020_035), gjennomfører ikke alle pasienter hele FCR-kuren. Et fåtall avslutter pga. toksisitet, mens omtrent 15-20 % av pasientene har komplett remisjon ved syklus 4.
Relativ doseintensitet (%)	Ikke rapportert på dosenivå, men 82,5 % av pasientene mottok alle planlagte behandlingssykluser. For kjemoimmunterapi-populasjonen samlet (FCR+BR), var det 14,8 % av pasientene som hadde dosereduksjon på >20 % for et av legemidlene som inngikk i behandlingen.	100 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Kostnader knyttet til TLS profylakse akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart	Ved FCR-behandling anbefales infeksjonsprofylakse (trimetoprim + sulfametoksazol) og transfusjon med bestrålte blodprodukter, men ikke rutinemessig virusprofylakse. Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin (paracetamol, difenhydramin) bør alltid gis før hver administrering av rituksimab. Premedisinering med glukokortikoider bør også vurderes.
Etterfølgende behandling for KLL	Kun rapportert samlet for kjemoimmunterapi-gruppen (FCR+BR): 50/229 pasienter (22 %) mottok etterfølgende behandling i 2.linje i studien som følge av sykdoms-progresjon. 22/50 BTK-hemmer-basert 19/50 Venetoklaks (BCL-2)-basert 4/50 BTK-hemmer + venetoklaks 4/50 Annet	Andel pasienter som mottar etterfølgende behandling per syklus er basert på framskrivning av TTNT. Fordeling av etterfølgende behandling: 65 % VR og 35 % akalabrutinib	Etterfølgende behandling vurderes individuelt og rekrutterte medisinske fageksperter synes det er utfordrende å gi estimater for klinisk praksis. De angir at en stor andel pasienter (anslått fra 80 % til nærmere 100 %) antas å være aktuelle for etterfølgende behandling på et eller annet tidspunkt etter progresjon på førstelinjebehandling.

	1/50 Kjemoimmunterapi		Signalveishemmere (BTK- eller BCL-2-hemmere) er innført som 2. linjebehandling, og det er disse som benyttes ifølge rekrutterte medisinske fageksperter.

3.5.1.2 Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Tabell 13 beskriver behandling med BR i CLL13/GAIA-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 13: Karakteristika ved komparator (BR) (Kilde: CLL13/GAIA-studien (10), preparatomtale (22), nasjonalt handlingsprogram (3))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	*Bendamustin*: 90 mg/m^2/dag på dag 1 og 2 i hver syklus (à 28 dager) *Rituksimab*: 375 mg/m^2 på dag 1/syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6.	*Bendamustin*: 90 mg/m^2/dag på dag 1 og 2 i hver syklus (à 28 dager) *Rituksimab*: 375 mg/m^2 på dag 1/syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6.	*Bendamustin*: 90 mg/m^2 på dag 1 og 2 i hver syklus (à 28 dager) *Rituksimab*: 375 mg/m^2 ved første syklus, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 av hver påfølgende syklus.
Administrasjonsform	Intravenøst	Intravenøst	Intravenøst
Behandlingsvarighet	Inntil 6 behandlings-sykluser (hver syklus er av 28-dagers varighet).	Time on Treatment KM-data fra CLL13-studien, inntil 6 behandlings-sykluser.	Inntil 6 behandlings sykluser (à 28 dager).
Relativ doseintensitet (%)	Ikke rapportert på dosenivå, men 79,7 % av pasientene mottok alle planlagte behandlings-sykluser. For FCR/BR-populasjonen samlet, var det 14,8 % av pasientene som hadde dosereduksjon på >20 % for et av legemidlene som inngikk i behandlingen.	100 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling		Kostnader knyttet til TLS profylakse akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart	Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin (paracetamol, difenhydramin) bør alltid gis før hver administrering av rituksimab. Premedisinering med glukokortikoider bør også vurderes.
Etterfølgende behandling for KLL	Kun rapportert samlet for kjemoimmunterapi-gruppen:	Andel pasienter som mottar etterfølgende behandling per syklus er	Etterfølgende behandling vurderes individuelt og rekrutterte medisinske fageksperter synes det er

	50/229 pasienter (22 %) mottok etterfølgende behandling i 2.linje i studien som følge av sykdomsprogresjon. 22/50 BTK-hemmer-basert 19/50 Venetoklaks (BCL-2)-basert 4/50 BTK-hemmer + venetoklaks 4/50 Annet 1/50 Kjemoimmunterapi	basert på framskrivning av TTNT. Fordeling av etterfølgende behandling: 65 % VR og 35 % akalabrutinib	utfordrende å gi estimater for klinisk praksis. De angir at de fleste pasienter (nærmere 100 %) antas å være aktuelle for etterfølgende behandling på et eller annet tidspunkt. Signalveishemmere (BTK- eller BCL-2-hemmere) er godkjent som 2.linjebehandlining, og det er disse som benyttes ifølge rekrutterte medisinske fageksperter.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

3.5.2.1 Behandlingsvarighet

Behandlingslengde med FCR eller BR modelleres basert på tid på behandling i CLL13/GAIA-studien (med KM-data). KM-kurver for pasienter egnet for behandling med FCR er vist i Figur 3, og for pasienter som er uegnet for behandling med FCR er vist i Figur 4 i Kapittel 3.4.2.

3.5.2.2 Etterfølgende behandling

AbbVie antar at 65 % av pasientene mottar VR og 35 % av pasientene mottar akalabrutinib/BTK-hemmer som etterfølgende behandling etter behandling med FCR eller BR. Denne fordelingen er lik, uavhengig av hvor lang tid etter oppstart FCR/BR-behandling som pasienten begynner etterfølgende behandling (til forskjell fra intervensjonen VO).

AbbVie beregner hvor mange pasienter som starter etterfølgende behandling per syklus ved å bruke sannsynlighet for oppstart av ny KLL-behandling («*conditional survival*» av TTNT, eller $(TTNT_{t-1} - TTNT_t)/TTNT_{t-1}$) på pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling. TTNT brukt i modellen er basert på framskrivning av TTNT-data fra CLL13-studien, se Kapittel 3.6.1.3. AbbVie antar at andel pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling tilsvarer PFS, men med en forsinkelse på én syklus. Samtidig har AbbVie satt opp modellen slik at hverken PFS eller PFS med en forsinkelse på én syklus kan være høyere enn TTNT. AbbVies valg av framskrivningskurver resulterer i at 83,22 % av pasientene i FCR-egnet populasjon og 36,99 % av pasientene i FCR-uegnet populasjon starter etterfølgende behandling i henholdsvis FCR- og BR-armen over livstid.

AbbVie setter den maksimale behandlingslengden av VR til 24 måneder (26 sykluser) i sin grunnanalyse. Behandlingslengde av akalabrutinib/BTK-hemmer som etterfølgende behandling er hentet fra litteraturen (19). I AbbVies grunnanalyse er behandlingsvarigheten av akalabrutinib/BTK-hemmer 45,7 måneder (50 sykluser). Modellen begrenser tiden for etterfølgende behandling slik at den ikke er høyere enn tilgjengelig modellert OS.

Det er kun kostnader som endres i analysen ved valg av type etterfølgende behandling og TTNT-framskrivning.

3.5.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet
Både FCR og BR mottas i inntil 6 sykluser. KM-data for behandlingslengde med FCR eller BR er derfor komplett, og det er ikke behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingsvarighet.

Dosering av fludarabin som ble brukt i AbbVies grunnanalyse, 25 mg/m^2 peroralt daglig på dag 1-3 i hver syklus, samsvarer ikke med norsk klinisk praksis, der den anbefalte dosen er 40 mg/m^2 gitt oralt daglig i fem påfølgende dager hver 28. dag. Denne dosen tilsvarer 1,6 ganger anbefalt intravenøs dose av fludarabin (25 mg/m^2 per dag). DMP endrer derfor doseringen til 40 mg/m^2 peroralt daglig i 5 påfølgende dager hver 28. dag i sin hovedanalyse. Tilsvarende er også gjort i tidligere og beslektede metodevurderinger innen KLL. DMP påpeker at fludarabin ble administrert intravenøst i CLL13/GAIA-studien.

Relativ doseintensitet (RDI) er trolig lavere enn 100 % i norsk klinisk praksis, men DMP har ikke mottatt detaljerte data for RDI fra CLL13/GAIA-studien. Derfor legger DMP, som AbbVie, til grunn 100 % RDI i den helseøkonomiske modellen.

Etterfølgende behandling
Data fra CLL13/GAIA-studien for etterfølgende behandling er svært begrenset. Ved 3-års oppfølging i studien (datakutt 20.01.2022) var det 87,4 % av pasientene i kjemoimmunterapi-armene samlet (FCR+BR) som ikke hadde påbegynt ny/etterfølgende behandling (10). Ved 4-års oppfølging i studien (datakutt 31.01.2023) hadde alle pasientene avsluttet studiebehandlingen, og vært uten studiebehandling i minst 6 måneder (11). Ved dette analysetidspunktet var det 22 % (50/229) av pasientene i kjemoimmunterapi-armene samlet som mottok etterfølgende behandling. De fleste av disse fikk BTK-hemmer-basert behandling (22/50 pasienter) eller venetoklaks (BCL-2)-basert behandling (19/50 pasienter).

I norsk klinisk praksis vil pasienter motta behandling med BTK- eller BCL-2-hemmer som etterfølgende behandling ved progresjon etter kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Dette er i henhold til det nasjonale handlingsprogrammet som omhandler KLL, og er også bekreftet av rekrutterte medisinske fageksperter.

En analyse der ibrutinib legges til grunn som etterfølgende behandling, vil være i tråd med innføringsstatus i Nye metoder og gjeldene onkologianbefalinger fra Sykehusinnkjøp HF, der ibrutinib nå er rangert som førstevalg blant BTK-hemmerne. Videre er VR-kombinasjonen innført i norsk klinisk praksis bl.a. til behandling av pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært signalveishemmer, dvs. kan gis til pasienter som tidligere har fått behandling med kjemoimmunterapi.

Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling (etter progresjon eller andre årsaker) i norsk klinisk praksis er vanskelig å anslå. Rekrutterte medisinske fageksperter har også for disse pasientpopulasjonene (egnet/uegnet for FCR) antatt ulik fordeling mellom potensielle etterfølgende behandlinger, men begge har antatt at halvparten av pasientene vil motta ibrutinib. En av de rekrutterte medisinske fagekspertene har videre antatt lik/samme fordeling mellom ibrutinib og VR (50-50), og samme fordeling for begge pasientpopulasjonene (egnet/uegnet for FCR).

For å være konsistente på tvers av metodevurderinger, samt hensynta innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter, har DMP derfor valgt samme fordeling som den som er benyttet i den tidligere metodevurderingen av kombinasjonen ibrutinib + venetoklaks (ID2022_067) for BR-behandlingsarmen (50 % ibrutinib, 50 % VR). Videre antas den samme fordelingen for begge pasientpopulasjonene (egnet/uegnet for FCR), og uavhengig av når behandlingstrengende progresjon inntreffer etter førstelinje-behandling med FCR eller BR. En 50-50-fordeling mellom BTK-hemmer og VR samsvarer også med den

fordelingen som er observert i CLL13/GAIA-studien, selv om det må presiseres at disse dataene er såpass lite komplette at de må tillegges mindre vekt.

Valg av type etterfølgende behandling påvirker kostnader, som igjen har stor påvirkning på IKER. Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av etterfølgende behandling, vil i realiteten også effekten være ulik avhengig av type behandling som gis. Det er knyttet stor usikkerhet til andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling, og dette har også en større påvirkning på kostnader og IKER. DMPs valg av framskrivningskurver (se Kapittel 3.6.1) resulterer i at 62 % av pasientene i FCR-egnet populasjon og 44 % av pasientene i FCR-uegnet populasjonen starter etterfølgende behandling i henholdsvis FCR- og BR-armen over livstid.[5] DMP vurderer imidlertid at disse andelene sannsynligvis er lavere enn det som reflekterer norsk klinisk praksis, men modellen tillater ikke andre og mer plausible valg enn dette. En sannsynlig forklaring på de lave andelene er hvordan TTNT måles og hvordan modellen er strukturert. TTNT inkluderer ikke pasienter som dør før de rekker å starte en ny behandling, ettersom død ikke regnes som en hendelse. Dette innebærer at pasienter med kort overlevelse etter progresjon (og som derfor aldri begynner på en ny behandling) ikke bidrar til hasardratene for TTNT. I tillegg antar AbbVie at andel pasienter som fortsatt er i live, men som ennå ikke har begynt neste behandling tilsvarer PFS med en forsinkelse på én syklus. I praksis kan imidlertid denne forsinkelsen være lengre, noe som kan føre til en undervurdering av andelen pasienter som faktisk starter ny behandling. På grunn av begrensede tilgjengelige data, betydelig usikkerhet, samt modellens oppbygning, er det ikke mulig å gi en bedre vurdering av både andelen som trenger etterfølgende behandling og tiden etter tilbakefall uten behov for etterfølgende behandling. Dette innebærer at kostnadsforskjellen mellom behandlingsarmene sannsynligvis er overestimert i favør av VO.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger i hovedsak til grunn de samme antagelsene som AbbVie, men endrer etterfølgende behandling fra BTK-hemmeren akalabrutinib til ibrutinib, og fordelingen av ibrutinib og VR (til 50-50). Samme fordeling benyttes for begge pasientpopulasjoner (egnet/uegnet for FCR-behandling).
DMP justerer andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling gjennom valget av framskrivning, som er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.3.3.
DMP endrer også doseringen av fludarabin som inngår i FCR-behandlingen til 40 mg/m^2 peroralt daglig i 5 påfølgende dager hver 28. dag.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for kombinasjonen VO sammenliknet med kjemoimmunterapi; FCR for pasienter egnet for FCR og BR for pasienter uegnet for FCR, er basert på resultater fra tilsvarende populasjoner i CLL13/GAIA-studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.
AbbVie har presentert data fra 3-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien i den innsendte dokumentasjonen (datakutt 20.01.2022), og det er data fra dette tidspunktet som inngår i de helseøkonomiske analysene.

[5] DMP påpeker at disse andelene ikke er av pasienter som progredierer, og det er derfor utfordrende å sammenligne med tidligere metodevurderinger.

Ved dette tidspunktet var median oppfølgingstid i studien 38,8 måneder (IQR: 32,7-46,1) (10). Det foreligger også publiserte data fra 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023). Ved dette tidspunktet er median oppfølgingstid i studien 50,7 måneder (IQR: 44,6-57,9) (11). Data fra dette analyse-tidspunktet er ikke benyttet i de helseøkonomiske analysene, men er benyttet støttende ved vurdering av framskrivninger.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

3.6.1.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

CLL13/GAIA-studien hadde to primære effektendepunkter som ble undersøkt og analysert uavhengig av hverandre. Det er kun det ene av disse effektendepunktene som inngår i den helseøkonomiske modellen og som blir belyst her; progresjonsfri overlevelse (PFS).

Ved 3-års oppfølging i studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) var median PFS [redacted]. Hasardraten (HR) var på [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter ≤65 år) versus FCR (95 % KI: [redacted]), mens HR var [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter >65 år) versus BR (95 % KI: [redacted]). PFS er [redacted] (se Tabell 14).

Kaplan-Meier-kurver for de aktuelle behandlingsarmene er vist i Figur 4.

[redacted]

Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022) (Kilde: AbbVie). VenG: venetoklaks+obinutuzumab

Tabell 14: Statistiske data for utfallsmålet progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)

COX regression PFS	Univariate comparison	Hazard ratio (HR)	95% confidence interval		p-value
			Lower	Upper	
VO ≤65	**vs.** FCR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VO >65	**vs.** BR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.6.1.1.2 Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

AbbVie hadde ikke tilgang til data på pasientnivå fra CCL13/GAIA-studien. KM-kurver ble digitalisert, virtuelle pasientdata på individnivå opprettet og parametriske overlevelseskurver tilpasset.

Framskrivning av PFS ble modellert med parametriske modeller. Spline-modeller er inkludert som valg i den helseøkonomiske analysen.

Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Ved datakuttet brukt i den helseøkonomiske analysen (20.01.2022), hadde [redacted] % og [redacted] % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS-hendelse (først av progresjon eller død). Tabell 15 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 15: Framskrivning av PFS i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av Weibull-funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (basert på data fra andre kliniske studier og registerdata) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

AbbVie mener at antakelse om PH holder for PFS basert på visuell inspeksjon av log-kumulativt hasard-plott og vurdering av Grambsch-Therneau-testen, som hadde en p-verdi på 0,923.

AbbVie valgte å bruke (avhengig) Weibull-funksjon for å framskrive PFS for pasienter egnet for FCR (Figur 6), basert på en kombinasjon av statistisk tilpasning og ekstern validering. AbbVie argumenterer at selv om Gompertz-modellen presterte godt i henhold til AIC- og BIC-kriteriene, var Weibull-modellens estimater for langtidsprogresjon og overlevelse mer konsistente med eksterne data fra studier som E1912 (23) og CLL10 (24).

Figur 6: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver (avhengig Weibull) for VO (blå) og FCR (rød).

Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Ved datakuttet brukt i den helseøkonomiske analysen (20.01.2022) hadde [redacted] % og [redacted] % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS-hendelse (først av progresjon eller død). Tabell 16 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 16: Framskrivning av PFS i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av Gompertz funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

AbbVie mener at antakelse om PH holder for PFS, basert på visuell inspeksjon av log-kumulativt hasard-plott og vurdering av Grambsch-Therneau-testen, som hadde en p-verdi på 0,720.

AbbVie valgte å bruke (avhengig) Gompertz-funksjon for å framskrive PFS for pasienter uegnet for FCR (Figur 7), basert på en kombinasjon av statistisk tilpasning og ekstern validering. AbbVie argumenterer at selv om Weibull-modellen presterte godt i henhold til AIC- og BIC-kriteriene, lå Gompertz nærmest de observerte KM-kurvene fra studier som CLL10 (24), Alliance (25) og MABLE (26).

[redacted]

Figur 7: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver (avhengig Gompertz) for VO (blå) og BR (oransje).

3.6.1.1.3 DMPs vurdering

AbbVie hadde ikke tilgang til individuelle pasientdata (IPD) fra CLL13/GAIA-studien. I stedet digitaliserte AbbVie KM-kurver for å konstruere pseudo-IPD. DMP vurderer dette som en begrensning, da digitalisering av data kan introdusere ekstra usikkerhet i de videre ekstrapoleringene.

Standard parametriske funksjoner og spline-modeller var tilgjengelige i modellen. DMP utforsket standard parametriske funksjoner og vurderte spline-modeller kun hvis standardmodellene ikke ga plausible resultater.

AbbVie presenterte tester for PH-antakelse og vurderte egnetheten av AFT-modellering i tråd med gjeldende retningslinjer. DMP vurderer at dette er i samsvar med metodologiske krav.

AbbVie har ikke dokumentert AIC- og BIC-verdier for uavhengig modellering av PFS. Derfor er DMPs vurdering av uavhengig ekstrapolering basert på visuell inspeksjon.

Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

DMP vurderer at testene for PH-antakelsen gir inkonklusive resultater siden log-kumulativt hasardplottet viser en viss konvergens. Også Quantile-Quantile-plottet indikerer at felles AFT-modeller, som avhengig Weibull brukt i AbbVies grunnanalyse, kan være uhensiktsmessig.

I tillegg gir både avhengig Gompertz-modell (beste matematiske tilpasning) og avhengig Weibull-modell (nest beste) mer negative estimater for PFS i FCR-armen sammenlignet med det som er presentert i tidligere metodevurdering ID2020_035. En høy grad av sensurering medfører betydelig usikkerhet i framskrivningene, noe som gjenspeiles i grafene under.

[redacted]

Figur 8: Avhengige modeller for PFS for pasienter egnet for behandling med FCR

På grunn av inkonklusive resultater av PH/AFT-diagnostikk, vurderer DMP individuell tilpasning av parametriske funksjoner.

Den matematiske tilpasningen for individuell modellering ble ikke presentert av AbbVie, og vurderingen måtte derfor baseres på visuell tilpasning alene.

DMP vurderer at individuell Weibull-modell gir en god tilpasning til KM-dataene for FCR-armen, og er i samsvar med ekstrapoleringer fra ECOG1912-studien og tidligere metodevurdering ID2022_035. Basert på dette, velger DMP å benytte individuelt tilpasset Weibull-modell for FCR-armen.

For VO-armen vurderer DMP at individuell Weibull, gamma og loglogistisk gir en god tilpasning til KM-dataene, med gamma som den mest balanserte ekstrapoleringen av de tre modellene. For å sikre en mest mulig objektiv tilnærming, velger DMP å benytte gamma-modellen for VO-armen.

[redacted]

Figur 9: Observerte PFS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (gamma i VO-armen og Weibull i FCR-armen).

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS for pasienter egnet for FCR
DMP godtar ikke AbbVies bruk av avhengig AFT Weibull-funksjon for å framskrive PFS for pasienter som er egnet for behandling med FCR, og velger i stedet å framskrive PFS-data med gamma i VO-armen og Weibull i FCR-armen.

Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet
Resultatene fra den globale testen for proporsjonalitet av hasardrater (PH) er ikke signifikante, noe som indikerer at PH-antakelsen kan være oppfylt. Samtidig viser log-kumulativt hasardplott en viss divergens mellom kurvene, noe som tyder på at PH-antakelsen ikke nødvendigvis er fullt ut oppfylt. Samlet sett vurderer DMP at testresultatene er inkonklusive.

Blant de avhengige modellene er Gompertz den mest konservative for begge behandlingsarmer. Avhengig modellering med Gompertz gir også den beste tilpasningen til BR-armen sammenlignet med en tidligere metodevurdering av en lignende pasientpopulasjon (ID2022_102) *(27)*, selv om den kan være noe mindre konservativ enn tidligere.

Alle uavhengige modeller gir en for optimistisk ekstrapolering av BR-armen, selv om enkelte funksjoner visuelt kan passe bedre med KM-data fra CLL13/GAIA-studien.

Basert på visuell tilpasning og tidligere metodevurdering, velger DMP å beholde avhengig Gompertz for PFS-framskrivning for pasienter som er uegnet for behandling med FCR (se Figur 7).

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS for pasienter uegnet for FCR
DMP legger til grunn det samme som AbbVie, dvs. avhengig Gompertz.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

3.6.1.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Totaloverlevelse (OS) var et av de sekundære effektendepunktene i CLL13/GAIA-studien.
Ved 3-års oppfølging i studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) var median OS ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Hasardraten (HR) var på [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter ≤65 år) versus FCR (95 % KI: [redacted]), mens HR var [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter >65 år) versus BR (95 % KI: [redacted]) (se Tabell 17). Det kan synes å være [redacted].

Tabell 17: Statistiske data for utfallsmålet totaloverlevelse (OS) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)

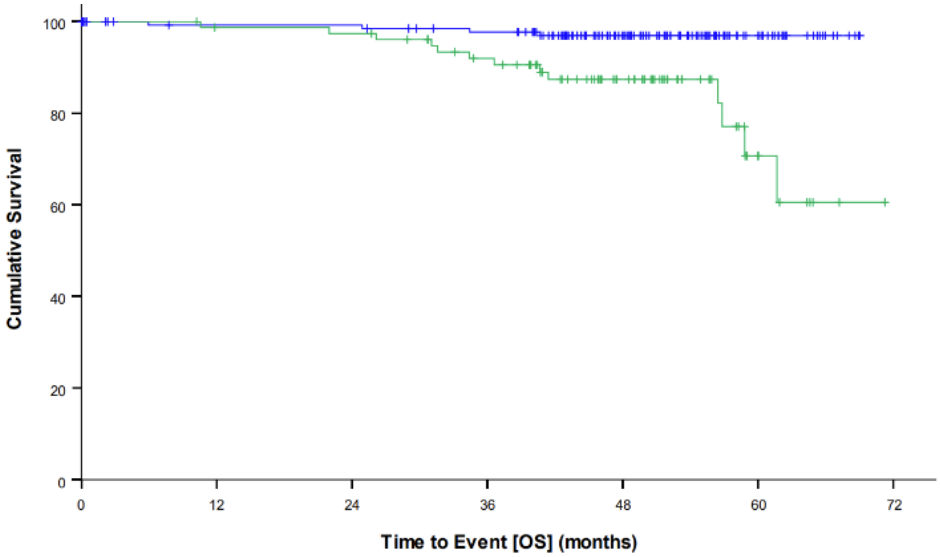
COX regression OS	Univariate comparison	Hazard ratio (HR)	95% confidence interval		p-value
			Lower	Upper	
VO ≤65	**vs.** FCR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VO >65	**vs.** BR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kaplan-Meier-kurver for de aktuelle behandlingsarmene er vist i Figur 10.

[redacted]

Figur 10: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) fra CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022) (Kilde: AbbVie)
VenG: venetoklaks+obinutuzumab

Til sammenlikning var median OS fortsatt ikke nådd i noen av behandlingsarmene ved tidspunktet for 4-års oppfølging i studien (median oppfølgingstid 50,7 måneder) (datakutt 31.01.2023) (11). Videre var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene samlet, dvs. hele VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år) versus kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR). Publiserte data fra dette analysetidspunktet er kun presentert separat for de to undergruppene FCR og BR, som vist i Figur 11. Figur 11 underbygger at [redacted]. Det bemerkes at dette er basert på svært få pasienter, noe som bidrar til usikkerhet i antakelsen. Estimert 4-års OS var på 95,1 % for VO-armen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år) og 93,5 % for kjemoimmunterapi-armen samlet (FCR+BR).



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
FCR	150 (0)	133 (16)	133 (16)	127 (20)	80 (66)	26 (120)
BR	79 (0)	76 (2)	75 (2)	65 (8)	40 (30)	8 (59)

Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) for FCR versus BR ved 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023)

3.6.1.2.2 Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

I CLL13/GAIA-studien var andelen døde [redacted] % i VO-armen og [redacted] % i FCR-armen ved analysetidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske modellen (datakutt 20.01.2022).

Tabell 18 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 18: Framskrivning av OS i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma-funksjon i intervensjonsarmen og Gompertz-funksjon i komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (basert på data fra andre kliniske studier) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

PH-antakelse ble vurdert av AbbVie ved hjelp av Grambsch-Therneau-testen og visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott. Selv om Schoenfeld residualplottet ikke viste signifikante avvik (p-verdi på 0,867), konkluderte AbbVie med at antakelsen om PH var brutt basert på kryssende kurver i log-kumulativt hasard-plottet.

AbbVie valgte Gompertz-modellen for å framskrive OS for FCR-armen, da denne modellen ble vurdert som mest relevant for norske forhold basert på ekstern validering. Selv om andre modeller, som eksponentiell, presterte godt i henhold til AIC- og BIC-kriteriene, mente AbbVie at Gompertz-modellen bedre reflekterte overlevelsesdata fra studier som E1912 (23), CLL10 (24) og CLL8 (28).

For VO-armen valgte AbbVie gamma-modellen, til tross for at eksponentiell modell hadde best BIC-score. Begrunnelsen var at gamma-modellen gir en mer realistisk ekstrapolering for den eldre norske populasjonen sammenlignet med den yngre populasjonen i CLL13/GAIA-studien. Selv om gamma-modellen til slutt krysser den generelle overlevelseskurven for den norske befolkningen, ble dette håndtert ved å bruke den høyeste risikoen mellom modellen og den generelle overlevelseskurven.

Figur 12: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver for VO (gamma) og FCR (Gompertz)

Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet
I CLL13/GAIA-studien var andelen døde [redacted] % i VO-armen og [redacted] % i BR-armen ved analysetidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske modellen (datakutt 20.01.2022).

Tabell 19 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 19: Framskrivning av OS i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon i intervensjonsarmen og log-normal-funksjon i komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (basert på data fra andre kliniske studier) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

AbbVie vurderte PH-antakelse ved hjelp av Grambsch-Therneau-testen og visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott. Grambsch-Therneau-testen ga en p-verdi på 0,107, og Schoenfeld residualplottet viste en tydelig nedadgående trend over tid. I tillegg krysset kurvene i log-kumulativt hasardplott mot slutten, noe som førte til at AbbVie forkastet antakelsen om PH og valgte å bruke uavhengige modeller.

For BR-armen valgte AbbVie log-normal-modellen basert på dens gode tilpasning til de observerte dataene og dens evne til å gi en ekstrapolering som stemmer overens med eksterne BR-data fra studier som CLL10 (24) og Alliance (25). Selv om andre modeller, som eksponentiell, presterte godt i henhold til AIC- og BIC-kriteriene, mente AbbVie at log-normal-modellen var mer konsistent med langtidsdataene.

For VO-armen valgte AbbVie eksponentiell modell, da denne hadde de beste AIC- og BIC-scorene. AbbVie mener at modellen ga en jevn ekstrapolering som var konsistent på tvers av ulike modeller og ble vurdert som passende for de observerte KM-dataene.

AbbVie brukte derfor log-normal-modellen for BR og eksponentiell modell for VO i populasjonen uegnet for FCR (Figur 12).

[redacted]

Figur 13. Observerte OS KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurver for VO (eksponentiell) og BR (log-normal).

3.6.1.2.3 DMPs vurdering

AbbVie hadde ikke tilgang til individuelle pasientdata (IPD) fra CLL13/GAIA-studien. I stedet digitaliserte AbbVie KM-kurver for å konstruere pseudo-IPD. DMP vurderer dette som en begrensning, da digitalisering av data kan introdusere ekstra usikkerhet i de videre ekstrapoleringene.

Standard parametriske funksjoner og spline-modeller var tilgjengelige i modellen. DMP utforsket standard parametriske funksjoner og vurderte spline-modeller kun hvis standardmodellene ikke ga plausible resultater.

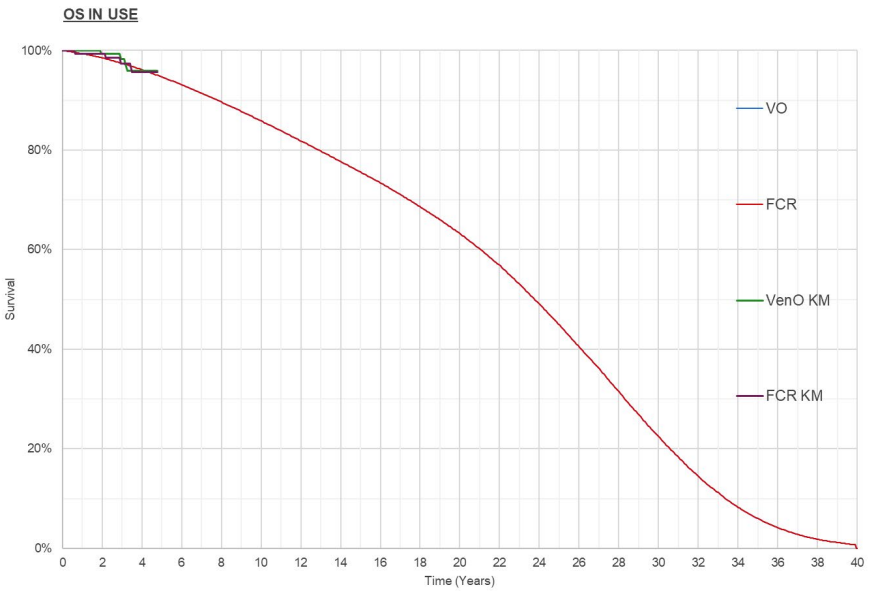
AbbVie presenterte tester for PH-antakelse og vurderte egnetheten av AFT-modellering i tråd med gjeldende retningslinjer. DMP vurderer at dette er i samsvar med metodologiske krav.

Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

KM-kurvene for totaloverlevelse (OS) ved analysetidspunktet brukt i den helseøkonomiske modellen (3-års oppfølging i studien) er svært umodne, og DMP vurderer at det ikke er hensiktsmessig å legge stor vekt på matematisk tilpasning eller PH-diagnostikk. I stedet bør klinisk plausibilitet være avgjørende for valg av kurver.

På grunn av brudd på PH-antakelsen, valgte AbbVie en uavhengig tilpasning med Gompertz-modell for FCR-armen og gamma-modell for VO-armen. Dette resulterer imidlertid i en ekstrem forskjell mellom behandlingsarmene, som ikke støttes av empiriske data. Data fra CLL13/GAIA-studien viser ingen effekt på totaloverlevelse (OS) (10, 11).

DMP vurderer derfor at det ikke bør modelleres noen behandlingseffekt for overlevelse. DMP velger uavhengig Weibull i FCR-armen, og overlevelsen for VO-armen settes lik FCR-armen.



Figur 14: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (eksponentiell i FCR-armen og VO-armen satt lik FCR-armen)

DMPs konklusjon om framskrivning av OS for pasienter egnet for FCR
DMP godtar ikke AbbVies bruk av gamma-funksjon i intervensjonsarmen og Gompertz-funksjon i komparatorarmen, og velger i stedet å framskrive OS-data med Weibull i FCR-armen og setter VO-armen lik FCR-armen.

Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

AbbVies valg av kurver resulterer i en svært konservativ framskrivning av komparatorarmen sammenlignet med en tidligere metodevurdering av en lignende pasientpopulasjon (ID2022_102). Denne vurderingen var basert på et større antall pasienter fra SEQUOIA-studien, som gir noe mindre usikkerhet enn data fra CLL13/GAIA-studien. Eksponentiell funksjon er den som best samsvarer med formen på kurven for BR-armen i den tidligere metodevurderingen. DMP vurderer derfor at eksponentiell funksjon er det mest hensiktsmessige valget for BR-armen.

Når det gjelder VO-armen, er DMP enig med AbbVie i at eksponentiell funksjon har en god visuell og matematisk tilpasning til OS-dataene fra CLL13/GAIA-studien. Kombinasjonen av eksponentiell funksjon for både VO-armen og BR-armen forutsetter en liten OS-gevinst for VO-armen (se Figur 14). DMP vurderer dette som klinisk plausibelt, ettersom det antas at BR er en mindre effektiv behandling enn FCR. Selv om KM-data viser en kryssing av kurvene, der BR-armen har bedre OS i starten, kan VO-armen ha en potensiell gevinst på lengre sikt. DMP påpeker imidlertid at KM-dataene ikke viser noen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene.

Basert på disse vurderingene, velger DMP å bruke eksponentiell funksjon for VO-armen i hovedanalysen, da dette gir en rimelig balanse mellom klinisk plausibilitet og tilpasning til de observerte dataene. Samtidig anerkjennes det at det er betydelig usikkerhet knyttet til OS-framskrivningen, og at endringer i denne antakelsen har stor innvirkning på resultatene i analysen (se Kapittel 4.1.2).

[redacted]

Figur 15: Observerte OS KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurve (uavhengig eksponentiell for begge armer).

I en scenarioanalyse vurderer DMP en mer konservativ framskrivning ved bruk av log-normal-funksjon for VO-armen, kombinert med eksponentiell funksjon for BR-armen (se Kapittel 4.1.3). Selv om log-normal-funksjon kan reflektere kryssingen som observeres i KM-kurvene (Figur 28 i Appendiks 1), har den en svakhet ved at den gir en brattere nedgang i OS-kurven i starten sammenlignet med eksponentiell funksjon. Dette er ikke i tråd med KM-dataene, som viser en nesten helt flat OS-kurve i de første årene. På grunn av dette vurderes log-normal-funksjon som et alternativ i en scenarioanalyse, men ikke som det mest representative valget for hovedanalysen.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS for pasienter uegnet for FCR
DMP legger til grunn den samme framskrivningen i intervensjonsarmen som AbbVie, men godtar ikke AbbVies bruk av log-normal-funksjon i komparatorarmen for pasienter som er uegnet for behandling med FCR, og velger i stedet å framskrive OS-data med (uavhengig) eksponentiell i begge behandlingsarmer.

3.6.1.3 Tid til etterfølgende behandling (TTNT)

3.6.1.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT) var et av de sekundære effektendepunktene i CLL13/GAIA-studien. Ved 3-års oppfølging i studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) var median TTNT ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Hasardraten (HR) var på [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter ≤65 år) versus FCR (95 % KI: [redacted]), mens HR var [redacted] for sammenlikningen VO (pasienter >65 år) versus BR (95 % KI: [redacted]) (se Tabell 20). TTNT er [redacted] for kombinasjonen VO (pasienter >65 år) sammenliknet med BR, mens det kan synes å være [redacted] TTNT for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR. Med andre ord kan det se ut til at det tar lengre tid fra behandlingsslutt med VO før det er behov for ny/etterfølgende behandling enn det som er situasjonen med kjemoimmunterapi (FCR/BR).

Kaplan-Meier-kurver for de aktuelle behandlingsarmene er vist i Figur 16.

[redacted]

Figur 16: Kaplan-Meier-kurver for tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)
VenG: venetoklaks+obinutuzumab

Tabell 20: Statistiske data for utfallsmålet tid til etterfølgende behandling for KLL (TTNT) fra CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)

COX regression TTNT	Univariate comparison	Hazard ratio (HR)	95% confidence interval		p-value
			Lower	Upper	
VO ≤65	**vs.** FCR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VO >65	**vs.** BR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.6.1.3.2 Implementering av TTNT i helseøkonomisk modell

<u>Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet</u>
Ved analysetidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske modellen (20.01.2022) hadde [redacted]% og [redacted]% av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en TTNT-hendelse (mottok ny/etterfølgende behandling).

Tabell 21 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av TTNT utover den observerte studieperioden.

Tabell 21: Framskrivning av TTNT i AbbVies grunnanalyse for pasienter egnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av Gompertz funksjon i intervensjonsarmen og generalisert gamma-funksjon i komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (basert på data fra andre kliniske studier) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

AbbVie mener at antakelsen om PH ikke holder for TTNT, basert på en p-verdi på 0,080 fra Grambsch-Therneau-testen og visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott. Selv om p-verdien fra Schoenfeld residualplottet indikerte et mønster over tid, viste log-kumulativt hasardplottet at kurvene krysset flere ganger. Basert på dette, konkluderte AbbVie at PH-antakelsen var brutt, og uavhengige modeller ble benyttet.

AbbVie valgte å bruke generalisert gamma-modell for å framskrive TTNT for pasienter i FCR-armen, basert på modellens visuelle tilpasning til eksterne langtidsdata fra studier som CLL10. Selv om Gompertz-modellen presterte best i henhold til AIC- og BIC-kriteriene, mente AbbVie at generalisert gamma-modell bedre reflekterte de observerte dataene og eksterne valideringer.

For VO-armen valgte AbbVie Gompertz-modellen, da denne presterte best i henhold til BIC-kriteriet og var innenfor 2 poeng av den beste AIC-modellen. Gompertz-modellen ga også en rimelig ekstrapolering som var konsistent med de observerte dataene.

AbbVie valgte derfor å framskrive med generalisert gamma-modell for FCR og Gompertz-modell for VO i den FCR-egnede populasjonen, basert på modellens statistiske tilpasning, visuelle samsvar og eksterne valideringer.

[redacted]

Figur 17: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurve for VO (Gompertz) og FCR (generalisert gamma)

Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

Ved analysetidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske modellen (20.01.2022) hadde [redacted]% og [redacted]% av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en TTNT-hendelse (mottok ny/etterfølgende behandling).

Tabell 22 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av TTNT utover den observerte studieperioden.

Tabell 22: Framskrivning av TTNT i AbbVies grunnanalyse for pasienter uegnet for FCR (Kilde: innsendt dokumentasjon fra AbbVie)

AbbVies analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk-funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om *accelerated failure time* (AFT)-modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (basert på data fra andre kliniske studier) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

AbbVie mener at antakelsen om PH holder for TTNT, basert på visuell inspeksjon av log-kumulativt hasard-plott og vurdering av Grambsch-Therneau-testen, som hadde en p-verdi på 0,057. Selv om p-verdien nesten var statistisk signifikant for å indikere brudd på PH, mener AbbVie at Schoenfeld residualplottet ikke viste noe tydelig mønster over tid, og kurvene i log-kumulativt hasardplottet forble atskilte.

AbbVie valgte å bruke (avhengig) log-logistisk-modell for å framskrive TTNT for pasienter som ikke er egnet for FCR, basert på en kombinasjon av statistisk tilpasning og ekstern validering. AbbVie argumenterer at selv om modeller som gamma og Weibull presterte godt i henhold til AIC- og BIC-

kriteriene, var log-logistisk-modellens estimater for langtids-TTNT mer konsistente med eksterne data fra studier som CLL10.

Figur 18: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med AbbVies valg av framskrivningskurve (avhengig log-logistisk) for VO (blå) og BR (oransje).

3.6.1.3.3 DMPs vurdering

Standard parametriske funksjoner og spline-modeller var tilgjengelige i modellen. DMP utforsket standard parametriske funksjoner og vurderte spline-modeller kun hvis standardmodellene ikke ga plausible resultater.

AbbVie presenterte tester for PH-antakelse og vurderte egnetheten av AFT-modellering i tråd med gjeldende retningslinjer. DMP vurderer at dette er i samsvar med metodologiske krav.

Siden TTNT-dataene er svært umodne og det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for at tiden til ny behandling etter progresjon avhenger av førstelinjebehandlingen (VO versus FCR eller VO versus BR), velger DMP å bruke PFS-kurvene som grunnlag for å veilede framskrivning av TTNT (tidspunktet for behov for ny/etterfølgende behandling). DMP bemerker også at tid på behandling i kjemoimmunterapi-armene er betydelig kortere enn tid på behandling i VO armen. Dette medfører at TTNT-dataene for VO er mer umodne enn TTNT-dataene for FCR/BR. I tillegg vil den forlengede tiden i PFS for pasienter som mottar VO også bidra til at det på analysetidspunktet er svært få TTNT-hendelser hos pasienter behandlet med VO.

Pasienter egnet for FCR: yngre pasienter (≤65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet

KM-kurvene for TTNT er svært umodne, og DMP vurderer at det ikke er hensiktsmessig å legge stor vekt på matematisk tilpasning eller PH-diagnostikk. I stedet bør klinisk plausibilitet være avgjørende for valg av kurver.

Log-kumulative hasardkurver viser inkonsekvent separasjon og krysser hverandre flere steder, noe som tydelig indikerer brudd på PH-antakelsen. AbbVie valgte individuelt tilpassede funksjoner, med Gompertz-modell for VO-armen og generalisert gamma for FCR-armen. Dette resulterer imidlertid i en ikke-plausibel separasjon mellom behandlingsarmene. Det er lite klinisk plausibelt at TTNT skulle skille seg så mye

mellom behandlingsarmene etter relativt liten behandlingseffekt på PFS og ekstrapolering. Det kan derimot være plausibelt at pasienter i FCR-armen som progredierer, får andrelinjebehandling noe raskere enn de som progredierer på VO. Ifølge en av de medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med, skyldes dette at det finnes flere preparater tilgjengelig for andrelinjebehandling etter FCR. Det kan også tenkes at man vil vente noe lengre med oppstart av andrelinjebehandling hos pasienter som får VO som førstelinjebehandling, selv om det rent faglig ikke finnes noe grunnlag for å utsette andrelinjebehandling basert på hvilken førstelinjebehandling pasienten får.

DMP vurderer at kurver med en behandlingseffekt som er lik eller noe større enn den observerte effekten på PFS, vil være mer klinisk plausible. For FCR-armen mener DMP at AbbVies valg av framskrivning (uavhengig generalisert gamma) har en god visuell tilpasning til KM-data fra CLL13/GAIA-studien, men den krysser DMPs valg av PFS-kurve. Uavhengig Weibull har også en god visuell tilpasning til KM-data i FCR-armen og er samtidig i tråd med PFS-kurven.

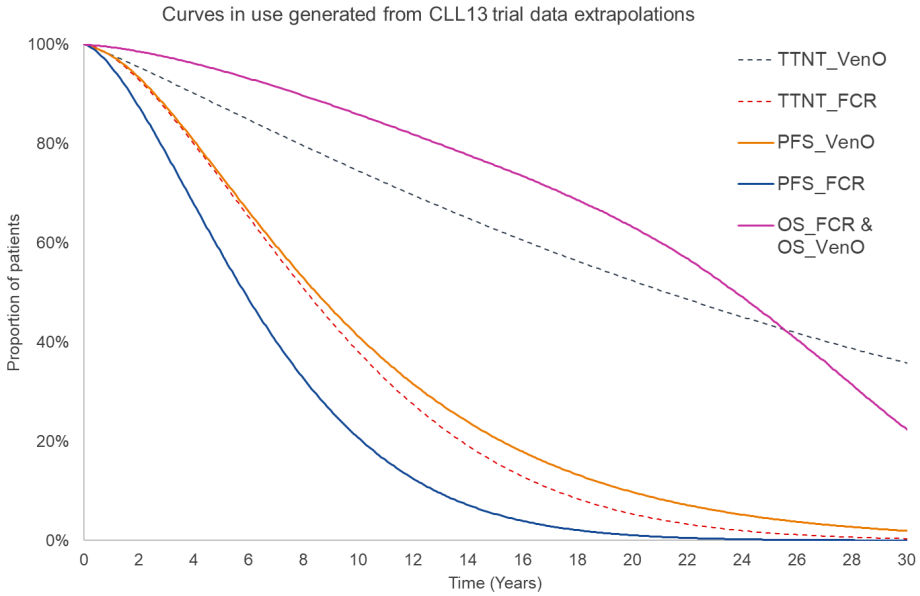
Fordi individuelt tilpassede funksjoner ikke reduserer de overoptimistiske prognosene for VO-armen, evaluerte DMP parametriske funksjoner for VO-armen som er basert på felles modellering. Selv om det ikke er anbefalt praksis å bruke en funksjon basert på en felles PH-modell i én arm og en individuell funksjon i en annen arm, valgte DMP dette alternativet på grunn av mangel på andre plausible alternativer.

Avhengig Gompertz-modell hadde den beste visuelle tilpasningen, men krysset med PFS-ekstrapoleringen (med uavhengig gamma i VO-armen). Avhengig Weibull-modell hadde en relativt dårlig visuell tilpasning til FCR-armen, men gir sannsynligvis de mest plausible prognosene for VO-armen, selv om de fortsatt er optimistiske. DMP velger derfor å framskrive VO-armen med avhengig Weibull og FCR-armen med uavhengig Weibull.

Figur 19:Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurver (avhengig Weibull i VO-armen og uavhengig Weibull i FCR-armen)

DMP påpeker at det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til framskrivningen av TTNT, spesielt i «halen» og platåene i KM-data for VO-armen. Avstanden mellom VO-armen og FCR-armen blir stor og vedvarende, noe som kan føre til en overestimering av forskjellen i kostnader for etterfølgende behandling i favør av VO.

Samlet sett ser DMPs valg av parametriske funksjoner slik ut, for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR:



Figur 20. Framskrivningskurver brukt i DMPs analyse 1 (pasienter egnet for behandling med FCR). OS i VO-armen er satt lik FCR-armen.

DMPs konklusjon om framskrivning av TTNT for pasienter egnet for FCR
DMP godtar ikke AbbVies bruk av Gompertz for VO-armen og generalisert gamma for FCR-armen for pasienter som er egnet for behandling med FCR, og velger i stedet å framskrive TTNT-data med avhengig Weibull i VO-armen og uavhengig Weibull i FCR-armen.

<u>Pasienter uegnet for FCR: eldre pasienter (>65 år) i god form og uten vesentlig komorbiditet</u>
KM-kurvene for TTNT er svært umodne ([redacted] TTNT-hendelser observert i VO-armen i CLL13/GAIA-studien), og DMP vurderer at det ikke er hensiktsmessig å legge stor vekt på matematisk tilpasning eller PH-diagnostikk. I stedet bør klinisk plausibilitet være avgjørende for valg av kurver.

Alle uavhengige modeller gir en urealistisk optimistisk framskrivning av TTNT for VO-armen, hvor kurven ligger høyere enn OS — noe som anses som lite plausibelt. På grunn av begrenset datagrunnlag fra CLL13/GAIA-studien, lar DMP imidlertid TTNT-kurven være høyere enn OS i begynnelsen av tidshorisonten, da dette reflekterer de observerte KM-dataene.

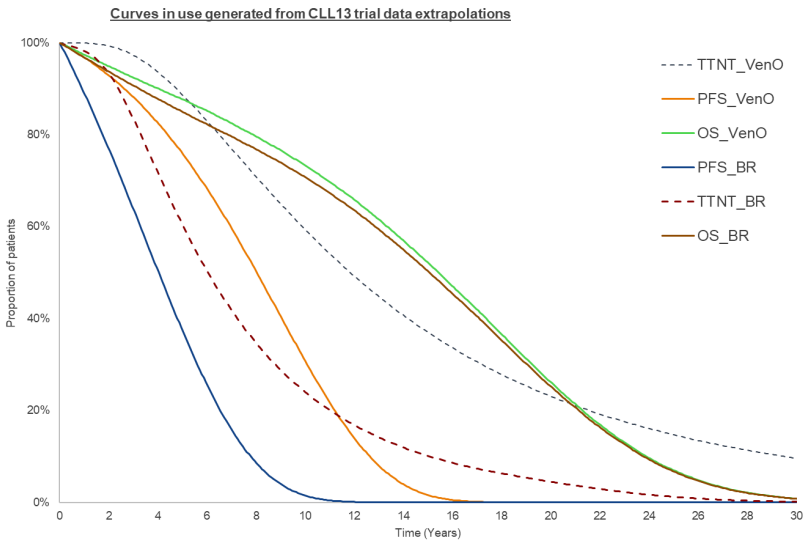
Selv om DMP ikke oppnår en TTNT-framskrivning helt under OS-kurven, gir avhengig modellering med probit spline med 2 knuter mer konservative resultater for VO-armen enn samtlige uavhengige modeller. I tillegg produserer denne tilnærmingen kurver som er mer i tråd med PFS, dvs. TTNT-behandlingseffekt er lik eller noe større enn den observerte effekten på PFS.

På bakgrunn av dette, velger DMP å benytte avhengig probit spline med 2 knuter for å framskrive TTNT for pasienter uegnet for behandling med FCR. DMP understreker imidlertid at denne framskrivningen er basert på en svært usikker antakelse grunnet svært begrenset datagrunnlag. Det er derfor mulig at modellen gir mer optimistiske resultater for VO-armen enn det som kan forsvares ut fra tilgjengelige kliniske data. DMP viser en scenarioanalyse med en maksimumsgrense for TTNT slik at den ikke blir høyere enn OS.

[redacted]

Figur 21: Observerte TTNT KM-kurver sammenstilt med DMPs valg av framskrivningskurver (avhengig probit spline med 2 knuter) for VO (blå) og BR (oransje).

Samlet sett ser DMPs valg av parametriske funksjoner slik ut, for pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med FCR:



Figur 22: Framskrivningskurver brukt i DMPs analyse 2 (pasienter uegnet for behandling med FCR)

DMPs konklusjon om framskrivning av TTNT for pasienter uegnet for FCR
DMP godtar ikke AbbVies bruk av avhengig log-logistisk-funksjon for pasienter som er uegnet for behandling med FCR og velger i stedet å framskrive TTNT-data med avhengig probit spline med 2 knuter.

3.6.1.4 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemiddelet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også

vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemiddelet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Den godkjente indikasjonen er bredere enn den DMP har gjort analyser på i denne metodevurderingen. Kombinasjonen VO er allerede innført til de pasientene som har mer alvorlig sykdom/dårligere prognose, dvs. pasienter som har del(17p)/TP53-mutasjon og/eller del(11q). Dette er håndtert i en tidligere metodevurdering (ID2019_100). Denne metodevurderingen omhandler pasientpopulasjonen uten disse delesjonene/mutasjonen, og gjelder både pasienter som er egnet og uegnet for behandling med FCR.

I tillegg finnes det ytterligere en undergruppe pasienter; eldre pasienter >65-70 år som er uegnet for FCR-behandling, men som har betydelig komorbiditet. Disse pasientene vil være aktuelle for behandling med klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff (obinutuzumab eller rituksimab). DMP har ikke vurdert PICO eller presentert helseøkonomiske resultater for denne pasientgruppen. Pasientgruppen inngikk ikke i CLL13/GAIA-studien, og AbbVie har heller ikke sendt inn annen dokumentasjon for denne pasientgruppen. Pasientgruppen omfattes både av den godkjente indikasjonen og av bestillingen. Ifølge medisinske fageksperter utgjør pasientgruppen kun en svært begrenset andel av pasientpopulasjonen med ubehandlet KLL. DMP vurderer at det ikke er hensiktsmessig å gjøre en helseøkonomisk analyse av denne pasientgruppen og vil ikke belyse denne populasjonen ytterligere i denne metodevurderingen.

Pasientpopulasjonen slik den står i indikasjonsordlyden og i bestillingsteksten innbefatter også pasienter med andre mutasjoner som har kjent prognostisk/prediktiv betydning hos pasienter med KLL, som IGHV-mutasjonsstatus (mutert vs. ikke-mutert). IGHV-mutasjonsstatus ble ikke hensyntatt i forbindelse med CLL13/GAIA-studien, der både pasienter med mutert og ikke-mutert IGHV-gen ble inkludert og randomisert til behandling i studien. Det ble heller ikke gjort noen stratifisering på bakgrunn av IGHV-mutasjonsstatus. Det er ikke sendt inn helseøkonomiske analyser med data fra CLL13/GAIA-studien som muliggjør en vurdering av disse subpopulasjonene særskilt (basert på IGHV-mutasjonsstatus).

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

3.6.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den samlede 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 (18). Sikkerhetsanalysene inkluderte pasienter fra to fase III-studier (CLL14 og MURANO), to fase II-studier (M13-982 og M14-032), og én fase I-studie (M12-175) (18). CLL14-studien er omtalt i kapittel 2.2. MURANO var en randomisert, kontrollert studie hvor 194 pasienter med tidligere behandlet KLL fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab. I fase II- og fase I-studiene fikk 352 pasienter med tidligere behandlet KLL venetoklaks som monoterapi, hvorav 212 pasienter hadde 17p-delesjon og 146 pasienter hadde behandlingssvikt på en B-cellereseptor-signalveishemmer.
De vanligste bivirkningene (≥20 %) uansett alvorlighetsgrad i kombinasjonsstudiene (venetoklaks + obinutuzumab eller rituksimab) var nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. I monoterapistudiene var de vanligste bivirkningene nøytropeni/redusert antall nøytrofile, diaré, kvalme, anemi, fatigue og øvre luftveisinfeksjon.
De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥2 %) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab var pneumoni, sepsis, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom (TLS). I monoterapistudiene var de hyppigste rapporterte alvorlige bivirkningene (≥2 %) pneumoni og febril nøytropeni.

Det foreligger publiserte sikkerhetsdata etter om lag 3-års oppfølgingstid i CLL13/GAIA-studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) (datakutt 20.01.2022) (10).
Uønskede medisinske hendelser var en av årsakene til at behandlingen ble prematurt avsluttet hos om lag 10 % av pasientene (89/912 pasienter) i CLL13/GAIA-studien, og hos 33 av 216 pasienter (15,3 %) i kjemoimmunterapi-gruppen samlet og hos 13 av 228 pasienter (5,7 %) i VO-gruppen samlet.
De vanligste uønskede medisinske hendelsene av alvorlighetsgrad 3 og 4 for alle behandlingsgruppene i studien var cytopeni og infeksjoner. Det var 98/216 pasienter (45,4 %) som hadde nøytropeni av alvorlighetsgrad 3 og 4 i kjemoimmunterapi-gruppen samlet, og 103/228 pasienter (45,2 %) i VO-gruppen samlet. Videre var det 40/216 pasienter (18,5 %) som hadde infeksjoner av alvorlighetsgrad 3 og 4 i kjemoimmunterapi-gruppen samlet, og 30/228 pasienter (13,2 %) i VO-gruppen samlet.
De fleste tilfellene av tumorlysesyndrom (TLS) var av alvorlighetsgrad 3; 9/216 pasienter (4,2 %) i kjemo-immunterapi-gruppen samlet (ingen med alvorlighetsgrad 4 eller 5) og 17/228 pasienter (7,5 %) i VO-gruppen samlet (2/228 pasienter [0,9 %] med alvorlighetsgrad 4, ingen med alvorlighetsgrad 5).

Alvorlige uønskede medisinske hendelser (eng. *serious adverse events*) ble rapportert hos 103/216 pasienter (47,7 %) i kjemoimmunterapi-gruppen samlet og hos 102/228 pasienter (44,7%) i VO-gruppen samlet.
Samlet var det om lag 4 % av pasientene (36/912 pasienter) i CLL13/GAIA-studien som hadde dødelige uønskede medisinske hendelser (eng. *fatal adverse events*), og forekom hos 10/216 pasienter (4,6 %) i kjemoimmunterapi-gruppen samlet og hos 9/228 pasienter (3,9 %) i VO-gruppen samlet.

Tabell 23 viser en oversikt over uønskede medisinske hendelser som ble observert i CLL13/GAIA-studien (datakutt 20.01.2022) (10).

Tabell 23: Uønskede medisinske hendelser rapportert i CLL13/GAIA-studien (sikkerhetspopulasjonen) (10)

Event	Chemoimmunotherapy (N=216)			Venetoclax–Obinutuzumab (N=228)		
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
				tients (percent)		
All	38 (17.6)	78 (36.1)	88 (40.7)	31 (13.6)	109 (47.8)	74 (32.5)
Blood and lymphatic system disorders	12 (5.6)	50 (23.1)	72 (33.3)	11 (4.8)	68 (29.8)	60 (26.3)
Neutropenia	7 (3.2)	34 (15.7)	64 (29.6)	8 (3.5)	51 (22.4)	52 (22.8)
Anemia	15 (6.9)	14 (6.5)	2 (0.9)	8 (3.5)	10 (4.4)	1 (0.4)
Leukopenia	7 (3.2)	19 (8.8)	7 (3.2)	7 (3.1)	12 (5.3)	1 (0.4)
Thrombocytopenia	14 (6.5)	14 (6.5)	4 (1.9)	6 (2.6)	25 (11.0)	9 (3.9)
Febrile neutropenia	0	23 (10.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	7 (3.1)	0
Infections	89 (41.2)	38 (17.6)	2 (0.9)	121 (53.1)	30 (13.2)	0
Upper respiratory tract	42 (19.4)	2 (0.9)	0	82 (36.0)	5 (2.2)	0
Urinary tract	9 (4.2)	2 (0.9)	0	14 (6.1)	3 (1.3)	0
Pneumonia	6 (2.8)	12 (5.6)	0	9 (3.9)	12 (5.3)	0
Infection, NOS	11 (5.1)	5 (2.3)	0	7 (3.1)	4 (1.8)	0
Influenza	2 (0.9)	5 (2.3)	0	9 (3.9)	0	0
Gastrointestinal disorders	143 (66.2)	6 (2.8)	1 (0.5)	139 (61.0)	8 (3.5)	0
Diarrhea	26 (12.0)	0	1 (0.5)	71 (31.1)	4 (1.8)	0
General disorders and administration-site condition	125 (57.9)	13 (6.0)	0	133 (58.3)	8 (3.5)	0
Pyrexia	45 (20.8)	7 (3.2)	0	50 (21.9)	4 (1.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	77 (35.6)	8 (3.7)	0	85 (37.3)	3 (1.3)	0
Injury, poisoning, and procedural complications	65 (30.1)	14 (6.5)	0	100 (43.9)	27 (11.8)	0
Infusion-related reaction	59 (27.3)	12 (5.6)	0	91 (39.9)	26 (11.4)	0
Vascular disorders	24 (11.1)	4 (1.9)	0	37 (16.2)	7 (3.1)	0
Hypertension	3 (1.4)	3 (1.4)	0	17 (7.5)	4 (1.8)	0

Metabolism and nutrition disorders	27 (12.5)	14 (6.5)	2 (0.9)	36 (15.8)	27 (11.8)	4 (1.8)
Tumor lysis syndrome	1 (0.5)	9 (4.2)	0	6 (2.6)	17 (7.5)	2 (0.9)
Clinical	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
Laboratory-confirmed	0	3 (1.4)	0	5 (2.2)	10 (4.4)	1 (0.4)
Not specified	0	6 (2.8)	0	1 (0.4)	4 (1.8)	0
Hypophosphatemia	0	0	0	1 (0.4)	5 (2.2)	0
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	38 (17.6)	6 (2.8)	0	91 (39.9)	2 (0.9)	0
Nervous system disorders	51 (23.6)	6 (2.8)	1 (0.5)	73 (32.0)	6 (2.6)	0
Syncope	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	4 (1.8)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	51 (23.6)	2 (0.9)	0	67 (29.4)	3 (1.3)	0
Investigations	29 (13.4)	10 (4.6)	15 (6.9)	37 (16.2)	33 (14.5)	22 (9.6)
Neutrophil count ↓	1 (0.5)	7 (3.2)	12 (5.6)	1 (0.4)	17 (7.5)	15 (6.6)
Platelet count ↓	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (2.6)	5 (2.2)	3 (1.3)
White-cell count ↓	2 (0.9)	4 (1.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase ↑	1 (0.5)	0	0	9 (3.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
Neoplasms: benign, malignant, and unspecified	12 (5.6)	24 (11.1)	6 (2.8)	10 (4.4)	16 (7.0)	1 (0.4)
Nonmelanoma skin cancer	10 (4.6)	9 (4.2)	1 (0.5)	6 (2.6)	7 (3.1)	0
Solid tumors	2 (0.9)	11 (5.1)	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (3.1)	0
Cardiac disorders	12 (5.6)	1 (0.5)	0	14 (6.1)	3 (1.3)	0
Atrial fibrillation	3 (1.4)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0
Reproductive system and breast disorders	10 (4.6)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0

Det foreligger publiserte opplysninger om sikkerhetsdata etter om lag 4-års oppfølgingstid i CLL13/GAIA-studien (median oppfølgingstid 50,7 måneder) (datakutt 31.01.2023) (11). Ved dette tidspunktet hadde alle pasientene avsluttet studiebehandlingen og vært uten slik behandling i minst 6 måneder. Mediantid til prematur avslutning av studiebehandlingen var 3,1 måneder (IQR: 1,3-4,1) i kjemoimmunterapi-gruppen samlet og 7,9 måneder (IQR: 6,2-9,7) i VO-gruppen samlet.
De vanligste bivirkningene vurdert som behandlingsrelaterte («*treatment-emergent adverse event*») av alvorlighetsgrad ≥3 i kjemoimmunterapi-gruppen samlet var nøytropeni (114/216 pasienter [53 %]), leukopeni (26/216 pasienter [12 %]) og febril nøytropeni (23/216 pasienter [11%]), mens det i VO-gruppen samlet var nøytropeni (127/228 pasienter [56 %]), trombocytopeni (42/228 pasienter [18 %]) og infusjonsrelaterte reaksjoner (26/228 pasienter [11 %]).

I den innsendte dokumentasjonen har AbbVie tatt utgangspunkt i behandlingsrelaterte bivirkninger («*treatment-emergent adverse event*») med en alvorlighetsgrad på 3 og 4 (det var ingen bivirkninger med alvorlighetsgrad 5) og med en forekomst på >5 % i en eller flere av behandlingsgruppene i CLL13/GAIA-studien. Dette innebærer at det er følgende bivirkninger som er inkludert i de helseøkonomiske analysene: febril nøytropeni, nøytropeni, pneumoni, infusjonsrelaterte reaksjoner og tumorlysesyndrom (TLS). AbbVie opplyser at de også inkluderte nøytropeni i disse analysene, til tross for en lavere forekomst enn 5 %, på grunn av likheten mellom reaksjonene nøytropeni og febril nøytropeni.

Tabell 24 viser en oversikt over forekomsten av de aktuelle bivirkningene som er inkludert i de helseøkonomiske analysene for de enkelte behandlingsgruppene i CLL13/GAIA-studien.
Totalt hadde både FCR- og BR-armen høyere forekomst av febrile nøytropenier grad 3-4 enn VO-armen, henholdsvis [redacted] % versus [redacted] % (pasienter ≤65 år) og [redacted] % versus [redacted] % (pasienter >65 år).
Det motsatte var tilfelle for forekomst av tumorlysesyndrom, der det var høyere forekomst i VO-armen [redacted]

Tabell 24: Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 med en forekomst >5 % i minst en av behandlingsgruppene i CLL13/GAIA-studien (Kilde: AbbVie)

AE incidence	VO ≤65 år	FCR	VO >65 år	BR
Febrile neutropenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Neutropenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pneumonia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infusion related reaction	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tumour lysis syndrome	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.6.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser fra CLL13/GAIA-studien av alvorlighetsgrad 3 eller 4, og uønskede medisinske hendelser som fant sted hos mer enn 5 % av pasientene, med unntak av nøytropenier (se Tabell 24). AbbVie har inkludert nyttetap som følge av uønskede medisinske hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kapittel 3.6.3.2. AbbVie har inkludert kostnader som følge av uønskede medisinske hendelser i den helse-økonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kapittel 3.7.4.

3.6.2.3 DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til kombinasjonen VO er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Infeksjoner generelt er hyppig forekommende bivirkninger i CLL13/GAIA-studien (se Tabell 23), men infeksjoner samlet sett er ikke benyttet i den helseøkonomiske modellen. I stedet er det benyttet mindre og spesifikke typer infeksjoner, som hver for seg har en forholdsvis mye lavere forekomst. Dermed faller flere under grenseverdien som er satt på 5 % for å inkluderes i analysen. DMP mener at dette kan være med på å maskere den reelle forekomsten av ulike typer infeksjoner som er observert i CLL13/GAIA-studien.

AbbVie har på den andre siden valgt å inkludere bivirkningen nøytropeni (i tillegg til febril nøytropeni), til tross for at denne bivirkningen har en mye lavere forekomst enn grensen på >5 %. Nøytropeni forekommer hyppigere hos pasienter behandlet med VO (pasienter ≤65 år og >65 år) enn hos pasienter behandlet med FCR og BR, og på denne måten framstår den relative forskjellen i nøytropenier mellom VO (pasienter ≤65 år og >65 år) og FCR/BR som mindre. AbbVie har forklart at de har valgt å inkludere nøytropeni på grunn av likheten med febril nøytropeni, men DMP ser ikke at dette nødvendigvis er tilfelle klinisk sett. Det har imidlertid liten konsekvens for resultater i de helseøkonomiske analysene, derfor gjør DMP ingen endring.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
DMP legger til grunn det samme som AbbVie.

3.6.3 Livskvalitet

3.6.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon for livskvalitet, levert av AbbVie, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2. AbbVie har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for aktuell pasientpopulasjon, men har ikke benyttet disse kildene i sin grunnanalyse. I stedet er det benyttet nyttevekter fra en tidligere metodevurdering (ID2020_035) (14), som vist i Tabell 25. DMP har derfor ikke vurdert dette litteratursøket inngående, og det beskrives ikke nærmere i denne metodevurderingen. Nyttevekter fra en NICE-rapport ble brukt i en scenarioanalyse, som vist i Tabell 26 (29).

AbbVie har ikke levert livskvalitetsdata fra CLL13/GAIA-studien i sin opprinnelig innsendte dokumentasjon. På forespørsel fra DMP om tilgang på disse dataene, svarte AbbVie at dataene fra GAIA-studien er eid av «The German CLL Study Group» (Universitetet i Køln), og at AbbVie ikke har tilgang til disse. I desember 2024 sendte AbbVie en poster til DMP som ble presentert på American Society of Hematology (ASH) sitt årlige møte (november 2024), hvor «The German CLL Study Group» presenterte livskvalitetsdata fra GAIA-studien (13).

3.6.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det lagt ved nyttevekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri overlevelse (PFS) og progrediert sykdom (PD), uavhengig av behandling. Nyttevektene ved de ulike helsestadiene i modellen brukt i AbbVies grunnanalyse er vist i Tabell 25, mens nyttevektene fra scenarioanalysen er vist i Tabell 26. Nyttevektene i modellen er aldersjustert med data fra Stavem et al. (30). Innsendt helseøkonomisk modell tillater valg av enten nyttevekter fra den tidligere metodevurderingen ID2020_035 (Tabell 25) eller fra NICE-rapport (TA174) (Tabell 26).

Tabell 25: Nyttevekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell brukt i grunnanalyser (egnet og uegnet for FCR)

Helsetilstand	Gjennomsnittlig nytte (SE)	Kilde/antakelser: AbbVie
PF (progresjonsfri)	0,796 (0,004)	Metodevurdering ID2020_035 (14). PD-nyttevekt (0,706) er gjennomsnittet av nyttevektene for PFS2 (0,737) og BSC (0,675).
PD (progrediert)	0,706 (0,04)	

Tabell 26: Nyttevekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell brukt i scenarioanalyse (egnet og uegnet for FCR)

Helsetilstand	Gjennomsnittlig nytte (SE)	Kilde/antakelser: AbbVie
PF (progresjonsfri)	0,80 (0,04)	NICE-rapport TA174 (29), Hancock et al. 2003 (31)
PD (progrediert)	0,60 (0,03)	

Bivirkninger

Modellen inkluderer også nyttetap ved bivirkninger som følge av uønskede medisinske hendelser i analysen, som vist i Tabell 27. AbbVie anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har AbbVie multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm (se Kapittel 3.6.2 for en nærmere beskrivelse) med den gjennomsnittlige varigheten

av bivirkninger og nyttetapet fra bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥3. Verdier for varighet og nyttetap som følge av uønskede medisinske hendelser er hentet fra litteraturen.

Tabell 27: Nyttetap knyttet til bivirkninger i innsendt modell

Bivirkning	Nyttetap	Varighet (dager)	QALY-tap	Kilde: AbbVie
Febril nøytropeni	0,160	15,09	0,007	NICE-rapport TA891 (32)
Nøytropeni	0,160	15,09	0,007	
Pneumoni	0,195	18,21	0,010	
Infusjonsrelaterte reaksjoner	0,200	3,50	0,002	
Tumorlysesyndrom (TLS)	0,218	28	0,017	Alrawashdh et al. 2022 (33)

3.6.3.3 DMPs vurdering

AbbVie har ikke inkludert livskvalitetsdata fra CLL13/GAIA-studien i den innsendte dokumentasjonen til DMP, noe som ikke er i samsvar med DMPs retningslinjer. Under saksbehandlingen etterspurte DMP disse dataene, og AbbVie sendte inn en poster med resultater som ble presentert på en kongress i november 2024. Posteren inneholdt begrenset informasjon fra to sykdomsspesifikke instrumenter brukt i CLL13/ GAIA-studien: EORTC QLQ-C30 og QLQ-CLL16.

Selv om AbbVie gjennomførte et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for den aktuelle pasientpopulasjonen, mangler det en tydelig begrunnelse for det endelige valget om å benytte nyttevekter fra DMPs tidligere metodevurdering, ID2020_035. En svakhet ved AbbVies valg av nyttevekter fra ID2020_035, er at disse er basert på vignettstudier, noe som DMP vanligvis ikke aksepterer. Nyttevektene er svært usikre, spesielt for PD-stadiet, og det presiseres i rapporten at de antagelsene som ligger til grunn ikke anbefales brukt i andre metodevurderinger. I mangel av nyttevekter fra CLL13/GAIA-studien, og med de usikre nyttevektene fra ID2020_035, vurderer DMP i denne metodevurderingen å benytte nyttevekter fra andre relevante studier.

I tidligere metodevurderinger for førstelinjebehandling av KLL har DMP brukt nyttevekter fra GLOW-studien (ID2022_067) og SEQUOIA-studien (ID2022_102), se Tabell 28. Begge studiene inkluderte eldre pasienter og har samlet inn EQ-5D-5L-data. Det er ikke en stor forskjell mellom de nyttevektene som er beregnet i SEQUOIA-studien sammenlignet med GLOW-studien. DMP bemerker at livskvalitetsdata fra SEQUOIA og GLOW viser at forskjellen mellom nyttevektene for progresjonsfri tilstand (PF) og progrediert tilstand (PD) ikke er stor. Basert på disse nye dataene, mener DMP at det er rimelig å anta at nyttetapet knyttet til progresjon etter førstelinjebehandling ikke er så stort som tidligere antatt. Komparatoren som er benyttet i GLOW-studien er obinutuzumab + klorambucil, mens komparatoren som er benyttet i SEQUOIA-studien er BR. Dette gjør SEQUOIA-studien bedre egnet som kilde til nyttevekter for DMPs hovedanalyse i denne metodevurderingen, ettersom BR også er en komparator i CLL13/GAIA-studien.

Tabell 28: Nyttevekter brukt i DMPs hovedanalyse (fra SEQUOIA-studien) og scenarioanalyse (fra GLOW-studien)

Helsestadie	Nyttevekt	Kilde
PF	0,8117	SEQUOIA-studien (ID2022_102)
PD	0,7668	

PF	0,813	GLOW-studien (ID2022_067)
PD	0,781	

DMP vurderer nyttevektene fra SEQUOIA-studien som de mest relevante for hovedanalysen i denne metodevurderingen, men erkjenner samtidig usikkerhet knyttet til valget av nyttevekter i modellen. Nyttevekter fra GLOW-studien gir mer konservative resultater, og DMP velger å bruke disse i en scenarioanalyse. Analysen er sensitiv for valg av nyttevekter (SEQUOIA versus GLOW), og disse har stor påvirkning på resultatet.

Selv om PF-nyttevekten er noe høyere enn det som er observert i den generelle befolkningen for populasjonen som er uegnet for behandling med FCR, har en justering av nyttevektene minimal påvirkning på resultatene. DMP velger derfor å bruke samme nyttevekter for begge populasjoner (egnet/uegnet for FCR).

DMPs vurdering av nyttetapet knyttet til bivirkninger
DMP har ikke undersøkt nyttetapet knyttet til bivirkninger inngående, siden endringer i nyttetap og varighet av reduksjonen i livskvalitet gir minimal innvirkning på resultatet i analysen. DMP beholder derfor nyttetapet som modellert i grunnanalysen til AbbVie.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP godtar ikke AbbVies valg av kilde for nyttevekter. DMP velger å benytte nyttevekter fra SEQUOIA-studien, som ble brukt i en tidligere metodevurdering. DMP viser en scenarioanalyse med nyttevekter fra GLOW-studien.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon
Legemiddelprisene i AbbVies innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 29 oppsummerer forutsetningene AbbVie har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av VO, FCR og BR.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 29: Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings-arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Venetoklaks	14 tabletter	10	6 090,00	100 %	100 %	Syklus 1: 106 185 Syklus 2: 66 004 Syklus 3-12: 96 363
	7 tabletter	50	5 077,68			
	120 tabletter	100	62 997,92			
Obinutuzumab	Hetteglass 1x40 ml	1 000	33 364,96	100 %	100 %	
FCR						
Fludarabin	15 tabletter	10	3 187,92	100 %	100 %	24 296
	20 tabletter	10	4 240,88			
Syklofosfamid	100 tabletter	50	294,24	100 %	100 %	
Rituksimab	Hetteglass 50 ml	500	10 509,76	100 %	100 %	
BR						
Bendamustin	5 hetteglass	100	12 532,40	100 %	100 %	31 045
Rituksimab	Hetteglass 50 ml	500	10 509,76	100 %	100 %	

DMPs vurdering

Legemiddelkostnadene som AbbVie har lagt til grunn er basert på riktige priser. Det er imidlertid forhåndsvarslet maksimalprisendringer for flere av legemidlene fra 01.08.2025.

AbbVie har tatt hensyn til svinn ved modellering av hetteglass, det vil si at prisen for hele hetteglass er inkludert i kostnadene. For modellering av tabletter er det imidlertid ikke tatt hensyn til svinn for noen av legemidlene. AbbVie har modellert kostnader basert på antall tabletter og ikke på antall pakninger. Dette gjør at svinn ikke er tatt hensyn til for venetoklaks i behandlings-/modellsyklus 2 (som krever 1 pakke med 50 mg tabletter for de første 7 dagene og 1 pakke med 100 mg tabletter for de resterende 21 dagene), og for syklofosfamid i hele behandlingsløpet.

For fludarabin har DMP endret doseringen til 40 mg/m² og antar at pakninger med 20 tabletter benyttes i stedet for 15 tabletter. Modellen tar hensyn til svinn ved bruk av fludarabin i oral form.

DMP vil vise et scenario som har modellert hele pakninger for venetoklaks og syklofosfamid for å belyse hvordan modellering av svinn kan påvirke resultatene. Dette presenteres som et scenario, ettersom det er teknisk usikkerhet knyttet til modelleringen av svinn, samt fordi RDI for alle legemidler er antatt å være 100 %, noe som delvis tar høyde for svinn.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men vil vise et scenario som modellerer bruk av hele pakninger av venetoklaks og syklofosfamid.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

AbbVie tar i sin modell utgangspunkt i PFS- og TTNT-data fra CLL13/GAIA-studien og sitt valg av framskrivning ut fra det. AbbVie antar at blant pasientene som er egnet for FCR-behandling, vil ca. 20 % av pasientene i VO-armen og 83 % av pasientene i FCR-armen motta etterfølgende behandling. Tilsvarende antar AbbVie at blant pasientene som er uegnet for FCR-behandling, vil ca. 13 % av pasientene i VO-armen og 37 % av pasientene i BR-armen motta etterfølgende behandling. Kostnader knyttet til etterfølgende behandling er modellert ved å multiplisere legemiddelkostnader per syklus for hver type behandling med insidensen for andrelinjebehandling og fordelingen på de ulike typene etterfølgende behandling. Insidens per syklus er beregnet ved å multiplisere TTNT-hasard i syklus t med PFS i syklus t-1. Tabell 30 oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen.

Tabell 30: Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Akalabrutinib	60 tabletter	100	55 873,76
Venetoklaks	14 tabletter	10	6 090,00
	7 tabletter	50	5 077,68
	120 tabletter	100	62 997,92
Rituksimab	Hetteglass 50 ml	500	10 509,76

AbbVie setter en maksimal behandlingslengde på 24 måneder for VR og 45,7 måneder for akalabrutinib/ BTK-hemmer (se kap. 3.4.2 og 3.5.2).

DMPs vurdering

Legemiddelkostnadene som AbbVie har lagt til grunn er basert på riktige priser. DMP endrer imidlertid modelleringen av kostnader fra BTK-hemmeren akalabrutinib til ibrutinib (Tabell 31), som er rangert som førstevalg i gjeldende anbud.

Tabell 31: Kostnader for ibrutinib som etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Ibrutinib	28 tabletter	420	46 925,84

DMP endrer i egen hovedanalyse TTNT-framskrivning, som påvirker andel pasienter som mottar etterfølgende behandling i begge behandlingsarmer i hver syklus (se kap. 3.6.1.3). Det resulterer i at 31 % av pasientene i VO-armen (egnet for FCR-behandling) og 62 % av pasientene i FCR-armen mottar etterfølgende behandling, mens 38 % av pasientene i VO-armen (uegnet for FCR-behandling) og 44 % av pasientene i BR-armen mottar etterfølgende behandling.

DMP endrer fordelingen av pasienter som mottar etterfølgende behandling til den som antas mest sannsynlig i norsk klinisk praksis (se kap. 3.4.2.2 og 3.5.2.4).

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP endrer TTNT-framskrivning (kap. 3.6.1.3) og fordelingen av type etterfølgende behandling (se kap. 3.4.2.2 og 3.5.2.4):
●Blant pasientene som mottar behandling etter progresjon i VO-armen, mottar 80 % BTK-hemmer (ibrutinib) og 20 % BR.
●Blant pasientene som mottar behandling etter progresjon i FCR- og BR-armen, mottar 50 % BTK-hemmer (ibrutinib) og 50 % VR.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon
AbbVie har i modellen lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst. Her benytter AbbVie en kostnad på 3 516,50 NOK for hver administrasjon av obinutuzumab, rituksimab og bendamustin. Enhetsprisen er hentet fra DMPs enhetskostandsdatabase og inflasjonsjustert til 2023. Ingen administrasjonskostnader er antatt for legemidlene som gis peroralt.

DMPs vurdering
DMP vurderer at kostnaden som er beskrevet i innsendt dokumentasjon egner seg til å beregne administrasjonskostnader for intervensjon, komparator og etterfølgende behandling. Denne kostnaden avviker noe fra oppdaterte tall i DMPs enhetskostnadsdatabase som er 3 555 NOK, men å oppdatere dette i modellen har minimale konsekvenser.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn det samme som AbbVie i hovedanalysene.

3.7.4 Kostnader ved uønskede medisinske hendelser

Innsendt dokumentasjon
AbbVie har inkludert kostnader forbundet med håndtering av de behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i CLL13/GAIA-studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde alvorlighetsgrad 3 eller 4 av den uønskede medisinske hendelsen som er inkludert i modellen. AbbVie har brukt DRG-kodeverket for kostnadene per uønsket medisinsk hendelse (se Tabell 52 i Appendiks 3).

Kostnad for uønskede medisinske hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede medisinske hendelser for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 24). I modellen er kostnader knyttet til uønskede medisinske hendelser akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart.

Tabell 32: Totale kostnader relatert til behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (Kilde: AbbVie; innsendt helseøkonomisk modell)

	Totalkostnad (NOK)
VO (FCR-egnet populasjon)	4 179
FCR	3 803
VO (FCR-uegnet populasjon)	7 106
BR	6 585

DMPs vurdering

Det var få pasienter som opplevde grad 3 og grad 4 uønskede medisinske hendelser, og grunnanalysen til AbbVie inkluderer kun kostnader for utvalgte hendelser. Totale kostnader presentert i Tabell 32 er derfor minimale. DMP mener at disse kostnadene er for lave, spesielt sammenlignet med estimerte kostnader i tidligere metodevurderinger for samme sykdom (ID2020_035 og ID2022_067).

DMP har fått innspill fra de medisinske fagekspertene om at febril nøytropeni krever sykehusinnleggelse, mens det for øvrige tilfeller uten feber ikke er grunnlag for automatisk innleggelse. Basert på dette har DMP justert kostnadene knyttet til febril nøytropeni fra 2 306,99 NOK til 51 310,52 NOK (2025 DRG 399 - Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk). DMP vurderer imidlertid at dette har liten betydning for det totale resultatet.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede medisinske hendelser
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer kostnadene knyttet til febril nøytropeni til 51 310,52 NOK.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

AbbVie har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PFS) og progrediert sykdom (PD) i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på innspill fra kliniske eksperter som AbbVie har hatt kontakt med. Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per syklus.

Tabell 33: Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PFS) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til AbbVie (Kilde: AbbVie)

	Frekvens per år i progresjons-fri helse-tilstand	Frekvens per år i progrediert helsetilstand	Enhets-kostnad (NOK)	Kilde for enhetskostnad
Blodprøve	4	22	138,86	Blodprøvekostnad hentet fra Excel-fil Enhetskostnader V1.2; 2019-verdi omregnet til 2023-verdi ved bruk av SSBs KPI – gjennomsnittlig månedlig KPI-verdi benyttet for første halvår 2023.
Undersøkelse hos hematolog	2	3	2 306,99	DRG-kode: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.

Sykehus-innleggelse (3-4 dager)	0	1	18 472,92	Kostnader sykehusinnleggelse - Dokumentasjon av enhetskostnader V1.1, Tabell 9 (legemiddelverket.no): 2017-verdi omregnet til 2023-verdi ved bruk av SSBs KPI – gjennomsnittlig månedlig KPI-verdi benyttet for første halvår 2023.
Fullblod-transfusjon	0	0,2	5 115,50	DRG-kode: 816R - Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Gamma-globulin	0,1	0,1	861,76	Kostnad for et hetteglass 5 ml Cuvitru; AUP uten mva. - Legemiddelverket.
G-CSF	0	0,125	1 985,52	Kostnader for 5 sprøyter filgrastim [30 mill E/0,5ml - Zarzio]; AUP uten mva. - Legemiddelverket
CT, thorax og abdomen med iv kontrast	0	0,5	271,00	Computer Tomografi (CT2) fra https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2023-06-30-1173

SSB: Statistisk sentralbyrå

AbbVie har også inkludert en engangskostnad på 68 727,10 NOK ved livets slutt i sin grunnanalyse, hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase v1.3.

DMPs vurdering

DMP mener at hyppigheten av kostnader knyttet til monitorering og oppfølging er relevant for resultatet i metodevurderingen og gjør endringer basert på følgende innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter om norsk klinisk praksis: Blodprøvetaking utføres mindre enn 22 ganger per år etter progresjon, og DMP endrer frekvens til fire ganger per år for å samsvare med dette innspillet.
DMP har også fått innspill fra en av de medisinske fagekspertene om at det er rimelig å anta at sykehusinnleggelse etter progresjon skjer én gang per år.

Prisen for CT kan variere, men er sannsynligvis høyere enn 271 NOK. DMP velger å bruke Akershus Universitetssykehus sin prisliste for å estimere kostnaden i denne metodevurderingen (34), der CT-undersøkelse av thorax koster 3 500 NOK og CT-undersøkelse av abdomen koster 4 750 NOK. DMP velger å bruke gjennomsnittet av disse to undersøkelsene, dvs. 4 125 NOK.

DMP vurderer at rimelige endringer i frekvens og enhetskostnader gir lite utslag på resultatet i analysene, og gjør ikke flere endringer.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer følgende:

- Frekvens for blodprøve i progrediert helsetilstand
- Enhetskostnad for CT

3.7.6 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

AbbVie inkluderer kostnader knyttet til TLS-profylakse for alle behandlingsarmer i sine grunnanalyser. Kostnadene for TLS-profylaksebehandling er beregnet basert på CLL14-studien og TLS-risikofordeling hos pasienter fra den behandlede VO-populasjonen i CLL13/GAIA-studien (Tabell 50 i Appendiks 3), samt enhetskostnader (Tabell 51 i Appendiks 3). Totale kostnader knyttet til TLS-profylakse er inkludert i hver behandlingsarm som en engangskostnad ved behandlingsstart, og er på 44 119 NOK.

DMPs vurdering

Angående TLS-profylakse, fikk DMP innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter om at TLS-profylakse ikke har vært del av standard klinisk praksis ved bruk av FCR eller BR ved behandling av KLL. I motsetning til FCR/BR, krever behandling med VO økt fokus på TLS-profylakse, gitt den økte risikoen for tumorlyse-syndrom ved bruk av venetoklaks. Dette innebærer tiltak som for eksempel hydrering, bruk av allopurinol, og i enkelte tilfeller rasburikase, spesielt for pasienter med høy risiko. Disse tiltakene kan medføre økte kostnader og ressursbruk, inkludert sykehusinnleggelse for monitorering og intravenøs væsketilførsel. På bakgrunn av dette vil DMP beholde kostnader knyttet til TLS-profylakse i VO-armen, men ikke i FCR/BR-armen i den helseøkonomiske modellen, ettersom det ikke reflekterer norsk klinisk praksis eller den faktiske ressursbruken for disse behandlingene.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men fjerner kostnader knyttet til TLS-profylakse for FCR- og BR-behandlingsarmene.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 34: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (FCR egnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	VO	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 594 716	1 654 578	-59 862
Totale QALYs Totale leveår	10,324 13,90	7,163 9,47	3,161 4,43
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-18 937 (dominant) -13 512 (dominant)

Tabell 35: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (FCR uegnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	VO	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 389 391	1 116 466	272 926
Totale QALYs Totale leveår	7,952 10,83	6,347 8,76	1,605 2,07
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			170 013 131 659

4.1.2 DMPs hovedanalyser

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over, har DMP gjort egne hovedanalyser. Forutsetningene er som i AbbVies grunnanalyse, bortsett fra endringene som er presentert i Tabell 36 og Tabell 37 for henholdsvis pasientpopulasjonene egnet og uegnet for FCR. I disse tabellene presenteres effekten av de ulike endringene som DMP har gjort med utgangspunkt i AbbVies grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning, eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellene under (se f.eks. endringer i PFS-, OS- og TTNT-framskrivning enkeltvis versus samlet, som illustrerer dette). DMP vil også påpeke at endringen i nyttevekter har stor betydning for beregningen av IKER når framskrivningen av PFS, OS og TTNT også er endret. Siden OS er satt lik mellom behandlingsarmene i hovedanalyse 1, medfører dette ingen gevinst i leveår for VO. Dette fører til en redusert forskjell i QALY-gevinst mellom VO-armen og FCR-armen, ettersom forskjellen mellom nyttevektene for PF- og PD-tilstandene er mindre i DMPs hovedanalyse.

Tabell 36: Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVies grunnanalyse (FCR egnet), og som inngår i DMPs hovedanalyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AbbVies grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AbbVies grunnanalyse				- 18 937 (dominant)
Etterfølgende behandling i VO-armen	År 1-2: 100 % akalabrutinib År 3: 50 % akalabrutinib og 50 % VR År 4+: 100 % VR	80 % ibrutinib, 20 % BR	3.4.3	-31 405 (- 12 468)
Etterfølgende behandling i FCR-armen	65 % VR, 35 % akalabrutinib	50 % VR, 50 % ibrutinib	3.5.3	-16 753 (+ 2 184)
Doseringen av fludarabin som inngår i FCR-behandlingen	25 mg/m^2 peroralt daglig på dag 1-3 i hver syklus (og pakning med 15 tabletter)	40 mg/m^2 peroralt daglig i 5 påfølgende dager, hver 28. dag (og pakning med 20 tabletter)	3.5.3	- 27 874 (- 8 937)
PFS-framskrivning	Avhengig Weibull	Gamma i VO-armen og Weibull i FCR-armen	3.6.1.1	- 32 706 (- 13 769)
OS-framskrivning	Gamma-funksjon i intervensjonsarmen og Gompertz-funksjon i komparatorarmen	Weibull i FCR-armen og setter VO-armen lik FCR-armen	3.6.1.2	- 912 639 (- 893 702)
TTNT-framskrivning	Gompertz for VO-armen og generalisert gamma for FCR-armen	Avhengig Weibull for VO-armen og uavhengig Weibull for FCR-armen	3.6.1.3	133 862 (+ 152 799)
PFS-, OS- og TTNT-framskrivning (samlet)				1 310 809 (+ 1 329 746)
Nyttevekter	0,796 i PF og 0,706 i PD	0,8117 i PF og 0,7668 i PD	3.6.3	- 18 045 (+ 892)
Enhetskostnad for febril nøytropeni	2 306,99 NOK	51 310,52 NOK	3.7.4	- 19 994 (- 1 057)
Frekvens blodprøver i PD	22 ganger per år	4 ganger per år	3.7.5	- 20 689 (- 1 752)
Enhetskostnad for CT	271 NOK	4 125 NOK	3.7.5	-17 587 (+ 1 350)
Kostnader knyttet til TLS-profylakse for FCR-armen	44 118,67 NOK	0 NOK	3.7.6	- 4 980 (+ 13 957)

Tabell 37: Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVies grunnanalyse (FCR uegnet), og som inngår i DMPs hovedanalyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AbbVies grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AbbVies grunnanalyse				170 013
Tidshorisont	40 år	30 år	3.2	170 094 (+ 81)
Etterfølgende behandling i VO-armen	År 1-2: 100 % akalabrutinib År 3: 50 % akalabrutinib og 50 % VR År 4+: 100 % VR	80 % ibrutinib, 20 % BR	3.4.3	166 826 (- 3 187)
Etterfølgende behandling i BR-armen	65 % VR, 35 % akalabrutinib	50 % VR, 50 % ibrutinib	3.5.3	172 182 (+ 2 170)
OS-framskrivning	Eksponentiell i intervensjonsarmen og log-normal i komparatorarmen	(Uavhengig) eksponentiell i begge behandlingsarmer	3.6.1.2	508 335 (+ 338 322)
TTNT-framskrivning	Avhengig log-logistisk	Avhengig probit spline med 2 knuter	3.6.1.3	312 764 (+ 142 752)
OS- og TTNT-framskrivning (samlet)				1 027 629 (+ 857 616)
Nyttevekter	0,796 i PF og 0,706 i PD	0,8117 i PF og 0,7668 i PD	3.6.3	170 756 (+ 743)
Enhetskostnad for febril nøytropeni	2 306,99 NOK	51 310,52 NOK	3.7.4	168 457 (- 1 555)
Enhetskostnad for CT	271 NOK	4 125 NOK	3.7.5	169 111 (- 902)
Kostnader knyttet til TLS-profylakse for BR-armen	44 118,67 NOK	0 NOK	3.7.6	197 495 (+ 27 483)

Resultater fra DMPs hovedanalyser:

Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 1 (FCR egnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	VO	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 673 439**	**1 435 506**	**237 933**
Totale QALYs Totale leveår	**11,102** **14,28**	**11,006** **14,28**	**0,096**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**2 487 526** **-**

Tabell 39: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 2 (FCR uegnet). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

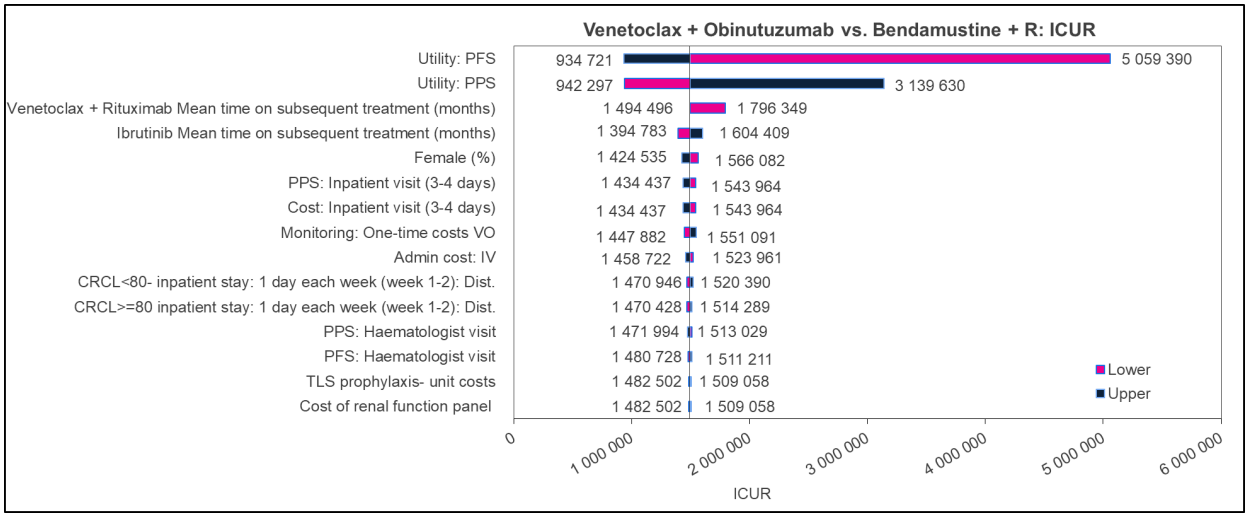
	VO	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 734 960**	**1 235 853**	**499 107**
Totale QALYs Totale leveår	**8,286** **10,83**	**7,952** **10,54**	**0,334** **0,29**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 494 496** **1 723 147**

4.1.3 Analyser av usikkerhet

4.1.3.1 Sensitivitetsanalyser

DMP har utført enveis sensitivitetsanalyser, presentert som tornadodiagram i Figur 23, basert på DMPs hovedanalyse (FCR-uegnet). Følgende parametere, av de det var mulig å undersøke i denne typen sensitivitetsanalyse, betyr mest for modellresultatene:

- Nyttevekter ved PFS og PD
- Behandlingsvarighet for VR etter progresjon
- Behandlingsvarighet for BTK-hemmer etter progresjon



Figur 23: Tornadodiagram som viser de parameterne som gir størst utslag på IKER ved DMPs hovedanalyse (FCR-uegnet).

4.1.3.2 Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet, som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om VO skal innføres eller ikke. I Tabell 40 og Tabell 41 presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse, i henholdsvis FCR-egnet og FCR-uegnet pasientpopulasjon. Dette er scenarioer som representerer alternative varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 40: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse i FCR-egnet populasjon (basert på maksimal AUP uten mva.)

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				2 487 526	2
1	Kilde for nyttevekter	Fra SEQUOIA-studien (0,8117 og 0,7668)	Fra GLOW-studien (0,813 og 0,781)	3 485 766 (+ 998 240)	1,8
2	Behandlingsvarighet for BTK-hemmer (ibrutinib) etter progresjon	45,7 måneder	7,58 år (90,96 måneder)	1 413 556 (- 1 073 970)	2
3	Svinn for venetoklaks og syklofosfamid	Ikke inkludert	Inkludert	2 845 243 (+ 357 717)	2

Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse i FCR-uegnet populasjon (basert på maksimal AUP uten mva.)

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 494 496	1,3
1	Kilde for nyttevekter	Fra SEQUOIA-studien (0,8117 og 0,7668)	Fra GLOW-studien (0,813 og 0,781)	1 650 432 (+ 155 936)	1,2
2	Behandlingsvarighet for BTK-hemmer (ibrutinib) etter progresjon	45,7 måneder	7,58 år (90,96 måneder)	1 740 701 (+ 246 205)	1,3
4	OS ekstrapolering i VO-armen	Eksponentiell	Log-normal	1 647 779 (+ 153 283)	1,3
5	TTNT begrenset av OS	Ikke begrenset av OS	Begrenset av OS	1 671 993 (+ 177 497)	1,3

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Kilde for nyttevekter**. Når nyttevekter fra GLOW-studien brukes, øker IKER. Dette skyldes at nyttevektene fra GLOW-studien gir mer konservative estimater for inkrementelle QALYs sammenlignet med SEQUOIA-studien, ettersom forskjellen i livskvalitet mellom PFS og PD er mindre. Scenarioanalysen tydeliggjør at valget av nyttevekter har stor påvirkning på resultatene.

2. **Behandlingsvarighet for BTK-hemmer (ibrutinib) etter progresjon**. I denne scenarioanalysen bruker DMP en behandlingsvarighet på 7,58 år for ibrutinib som etterfølgende behandling, basert på tidligere metodevurdering av zanubrutinib, hvor behandlingslengde ble modellert ved bruk av parametriske overlevelseskurver fra RESONATE-studien. Denne lengre behandlingsvarigheten fører til at IKER øker for FCR-uegnete pasienter, sannsynligvis fordi flere pasienter i VO-armen mottar ibrutinib over en lengre tidsperiode, noe som medfører høyere kostnader for VO-armen. Selv om dette scenarioet også medfører høyere kostnader i VO-armen for FCR-egnete pasienter, blir IKER lavere for disse siden det er flere i FCR-armen som mottar etterfølgende behandling i

løpet av sin livstid (sammenlignet med BR-armen) og kostnadene for FCR-armen øker mer enn i VO-armen.

3. **Svinn for venetoklaks og syklofosfamid (FCR-egnet)**. I syklus 2 antar AbbVie at pasienter mottar én pakke med 50 mg tabletter (5 077,68 NOK) samt 49 tabletter à 100 mg (27 561,59 NOK). En pakke med 100 mg tabletter (120 stk.) koster 62 997,92 NOK. For å ta hensyn til svinn i dette scenarioet, antar DMP at pasienter mottar én pakke med 50 mg tabletter og én pakke med 100 mg tabletter. AbbVie inkluderer samtidig svinn for resterende sykluser med venetoklaks, selv om en pakke med 100 mg tabletter ikke nødvendigvis brukes opp i hver syklus, og noen tabletter fra pakningen mottatt i for eksempel syklus 3 kan bli brukt i syklus 4. I dette scenarioet endrer DMP også kostnader per syklus for syklofosfamid til prisen per pakke (dvs. 294,24 NOK). DMP påpeker imidlertid at denne tilnærmingen kan være usikker og muligens ikke den mest realistiske måten å modellere svinn på.
4. **OS-ekstrapolering i VO-armen (FCR-uegnet).** I scenarioanalysen vurderer DMP en konservativ framskrivning ved bruk av log-normal funksjon for VO-armen, kombinert med eksponentiell funksjon for BR-armen. Denne tilnærmingen reflekterer kryssingen som observeres i KM-kurvene, hvor BR-armen har bedre OS i starten sammenlignet med VO-armen. Log-normal funksjonen gir imidlertid en brattere nedgang i OS for VO-armen tidlig i framskrivningen, noe som ikke samsvarer med KM-dataene, som viser en nesten helt flat OS-kurve i de første årene. Som følge av denne endringen øker IKER, ettersom BR-armen har en periode med bedre overlevelse enn VO-armen, noe som reduserer den inkrementelle effekten (QALY) av VO-armen.
5. **TTNT begrenset av OS.** I CLL13/GAIA-studien ble TTNT målt uten å inkludere OS-hendelser, noe som førte til at TTNT i enkelte perioder oversteg OS for FCR-uegnet populasjon. For å adressere dette har DMP i hovedanalysen brukt framskrivningskurver som reduserer TTNT under OS, men problemet ble ikke helt løst. I et scenario har DMP derfor satt en grense ("cap") på TTNT slik at det ikke overstiger OS. Dette øker TTNT-hasardraten tidlig i modellperioden, spesielt for VO-armen, hvilket fører til høyere inkrementelle kostnader knyttet til etterfølgende behandling og en økning i IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med FCR eller BR. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 42: DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT)

Alder	**A**	**FCR-egnet (61 år)**	**FCR-uegnet (71 år)**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	18,8	12
Forventede gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	16,8	10,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	2	1,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALY for FCR-egnet og 1,3 QALY for FCR-uegnet populasjon.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen for FCR-egnet populasjon er merkostnad for VO sammenliknet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

- 2,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Ikke presentert per vunnet leveår

I hovedanalysen for FCR-uegnet populasjon er merkostnad for VO sammenliknet med BR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

- 1,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1,7 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse (se kapittel 4.1.3). Usikkerhetsmomentene som DMP mener er av størst betydning er OS-ekstrapolering, nyttevekter, og aspekter knyttet til etterfølgende behandling. Noen av usikkerhetsmomentene kan dra i ulike retninger, og det er ikke kjent i hvilken retning usikkerheten totalt sett kan påvirke estimert IKER.

- Umodne OS-data: ved 3-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) var median OS ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Det var liten/ingen forskjell i OS for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR, mens det kan synes å være en trend i retning av forbedret OS for VO (pasienter >65 år) versus BR. Dette fører til usikkerhet i ekstrapoleringen av OS i et livstidsperspektiv. DMP kan ikke utelukke at modellert OS-gevinst er over- eller underestimert, som igjen vil påvirke IKER.

  Det foreligger også publiserte OS-data fra 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (median oppfølgingstid 50,7 måneder), og DMP har gjort en visuell analyse av disse. OS-data er fortsatt umodne ved dette analysetidspunktet (datakutt 31.01.2023), og tilfører ingen vesentlig ny informasjon. Det er imidlertid en begrensning at de publiserte dataene kun framstiller VO-gruppen samlet (pasienter ≤65 år og >65 år), mens det foreligger separate data for de to undergruppene FCR og BR.

- Nyttevekter er basert på eksterne studier framfor studien som ligger til grunn for relativ effekt, ettersom AbbVie manglet tilgang til individnivådata fra CLL13/GAIA-studien. Dette introduserer ytterligere usikkerhet i analysen.
  Et alternativt plausibelt scenario med nyttevekter fra GLOW-studien, der PFS nyttevekt ble endret fra 0,8117 til 0,813 og PD nyttevekt ble endret fra 0,7668 til 0,781, økte IKER med om lag 998 000 NOK for FCR-egnet og 156 000 NOK for FCR-uegnet pasientpopulasjon.

- Etterfølgende behandling:
  - Tid til etterfølgende behandling (TTNT) for KLL: ved 3-års oppfølging i studien (median oppfølgingstid 38,8 måneder) var median TTNT ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

    TTNT var signifikant lengre for kombinasjonen VO (pasienter >65 år) sammenliknet med BR, mens det kan synes å være en trend i retning av forlenget TTNT for VO (pasienter ≤65 år) versus FCR. Med andre ord kan det se ut til at det tar lengre tid fra behandlingsslutt med VO før det er behov for ny/etterfølgende behandling enn det som er situasjonen med kjemoimmunterapi (FCR/BR). AbbVie hadde ikke tilgang til individuelle pasientdata (IPD) fra CLL13/GAIA-studien, og benyttet digitalisering av data (KM-kurver) for å konstruere pseudo-IPD. DMP vurderer dette som en begrensning, ettersom det kan introdusere ekstra usikkerhet i de videre ekstrapoleringene.

- Det er knyttet stor usikkerhet til andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling, og DMPs valg av framskrivningskurver resulterer i at 31 % av pasientene i FCR-egnet populasjon og 38 % av pasientene i FCR-uegnet populasjonen starter etterfølgende behandling i VO-armen over livstid. DMP vurderer imidlertid at disse andelene sannsynligvis er lavere enn det som reflekterer norsk klinisk praksis. En sannsynlig forklaring på de lave andelene er hvordan TTNT måles og hvordan modellen er strukturert, som diskutert i kapittel 3.4.3.

- Også fordeling av etterfølgende behandling (andel pasienter som får en gitt behandling) er det knyttet stor usikkerhet til. Data fra CLL13/GAIA-studien for etterfølgende behandling er svært begrenset, ettersom det kun var 8 % av pasientene i VO-armen som mottok etterfølgende behandling ved analysetidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske modellen (3-års oppfølging i studien). Videre hadde de medisinske fagekspertene litt ulike innspill til fordeling av type etterfølgende behandling i de enkelte behandlingsgruppene. Valg av type etterfølgende behandling, og andel pasienter som mottar etterfølgende behandling, påvirker kostnader, som igjen har stor påvirkning på IKER. Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av etterfølgende behandling, vil i realiteten også effekten være ulik avhengig av type behandling som gis.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Venclyxto (venetoklaks) + Gazyvaro (obinutuzumab) ved KLL i Norge

KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, og i 2023 ble det diagnostisert 376 nye tilfeller med KLL/ småcellet lymfocytært lymfom (5). Det er relevant å påpeke at ikke alle pasientene er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet.

I en tidligere metodevurdering (ID2020_035) ble det lagt til grunn at om lag 40 nye pasienter med ubehandlet KLL egnet for å motta behandling med FCR, ville være aktuelle for å starte behandling med BTK-hemmer (ibrutinib) årlig. Ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med KLL (ID2022_067) har også blitt metodevurdert, og her ble det lagt til grunn at 40 nye pasienter egnet for behandling med FCR og 55 nye pasienter uegnet for behandling med FCR årlig kan være aktuelle for metoden (ibrutinib + venetoklaks). Disse anslagene ekskluderer pasienter med TP53-mutasjon, 17p-delesjon og 11q-delesjon. Også i metodevurderingen av zanubrutinib som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med KLL (ID2022_102) ble samme pasientantall og fordeling lagt til grunn.

Pasientpopulasjonene i disse metodevurderingene overlapper med pasientpopulasjonen i denne aktuelle metodevurderingen, og DMP velger å legge seg på linje med anslagene presentert i disse tidligere metodevurderingene. Dette støttes også av de rekrutterte medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med. Basert på dette, har DMP lagt til grunn at totalt 40 nye pasienter årlig er egnet for å motta behandling med FCR, og tilsvarende at totalt 55 nye pasienter årlig er uegnet for å motta behandling med FCR. Se Tabell 43 og Tabell 44 for separat framstilling av de to pasientpopulasjonene egnet og uegnet for FCR-behandling.

DMP mener at svært få/ingen pasienter er aktuelle for behandling med FCR/BR dersom metoden blir innført, ettersom VO har en gunstigere bivirkningsprofil enn FCR/BR. Dette har også blitt lagt til grunn i de tidligere metodevurderingene som er nevnt over. Videre er det slik at terapiområdet som omhandler KLL har vært i rask endring og flere nye behandlinger er nylig besluttet innført som førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis. Det antas at disse behandlingene raskt kommer til å bli etablert som nye standardbehandlinger. Det er imidlertid ikke kjent hvordan de aktuelle behandlingene kommer til å posisjonere seg i forhold til hverandre, og med det antall pasienter som kommer til å få hvilken type behandling. DMP velger derfor kun å fokusere på totalpopulasjonen som er egnet eller uegnet for FCR-behandling, slik det også har blitt gjort i de tidligere metodevurderingene nevnt over. Det reelle pasientantallet som vil kunne få behandling med VO blir derfor trolig overestimert.

I handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer beskrives også en populasjon med eldre pasienter (>65-70 år) med betydelig komorbiditet som ikke er egnet for behandling med FCR/BR, og som i dag behandles med kjemoimmunterapi (klorambucil + anti-CD20-antistoff). Det presiseres at pasientantallet som legges til grunn i budsjettberegningene ikke inkluderer disse pasientene, og pasientgruppen inngår heller ikke i vurderingen av kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen.

Tabell 43: Antall nye pasienter egnet for FCR-behandling lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger (de første fem årene)

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med VO, dersom VO blir innført	40	40	40	40	40
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR, dersom VO blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR, dersom VO IKKE blir innført	40	40	40	40	40

Tabell 44: Antall nye pasienter uegnet for FCR-behandling lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger (de første fem årene)

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med VO, dersom VO blir innført	55	55	55	55	55
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom VO blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom VO IKKE blir innført	55	55	55	55	55

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Behandling med Venclyxto + Gazyvaro og FCR/BR har en tidsbegrenset behandlingsvarighet på henholdsvis 12 og 6 behandlingssykluser, og derfor er kostnader per pasient fra og med år 2 ikke presentert. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva., slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygden eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for legemidlene som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er presentert i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 45. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Venclyxto + Gazyvaro, FCR og BR. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Pasienter egnet for FCR					
Venclyxto + Gazyvaro	1 144 416	0	0	0	0
FCR	197 351	0	0	0	0
Pasienter uegnet for FCR					
Venclyxto + Gazyvaro	1 153 152	0	0	0	0
BR	204 260	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Venclyxto + Gazyvaro, FCR og BR i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 43 og Tabell 44, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 45.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 46 for populasjonen egnet for FCR og i Tabell 47 for populasjonen uegnet for FCR.

Tabell 46: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Venclyxto + Gazyvaro til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). FCR egnet.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Venclyxto + Gazyvaro blir innført	45 776 650	45 776 650	45 776 650	45 776 650	45 776 650
Venclyxto + Gazyvaro blir ikke innført	7 894 031	7 894 031	7 894 031	7 894 031	7 894 031
Budsjettvirkning av anbefaling	**37 882 619**	**37 882 619**	**37 882 619**	**37 882 619**	**37 882 619**

Tabell 47: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Venclyxto + Gazyvaro til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). FCR uegnet.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Venclyxto + Gazyvaro blir innført	63 423 360	63 423 360	63 423 360	63 423 360	63 423 360
Venclyxto + Gazyvaro blir ikke innført	11 234 300	11 234 300	11 234 300	11 234 300	11 234 300
Budsjettvirkning av anbefaling	**52 189 060**	**52 189 060**	**52 189 060**	**52 189 060**	**52 189 060**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til:

- omtrent 38 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR
- omtrent 52 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med FCR

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som rent faktisk kommer til å motta behandlingen.

Referanser

1. Moritz Fürstenau, Sandra Robrecht, Julia von Tresckow, Can Zhang, Michael Gregor, Patrick Thornton, et al. The triple combination of venetoclax-ibrutinib-obinutuzumab prolongs progression-free survival compared to venetoclax-CD20-antibody combinations and chemoimmunotherapy in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: final analysis from the phase 3 GAIA/CLL13 trial. EHA2025; 12.06.20252025.
2. Sykehusinnkjøp HF. Anbefaling onkologiske og kolonistimulerende legemidler [updated 03.03.2025. Available from: https://www.sykehusinnkjop.no/4af9ed/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf.
3. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. 2024.
4. Norsk Helseinformatikk (NHI). Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [updated 03.04.2023. Available from: https://nhi.no/sykdommer/blod/blodkreft/kronisk-lymfatisk-leukemi.
5. Kreftregisteret. Årsrapport 2023: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose. 2023.
6. Nye metoder. ID2020_035: Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IX - Monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituksimab) [updated 18.03.2024. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-ix/.
7. Nye metoder. ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) - Kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi [updated 10.02.2025. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-venetoklaks-venclyxto/.
8. Nye metoder. ID2022_102: Zanubrutinib (Brukinsa) - Indikasjon IV - Monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [updated 17.03.2025. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/zanubrutinib-brukinsa-indikasjon-iv/.
9. Nye metoder. ID2016_002: Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IV - Monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [updated 16.06.2025. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv/.
10. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Furstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739-54.
11. Furstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024;25(6):744-59.
12. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation: Venetoclax (Venclexta). Canadian Journal of Health Technologies; 2024. Contract No.: 12.
13. Fürstenau M, Rotbain EC, Eurelings L, Robrecht S, von Tresckow J, Giza A, et al. Patient-Reported Quality of Life Outcomes with Venetoclax-Based First-Line Combinations in CLL: An Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. Blood. 2024;144:3238.
14. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2020_035: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituksimab). 2024 15.01.2024.
15. Larønningen S, Ferlay J, Bray F, Engholm G, Ervik M, Gulbrandsen J, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.2 (27.05.2022). Association of the Nordic Cancer Registries. Cancer Registry of Norway; 2021.
16. Du Bois D, Du Bois EF. CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6_2):863-71.
17. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) årsrapport nationellt kvalitetsregister diagnosår: 2007–2016. Nationella kvalitetsregistret för Kronisk Lymfatisk Leukemi; 2019 2019.
18. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale - Venclyxto (venetoklaks) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf.
19. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus

obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2022;36(4):1171-5.
20. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale - Fludara (fludarabin) [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2001-04591.pdf.
21. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale - Fludarabin Ebewe (fludarabin).
22. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale - MabThera (rituksimab).
23. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib–rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112-20.
24. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). Hemasphere. 2020;4(1):e336.
25. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. Blood. 2021;138(Supplement 1):639-.
26. Michallet A-S, 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.
27. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (ID2022_102). 2024 22.11.2024.
28. 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.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia - Technology appraisal guidance (TA174) [updated 22.07.2009. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta174.
30. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
31. Hancock S, Wake B, Hyde C. Fludarabine as First Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukaemia - A West Midlands Health Technology Assessment Collaboration report. 2003 2003. Report No.: 42.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia - Technology appraisal guidance (TA891) [updated 31.05.2023. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta891.
33. Alrawashdh N, McBride A, Erstad B, Sweasy J, Persky DO, Abraham I. Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. Value Health. 2022;25(10):1685-95.
34. Akershus universitetssykehus. Prisliste for eksterne prosjekter ved Bildediagnostisk avdeling, Divisjon for diagnostikk og teknologi, Akershus universitetssykehus [updated 17.09.2021. Available from: https://www.ahus.no/4a7bd2/siteassets/dokumenter/forskning---dokumenter/kliniske-studier/prisliste-for-eksterne-prosjekter-bildediagnostisk-avdeling-ddt.pdf.
35. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 48: Dokumentasjon levert av AbbVie for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AbbVie
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og *accelerated failure time* modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativt hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Delvis levert
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meier-data fra CLL13/GAIA og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CLL13/GAIA (for alle parametriserte endepunkter)	Nei
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: *Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenliknbare metodevurderinger, etc.)* *Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis*	Ja (eksterne data)

PFS

Egnet for FCR:

[redacted]

Figur 24: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for PFS-data (egnet for FCR)

[redacted]

Figur 25: Quantile-Quantile-plot for avhengige (venstre) og uavhengige (høyre) modeller for PFS (egnet for FCR)

Uegnet for FCR:

[redacted]

Figur 26: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for PFS-data (uegnet for FCR)

OS

Egnet for FCR:

[redacted]

Figur 27: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for OS-data (egnet for FCR)

Uegnet for FCR:

[redacted]

Figur 28: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for OS-data (uegnet for FCR)

[redacted]

Figur 29: Framskrivningskurver belyst i scenarioanalyse (lognormal for VO og eksponentiell for BR)

TTNT

Egnet for FCR:

[redacted]

Figur 30: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for TTNT-data (egnet for FCR)

Uegnet for FCR:

[redacted]

Figur 31: Schoenfeld residualplott (venstre) og log-kumulativt hasardplott (høyre) for TTNT-data (uegnet for FCR)

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

AbbVies leveranser sett opp mot krav i DMPs retningslinjer er presentert i Tabell 49.

Tabell 49: Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon i *henhold til DMPs retningslinjer*	**Levert av AbbVie**
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ikke levert
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellikning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ikke levert
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av resuidaler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ikke levert
Systematisk litteratursøk brukt for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for aktuell populasjon	Levert. Det mangler en begrunnelse for hvorfor identifiserte studier ikke er brukt.

Appendiks 3: Kostnader

Tabell 50: Fordeling av risikokategorier for TLS-profylakse og ressursbruk (Kilde: AbbVie)

Dose Ramp Up Protocol for TLS				
		Lower Risk ([redacted]	Greater Risk ([redacted]	
		<5cm nodal mass, AND ALC<25,000	All Not in Lower Risk	
			Creatinine clearance >= 80 mL/min	Creatinine clearance ≤ 80 mL/min
Patients		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uric Acid		Allopurinol recommended through 5-week dose escalation 100 mg/m^2 every eight hours (maximum 300 mg per day). Rounded up to the nearest highest tablet. Assuming a body surface area of 1.86 m^2, and a daily dose of 300 mg, the weekly dose will be 2100mg. Administration starts 3 days prior to initiation of treatment. First week dose will be 3,000 mg.		
		No Rasburicase for low risk	Rasburicase among patients with high uric acid at baseline administered prior to starting treatment using a 0.2 mg/kg for 5 days	Rasburicase among patients with high uric acid at baseline using a 0.2 mg/kg for 5 days
Hydration		Oral hydration before each weekly first dose for 5 weeks	IV hydration for first 2 dose escalations	IV hydration for first 2 dose escalations (2 days each)
			Assuming IV hydration at 3 L/m^2 per day with 5% dextrose one-quarter normal saline 4 hours of post-dose hydration	
			Oral hydration for subsequent 3 dose escalations 48 hours before dose	IV hydration for subsequent 3 dose escalations 48 hours before dose
Lab		Renal function panel tests per week for low/medium risk = 3 Uric acid test per week for low/medium risk = 3		Renal function panel tests per week for high risk = 4 Uric acid test per week for high risk = 4
		*Day1 for each weekly dose ramp-up (20, 50, 100, 200, 400): 3 samples—low/medium TLS risk and 4 samples-high TLS risk).		
CT scan		Perform tumour burden assessments, including radiographic evaluation (e.g., CT scan). Once at initiation of therapy.		
Setting	Weeks 1-2	Outpatient	Outpatient	Inpatient overnight for 1 day for 100%
	Week 3-5	Outpatient	Outpatient	Outpatient

Tabell 51: Enhetskostnader for TLS-profylakse

Resource	NOK	Source
Renal function panel	600.00	Analysepriser - Biokjemi https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/Pakkepris%20til%20oppdragsforskning.pdf
Uric acid test	600.00	Analysepriser - Biokjemi https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/Pakkepris%20til%20oppdragsforskning.pdf
Allopurinol (per 100 mg)	0.565	AUP price minus 25% VAT - Legemiddelverket (all drug cost extracted on March 18, 2024) - Allopurinol 300mg/105 tablets
Rasburicase (per mg)	423.79	AUP price minus 25% VAT - Legemiddelverket (all drug cost extracted on March 18, 2024) (3 vials of 1.5mg)
Rasburicase infusion	3 516.50	IV costs- Dokumentasjon av enhetskostnader V1.1, Table 4 (legemiddelverket.no) - 2018 value inflated to 2023 using statistik Norway CPI - average monthly CPI value used for first half year 2023
IV hydration with 3L 4% dextrose normal saline, Cost per day	137.23	AUP price minus 25% VAT - Legemiddelverket (all drug cost extracted on March 18, 2024) - This is just the price of the infusion fluid and does not include the cost of a bed day or the cost of infusion, in line with the global model. Plasmalyte Glucos (glucose 4%) (Baxter) is used.
CT scan	123.00	Computer Tomografi 1 area at - https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2023-06-30-1173
Inpatient day	14 583.89	Inpatients stay costs - Dokumentasjon av enhetskostnader V1.1, Table 9 (legemiddelverket.no) - 2017 value inflated to 2023 using statistik Norway CPI - average monthly CPI value used for first half year 2023
Physician inpatient visit	981.30	Cost per time of a specialist doctor - cost derived from excel file Enhetskostnader V1.2; 2019 value inflated to 2023 using statistik Norway CPI - average monthly CPI value used for first half year 2023
Physician outpatient visit	981.30	assumed as above
Nurse visit	577.44	Cost per time of a specialist nurse - cost derived from excel file Enhetskostnader V1.2; 2019 value inflated to 2023 using statistik Norway CPI - average monthly CPI value used for first half year 2023

Tabell 52: Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i AbbVies grunnanalyser

Adverse event	Value	Reference
Febrile neutropenia	2 306,99	DRG code: 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Neutropenia	2 306,99	DRG code: 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Pneumonia	71 215,84	DRG code: 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk
Infusion related reaction	24 775,09	DRG code: 447 Allergiske reaksjoner > 17 år
Tumour lysis syndrome	9 579,03	DRG code 980U: Skader, forgiftninger og utilsiktede medikamentvirkninger uten overnatting

Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med FCR/BR. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er tidligere metodevurdering (FCR-egnet) og medianalder fra CLL13/GAIA-studien (FCR-uegnet).
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[6]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[7]. Tabell viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnitts-befolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standard-behandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A – P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabell viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[8] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [9]. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (35), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[10] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[11] av rådata fra Stavem et al[12]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenliknet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i

[6] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

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

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

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

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

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

[12] Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[13]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

Tabell 53: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730

[13] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes 2017;15(1):3.

22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730
27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som framgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AbbVies kommentar till DMPs utredning av VO

VO bør likestilles med VI
I april 2024 sendte AbbVie inn sin søknad om VO til DMP. Mye har skjedd innen KLL i Norge i mellomtiden. Den viktigste hendelsen var at Beslutningsforum i februar 2025 besluttet å innføre VI for samtlige pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Rapportforfatterne synes tilsynelatende at VI ville vært et mer relevant sammenligningsalternativ til VO nå, og det samsvarer med vår oppfatning. Kombinasjonsbehandlingene fremstår som likeverdige, samtidig som VO kan ha en kostnadsfordel og gi grunnlag for økt konkurranse via anbudet.

I fase 2-studien CAPTIVATE hadde VI ved 5,5 år en PFS på 70 % hos pasienter uten del(17p)/TP53. I fase 3-studien CLL13 hadde VO en PFS på 69,8 % ved fem år. Obinutuzumab administrert i henhold til SmPC (åtte administrasjoner) resulterer i en legemiddelkostnad på 266 920 kr (AUP uten mva). Ibrutinib administrert i henhold til SmPC koster 703 888 kr (AUP uten mva). Kostnaden for Venclyxto vil være uendret, uavhengig av om det gis i kombinasjon med obinutuzumab eller ibrutinib. Selv med rabatt på ibrutinib, er det stor sannsynlighet at VO er et billigere behandlingsalternativ enn VI.

I danske Medicinrådets legemiddelanbefaling som tar hensyn til både effekt og pris er VO anbefalt førstevalg for samtlige KLL-pasienter. Venclyxto i tidsbestemt kombinasjon med ibrutinib er andrevalg. Først deretter kommer kontinuerlige behandlinger med BCRi. I Sverige er det innvilget refusjon for begge kombinasjonene i henhold til indikasjon. Vår oppfatning er likevel at tjenesten i Sverige i større grad foretrekker VO.

Det fremstår derfor underlig at rapporten ikke vurderer VO mot VI og tilsynelatende konkluderer som den gjør. Gitt status for refusjon i både Danmark og Sverige, og at VI allerede er innført også i Norge, så mener vi dette bør veie tyngst i vurderingen. Resultatene fra DMPs analyse av VO mot FCR/BR fremstår ubegrunnet høye og bør derfor tillegges liten vekt i beslutningen.

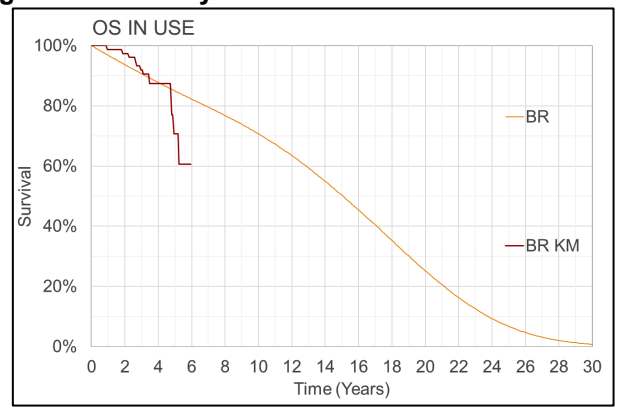
VO sikrer et likeverdig behandlingstilbud også for pasienter med komorbiditer
AbbVie ønsker å fremheve at det er et stort klinisk behov for å innføre kombinasjonen VO i Norge. Dette behovet er særlig stort hos den gruppen av pasienter som har kardiovaskulære komorbiditeter. En svensk registerstudie fant at om lag en tredjedel av pasientene som fikk en KLL-diagnose har en eller flere kardiovaskulære komorbiditeter. Studien inkluderte 2078 pasienter, hvilket tilsvarer så godt som alle som fikk en KLL-diagnose i Sverige i perioden 2007-2010. Det er derfor naturlig å tro at disse funnene også vil stemme godt med situasjonen for norske pasienter. Mange av disse pasientene vil ikke kunne motta behandling med kontinuerlig BTKi eller tidsbegrenset behandling med venetoklaks pluss ibrutinib fordi bruken av BTK-hemmere øker risikoen for kardiovaskulære hendelser. For eksempel inneholdt GLOW-studien (NTC03462719) fire dødsfall knyttet til 'sudden cardiac adverse events' i VI-gruppen. AbbVie har bred kontakt med det norske kliniske miljøet og er kjent med at det er et ønske om å kunne velge VO der kliniker mener dette passer best med pasientens kardiovaskulære risikoprofil. AbbVie anmoder derfor DMP til å legge vekt på dette under vurderingen av den kliniske nytten ved innføringen av VO for norske pasienter.

FCR gir betydelig økning i risikoen for sekundære maligniteter
AbbVie mener at det bør legges større vekt på de langsiktige negative effektene ved bruken av FCR. Det er godt dokumentert at FCR gir en betydelig økning i risikoen for sekundære maligniteter. Disse malignitetene kan ofte ha alvorlig prognoser slik som AML/MDS og det er kjent at dette vil bidra til redusert helse og overlevelse på lengre sikt. I femårsdataene på CLL13 kom det frem at forekomsten

av sekundære maligniteter (ekskludert Richters transformasjon og non-melanom hudkreft) var 2,0 per 1000 pasientmåned for kjemoimmunterapi mot 1,2 for VO. Dette tilsvarer en økning i forekomsten av sekundære maligniteter på omlag 66 % i disfavør av kjemoimmunterapi. FCR er en toksisk og krevende kjemoterapi og de relativt sett yngre pasientene i CLL13 har derfor bedre forutsetning for å tolerere behandlingen enn den gjennomsnittlige FCR-pasienten i norsk klinisk praksis, og vil dermed også oppnå bedre behandlingsresultat. Dette stemmer også med analyser fra CLL10 som kobler alder til en høyere forekomst av sekundær neoplasi etter bruk av FCR: "*Among the older patients >65 years of age the number of deaths was higher in the FCR arm in comparison to the BR arm. The main reason for the higher mortality of elderly in the FCR arm is the higher rate [of] secondary neoplasia, in particular solid tumors and hematologic malignancies with AML/MDS being the most common entity.*"

AbbVie mener at de langsiktige negative konsekvensene ved bruken av kjemoimmunterapi og i særdeleshet FCR ikke er tilstrekkelig belyst. Det er etter AbbVies syn rimelig å anta at den påviste forskjellen i forekomst av sekundære maligniteter vil påvirke overlevelsen til pasientene over tid og at dette bør vektlegges når man vurderer nytten ved å innføre VO.

DMP overestimerer overlevelsen for både BR og FCR i sin analyse



AbbVie har oppdatert modellen og analysen for FCR uegnet med 4-årsdata fra CLL13 og delt dette med DMP. I figuren sammenlignes den nye Kaplan-Meier-kurven for OS med DMPs modellering av OS for BR. Det er også viktig å presisere at FCR-pasientene i CLL13 var betydelig yngre (median 55 år) enn i norsk klinisk praksis (61 i henhold til DMP). Videre hadde 43 % av pasientene som mottok FCR i CLL13 mutert IGHV. Til sammenligning hadde kun 34 % av de FCR-aktuelle pasientene (alder≤65) i VO-gruppen mutert IGHV. Gitt den klart forbedrede prognosen som følger av mutert IGHV status er dette tydelig i disfavør av VO-armen i studien. Det er viktig å påpeke at unge, IGHV-muterte pasienter kan ha god respons på FCR, men denne pasientgruppen forekommer i langt mindre grad i norsk klinisk praksis enn den gjør i CLL13-studien. Det fremstår derfor som at OS for både BR og FCR gis en for optimistisk fremskrivning og dermed overestimeres av DMP sammenlignet med hva man kan forvente i norske klinisk praksis.

Kliniske eksperter konkluderte med at studiepopulasjonen i E1912 var overførbar til norsk klinisk praksis i forbindelse med vurderingen av ibrutinib. FCR-armen fra E1912 ble dessuten brukt som komparator ved innføringen av VI hvor den også ble tilpasset for å sammenlignes med de eldre pasientene fra CAPTIVATE. AbbVie er av den oppfating at hensyn også bør tas i vurderingen av VO for å sikre at sammenligningen med FCR er mest mulig korrekt i forhold til norsk klinisk praksis.

Vedlegg 3: DMPs tilsvar til Kommentarer fra produsent

AbbVie har presentert data fra 3-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien i den innsendte dokumentasjonen til DMP (datakutt 20.01.2022), og det er data fra dette tidspunktet som inngår i de helseøkonomiske analysene. Det foreligger publiserte data fra 4-års oppfølging i CLL13/GAIA-studien (datakutt 31.01.2023). Disse resultatene ble publisert etter at dokumentasjonen til metodevurderingen var innsendt til DMP, men data fra dette siste analysetidspunktet er ikke benyttet i de helseøkonomiske analysene, ettersom AbbVie ikke har sendt inn oppdatert dokumentasjon og oppdaterte helseøkonomiske modeller basert på disse dataene på et tidligere tidspunkt i metodevurderingen. DMP har imidlertid benyttet publiserte 4-års oppfølgingsdata støttende ved vurdering av framskrivninger i forbindelse med metodevurderingen, som også er redegjort for i denne rapporten.

Først nå, i forbindelse med ferdigstillelse av rapporten til denne metodevurderingen, har AbbVie delt denne informasjonen med DMP, og oppdatert modellen og analysene med 4-årsdata for FCR-uegnet pasientpopulasjon fra CLL13/GAIA-studien. DMP har ikke vurdert denne nye dokumentasjonen inngående, men vurderer at det ikke er hensiktsmessig på nåværende tidspunkt å gjøre ytterligere analyser basert på disse dataene. DMP ønsker likevel å kommentere at den innsendte figuren som er satt inn i Vedlegg 2, tilsynelatende viser at DMP bommer i sin framskrivning av OS for BR-behandlingsarmen. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at KM-kurven for OS for perioden fra 4 år og utover er basert på svært få pasienter. Det er velkjent at KM-kurvene blir en dårlig estimator for OS når få pasienter er under oppfølging. KM-kurvene kan vise drastiske endringer med bratte fall basert på bare noen få pasienter med hendelser, når den oppfulgte pasientpopulasjonen er liten, slik som her fra og med 4 år. Dette gjør at «halen» blir svært usikker, og DMP valgte derfor å ikke legge vekt på denne «halen» når vi vurderte framskrivninger. Som nevnt benyttet DMP tilgjengelige, publiserte 4-års oppfølgingsdata støttende ved vurdering av framskrivninger for alle behandlings-armene, ikke utelukkende for BR-armen.

I denne siste innsendelsen fra AbbVie framkommer det også at det nå foreligger 5-års oppfølgingsdata fra CLL13/GAIA-studien, som ble muntlig presentert på European Hematology Association (EHA) sin kongress i juni 2025 (1). DMP vurderer at dersom det skulle være aktuelt å gjøre ytterligere/nye analyser for denne kombinasjonsbehandlingen (VO), vil det i tilfelle måtte baseres på data fra dette siste datakuttet (datakutt ikke oppgitt). Nye data fra CLL13/GAIA-studien og innføring av nye behandlinger til bruk ved KLL, tilsier at det kanskje er berettiget med en ny egnethetsvurdering og en ny metodevurdering etter bestilling fra Bestillerforum hos Nye metoder. Det vil da måtte tas stilling til hvilke(n) komparator(er) som vil være mest relevant i norsk klinisk praksis.

Avslutningsvis minner DMP om at legemiddelets rettighetshaver, i dette tilfellet AbbVie, har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP både før, men også under en metodevurdering, og i henhold til bestilling fra Bestillerforum, slik at relevante forhold for metodevurderingen kan bli belyst.