

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2019_096
Handelsnavn (virkestoff)	Venclyxto (venetoklaks)
Virkningsmekanisme	Potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i KLL-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en revurdering av en metodevurdering for et kjent virkestoff. Legemidlet har markedsføringstillatelse (MT) i Europa for aktuell indikasjon (2018) ¹ .
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Metoden er fra før innført for store deler av aktuell, godkjent indikasjon, men begrenset til pasienter der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere (ID2018_017). Anmodning om revurdering gjelder derfor spesifikt for pasienter der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.
Dosering	Venetoklaks administreres som peroral tablett. Til pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling har venetoklaks følgende doseringsregimer: Startdose 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. For å redusere tumormasse og risikoen for TLS økes dosen gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. I kombinasjon med rituksimab, tidsavgrenset behandling: Post-titreringsdose 400 mg 1 gang daglig. Venetoklaks tas i 24 måneder fra syklus 1. Rituksimab administreres i syklus 2-6 etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen av venetoklaks. Hver syklus à 28 dager.
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	AbbVie
Bakgrunn	Legemiddelfirma ønsker en revurdering av gjeldende beslutning: <i>Beslutningsforum 25.09.2023:</i> 1. Venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer. 2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet. Beslutningen om at en BCL-2-hemmer ikke kunne brukes i sekvens etter en signalveishemmer, var på bakgrunn av at det ikke forelå klinisk dokumentasjon som belyste effekten av slik sekvensiell behandling².

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto-ii08_en.pdf

²

	ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere ble besluttet tatt i bruk i 2019 på bakgrunn av en kostnadminimeringsanalyse mot ibrutinib³. En rekke nye behandlinger for førstelinjesbehandling av KLL er besluttet og innført i 2025: ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL⁴. <i>Tidsbegrenset behandling.</i> ID2023_093 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q)⁵. <i>Tidsbegrenset behandling.</i> ID2024_073 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten anti-CD20-antistoff, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL⁶. <i>Tidsbegrenset behandling.</i> ID2016_006 Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL⁷. <i>Kontinuerlig behandling.</i> Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR). ID2020_033 Ibrutinib som førstelinjebehandling ved ubehandlet KLL til pasienter med del(11q22) mutasjon⁸. Innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller (11q22) mutasjon. <i>Kontinuerlig behandling.</i> ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL⁹. <i>Kontinuerlig behandling.</i> Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR).
--	--

³ <https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii/>

⁴ <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-venetoklaks-venclyxto/>

⁵ <https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-vii/>

⁶ https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_073/

⁷ <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv/>

⁸ <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-viii/>

⁹ <https://www.nyemetoder.no/metoder/akalabrutinib-calquence-indikasjon-iii/>

	ID2022_102 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne med KLL¹⁰. <i>Kontinuerlig behandling</i>. Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR).
Begrunnelse i forslag	AbbVie viser til nyere resultater fra studier hvor en BCL-2 hemmer er brukt i sekvens etter en signalveishemmer. En av kildene som refereres til, er CLL Collaborative Study of Real-World Evidence (CORE) studien publisert i 2025¹¹. Dette er en stor, multisenter real-world-studie som samler inn retrospektive data fra pasientjournaler hos pasienter med KLL. Studien rapporterer blant annet responsrater og PFS. Det henvises også til responsrater fra de avsluttende analysene av MURANO publisert i 2025¹² og en retrospektiv studie fra 2022, Thompson et al., (som blant annet inneholder pasienter fra MURANO)¹³. Det har siden VR ble besluttet ikke innført i sekvens etter behandling med en signalveishemmer (Nye Metoder 2023), blitt innført en rekke nye førstelinjesbehandlinger av KLL. AbbVie viser også til at prisen på venetoklaks har blitt redusert, og mener at en forenklet prissammenligning mellom kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer og tidsbegrenset VR burde være tilstrekkelig som beslutningsgrunnlag.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	AbbVie har presentert noen resultater fra tre publikasjoner for å dokumentere effekt av sekvensiell behandling av KLL, der VR er benyttet etter en signalveishemmer. AbbVie har ikke supplert DMP med data for relevante sammenlikningsgrupper, så DMP kan ikke si noe om effektstørrelsen av VR i en slik sekvens sammenliknet med annen sekvensiell behandling. I populasjonen som AbbVie viser til fra CORE-studien (som ser på BCL-2 hemmer etter BTK-hemmer), er både venetoklaks monoterapi og VR inkludert, hvor majoriteten av pasientene er behandlet med monoterapi venetoklaks. MURANO studien og Thompson et al. fra 2022 presenterer data på rebehandling med venetoklaks, heller ikke her er det vist resultater som kan si noe om effektstørrelsen. DMP er enig i at det foreligger mer data på sekvensiell behandling der VR benyttes etter en signalveishemmer, men av de dataene som har

¹⁰ <https://www.nyemetoder.no/metoder/zanubrutinib-brukinsa-indikasjon-iv/>

¹¹ Ghosh, N. et al. (2025), Treatment Effectiveness of Venetoclax-Based Therapy After Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: An International Real-World Study. Am J Hematol, 100: 511-515. <https://doi.org/10.1002/ajh.27563>

¹² Kater et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025 Jun 5;145(23):2733-2745. doi: 10.1182/blood.2024025525. PMID: 40009494

¹³ Thompson et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv 2022; 6 (15): 4553–4557. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007812>

	blitt presentert for DMP, er det vanskelig å sammenlikne eller sidestille ulike behandlingssekvenser. Ifølge handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer¹⁴, bør behandling av residiv først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å trenge behandling. <i>Behandlingsmulighetene ved residiv er:</i> <i>1: Venetoklaks + anti-CD20 antistoff inntil KR, MRD negativ eller inntil 24 måneder</i> <i>2: Kontinuerlig behandling med BTKIs (per i dag er kun ibrutinib aktuell) eller PI3KI.</i> <i>Etter vurdering Nye Metoder 2023 ble det besluttet at venetoklaks (Venclyxto) ikke kan brukes i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling med BTK eller BCL-2-hemmer.</i> <i>Fornytt behandling med kjemoimmunterapi hos pasienter hvor det ikke er påvist del(17p)/TP53-mutasjon er bare aktuelt hvis behandlingsresponsen har vart minst 3 år. Det bør utvises forsiktighet ved rebehandling med FCR pga. økt risiko for toksisitet og sekundær myeloid malignitet (evidensgrad B)</i> <i>Ved symptomatisk residiv innen 3 år etter tidsbegrenset behandling eller non-respons på behandling bør behandlingsregimet endres uavhengig av førstelinje behandling (evidensgrad A).</i> <i>Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling gitt at fornytt utredning ikke har avdekket del(17p) eller TP53-mutasjon (evidensgrad B).</i> <i>Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter initial behandling med kjemoterapi bør behandles med BTKIs, PI3KI eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff (evidensgrad A).</i> <i>Yngre pasienter som responderer på behandlingen bør vurderes for allogene stamcelletransplantasjon ved alder <70 år dersom de hadde primært resistent sykdom eller kort tid (<12 måneder) til andrelinje behandling (evidensgrad B).</i> Behandlingslandskapet for KLL er kraftig endret den siste tiden, og flere tidsbegrensede behandlingsalternativer som inneholder venetoklaks er besluttet tatt i bruk i førstelinje. En del av disse pasientene kan ha behov for rebehandling med venetoklaks eller en BTK-hemmer. DMP mener at det kan være grunnlag for å revurdere ID2019_096 på bakgrunn av at behandlingslandskapet i KLL er endret og at dette kan føre til at rebehandling med venetoklaks kan være mer aktuelt. Dette er også i henhold til handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer. DMP mener også at det er en styrke at det foreligger mer
--	--

¹⁴ <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll>

	dokumentasjon på effekten av sekvensiell behandling med VR etter en signalveisshemmer. Dette, i kombinasjon med en redusert pris på venetoklaks, kan være tilstrekkelig for at beslutningen kan revurderes.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.