Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Venetoklaks (Venclyxto)

I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling, spesifikt til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.

ID2019_096 revurdering

02.11.2026

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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. 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.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets 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 og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. 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 legemidlets 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 legemidlets 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).

Innholdsfortegnelse

Forord ... **1**
Innholdsfortegnelse ... **3**
Logg ... **4**
Metodevurdering av ID2019_096, revurdering ... **6**
Metode ... 6
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) ... 8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 8
Utvidet informasjon ... **10**
1. Nåværende klinisk behandlingsforløp ... **10**
1.1 Endring i terapeutisk landskap: ... 11
2. Klinisk evidensgrunnlag ... **12**
2.1 Oversikt over relevant studie ... 12
2.2 Resultater ... 13
2.2.1 Effekt ... 13
2.2.2 Sikkerhet ... 17
3. Økonomi ... **19**
3.1 Legemiddelkostnader ... 20
3.2 Andre kostnader ... 20
3.3 Totale kostnader for et behandlingsløp ... 20
3.4 Pasientgrunnlag ... 21
Referanser ... **22**
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... **23**
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... **24**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	29-10-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	19-01-2026
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-06-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	21-05-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	03-06-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	10-08-2026
Rapport ferdigstilt	02-11-2026
Total tid hos DMP[1]	154 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**147 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	2 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**
Andrea Lenartova	Helse Sør-Øst
Emadoldin Feyzi	Helse Midt-Norge
DMP har vurdert at begge de medisinske fagekspertene er inhabile for full deltakelse i metodevurderingen. De har bistått som fageksperter i begrenset omfang knyttet til innspill rundt behandling av KLL i norsk klinisk praksis. 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**
Ingrid Bettum	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har brukt KI til å velge ut relevante publikasjoner, datauttrekk, forbedre tekst, oppsummeringer og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes.		

Metodevurdering av ID2019_096, revurdering

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med rituksimab (VR). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjort en revurdering av ID2019_096 med gjennomgang av nye data som kan belyse nytte av behandlingen samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og en budsjettanalyse. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at VR har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet 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, pasientantall og forventet behandlingsvarighet.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	Metode ID2019_096 Venclyxto (venetoklaks) 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 Kommentar/begrunnelse Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Beslutning En metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse, men med en budsjettanalyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Abbvie
Preparat	Venclyxto
Virkestoff	venetoklaks
ATC-kode	L01X X52
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. **Legemiddelfirma ønsker en revurdering av gjeldende beslutning:** Beslutningsforum 25.09.2023 (1): 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 behandling. Bakgrunn: 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 kostnadsminimeringsanalyse mot ibrutinib (2).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Andre indikasjoner i KLL: ID2019_100 og ID2022_002, 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 (3). ID2022_002, venetoklaks + obinutuzumab ved tidligere ubehandlet KLL uten 17p/TP53 eller 11q er en revurdering av ID2019_100 og fikk ikke et nytt metodevurderingsoppdrag. Den relevante nye KLL-populasjonen uten 17p/TP53 eller 11q ble senere behandlet i ID2023_093, og venetoklaks i kombinasjon med CD 20 antistoff ble besluttet innført 22.09.2025 (4). ID2022_067, ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL. Besluttet tatt i bruk 10.02.2025 (5). ID2024_073, Akalabrutinib (Calquence) kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten anti-CD20-antistoff, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Besluttet tatt i bruk 25.08.2025 (6).
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.
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.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF/ i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

KLL, andrelinjes behandling av pasienter som tidligere har blitt behandlet med en signaleveishemmer	
Om sykdommen	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en indolent B-celle-neoplasi og den vanligste leukemiformen hos voksne i Norge, med om lag 300–380 nye tilfeller årlig. Sykdommen rammer hovedsakelig eldre, og mange pasienter har asymptomatisk sykdom ved diagnosetidspunktet. Sykdommen er som regel saktevoksende, og de fleste pasientene anbefales vanligvis observasjon fremfor behandling ved diagnosetidspunktet. Prognosen er god, men den varierer med sykdomsstadium og er dårligere ved enkelte genetiske variasjoner som del(17p)/TP53-mutasjon.
Pasientgrunnlag i Norge	AbbVie antar at 92 pasienter kan være aktuelle for behandling i Norge
Behandling i norsk klinisk praksis	Per i dag foreligger det ikke en beslutning om innføring av behandling med VR hvis det er benyttet en signalveishemmer i førstelinje. Rebehandling med venetoklaks etter tidsbegrenset behandling med venetoklaks i førstelinje er ikke metodevurdert. Retningslinjene anbefaler imidlertid at en behandling kan gjentas hvis pasienten har hatt lang remisjon. Per i dag kan BTK-hemmer benyttes i andrelinjes behandling etter behandling med en signalveishemmer, men venetoklaks kan ikke benyttes i henhold til vilkår for innføring i Nye metoder.
Plassering av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) i behandlingsalgoritmen	Behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Metodevurderingen gjelder der pasientene tidligere har blitt behandlet med en signalveishemmer.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Bestillingen for denne saken er en revurdering av 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 (1). Tidligere har utfordringen med denne vurderingen vært at det ikke har foreligget resultater som kunne belyse effekten av slik sekvensiell behandling. KLL er en saktevoksende kreftform, derfor har det tatt tid før slik evidens har blitt tilgjengelig. AbbVie har sendt inn eksempler på resultater som nå foreligger av sekvensiell behandling med signalveishemmere, der venetoklaks har blitt benyttet i andrelinjesbehandling i KLL. DMP har bedt AbbVie bruke tilgjengelige kliniske resultater til å anslå behandlingsvarighet og andel pasienter i norsk klinisk praksis for å gjøre en prissammenlikning av VR sammenliknet med kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer

Innlevert dokumentasjon belyser ikke relativ effekt av VR sammenlignet med andre behandlinger for pasienter som allerede har mottatt en signalveishemmer.

DMP har oppsummert de resultatene som AbbVie har sendt inn og et utvalg av disse resultatene er oppsummert her:

Den internasjonale real-world evidence-studien «CORE» (7), har undersøkt bruk av VR etter behandling med en kovalent BTK-hemmer. Studien inkluderte 2 293 pasienter, hvorav 205 fikk behandling med venetoklaks etter først å ha mottatt kontinuerlig behandling med en BTKi. Responsraten (ORR) i denne populasjonen var 79,4 %, median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 44,1 måneder, og median tid til neste behandling eller død (TTNT-D) var 44,2 måneder. I studieutvalget av pasienter som gikk fra 1. linjes (1L) kovalent BTKi (cBTKi) til 2. linjes (2L) venetoklaks, var ORR 85,1 %, median PFS 43,2 måneder, og median TTNT-D var ikke nådd.

AbbVie henviser også til resultater på rebehandling med venetoklakskombinasjoner etter tidsavgrenset behandling med venetoklaks i førstelinje.

Responsratene er ikke satt i forhold til andre behandlingssekvenser og DMP har derfor kun benyttet resultatene til budsjettberegninger med en prissammenlikning mot kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer.

Ressursbruk

DMP har sammenliknet kostnadene med kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer med tidsavgrenset behandling med VR. Behandlingslengdene som er benyttet i analysen er 44 måneder med en BTK-hemmer sammenliknet med to års behandling med VR. Kostnadene er presentert i et separat vedlegg med konfidensielle priser, da maksimal AUP gir et misvisende bilde av kostnadsforskjellene.

VR i KLL ble først vurdert av DMP i ID2018_017 i en kostnadsminimeringsanalyse ved en justert indirekte sammenligning av VR mot ibrutinib ved andrelinjesbehandling av KLL (2). Den indirekte sammenligningen viste at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi. DMP vurderte at budsjettvirkninger i andrelinje var egnet for å si noe om hvilken behandling som burde benyttes først etter tilbakefall hos pasienter hvor begge behandlingene var aktuelle. Beslutningen om å ta i bruk VR i andrelinjes behandling av KLL, fordret derfor at VR var et rimeligere alternativ enn kontinuerlig behandling med ibrutinib. I ettertid har prisene helseforetakene betaler for BTKi blitt betydelig redusert.

Abbvie har estimert at 92 pasienter kan være aktuelle for behandling med VR årlig.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Ved tilbakefall eller ved refraktær sykdom er KLL en mer alvorlig sykdom enn ved behov for førstelinjebehandling, bl.a. vil det være flere pasienter med genetiske variasjoner, som gir dårligere prognose, etter hvert som sykdommen progredierer til senere behandlingslinjer. Det er ikke gjort beregninger av alvorlighet i tidligere saker som kan overføres direkte til aktuelle pasienter i denne metodevurderingen.

Usikkerhet

KLL er en langsomt progredierende sykdom med behov for mange linjer med behandling. Det har manglet data for sekvensiell behandling med signalveishemmere. I denne metodevurderingen summeres det opp noe begrenset evidens på sekvensiell behandling der venetoklaks brukes etter en BTK-hemmer, i tillegg til noe dokumentasjon på rebehandling med venetoklaks. Disse dataene reduserer usikkerheten knyttet til klinisk effekt av slik behandling.

Utvidet informasjon

1. Nåværende klinisk behandlingsforløp

De fleste pasienter med KLL i tidlig stadium har ikke behandlingstrengende sykdom, og behandling igangsettes først når det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon på sykdomsprogresjon eller sykdomsrelaterte symptomer. Inntil da benyttes ofte en «watch and wait»-tilnærming (8). Ca. 90 % av KLL pasientene er i Binet stadium A ved diagnosetidspunkt, og disse pasientene vil ikke ha behov for behandling på dette tidspunktet (8). Over tid vil imidlertid omtrent 2/3 av pasientene få behov for behandling (9).

Når behandling er nødvendig, anbefaler norske retningslinjer, for pasienter uten del(17p) eller TP53-mutasjon, kombinasjonsbehandling bestående av en BCL2-hemmer (venetoklaks) og anti-CD20-antistoffer (obinutuzumab eller eventuelt rituksimab) i tolv måneder. Alternativt kan venetoklaks kombineres med en BTK-hemmer i 15 måneder (8).

De norske retningslinjene anbefaler følgende for førstelinjebehandling:

Førstelinjebehandling for pasienter uten del(17p) eller TP53-mutasjon:

- Alternativ 1: Kombinasjon av BCL2-hemmer og anti-CD20-antistoff i 12 måneder (evidensgrad A).
- Alternativ 2: Kombinasjon av BCL2-hemmer og BTK-hemmer i 15 måneder (evidensgrad A).

Førstelinjebehandling for pasienter med del(17p) eller TP53-mutasjon:

- Anbefalt behandling er kontinuerlig BTK-hemmer (evidensgrad A).
- Alternativ ved kontraindikasjon eller manglende gjennomførbarhet:
  Tidsbegrenset målrettet behandling med BCL2-hemmer + BTK-hemmer eller BCL2-hemmer + anti-CD20-antistoff (evidensgrad A).

Førstelinjebehandling dersom BCL2-hemmer ikke kan brukes:

- For pasienter med dårlig funksjonsstatus eller umutert IGHV-gen anbefales kontinuerlig BTK-hemmer.
- For pasienter med god funksjonsstatus, mutert IGHV-gen, og uten del(17p)/TP53-mutasjon eller del(11q), anbefales kjemoimmunterapi.

Behandling ved tilbakefall bestemmes ut fra remisjonsvarigheten (kortere eller lengre enn 3 år) og hvilken behandling som ble gitt i førstelinje.

DMP har bedt medisinske fageksperter om kommentarer på det terapeutiske landskapet som beskrives i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (8). Ved tidlig progresjon, det vil si progresjon innen 36 måneder etter behandlingen, vurderes det som aktuelt å endre behandlingsstrategi. Dersom progresjonen først oppstår etter 36 måneder, kan det være aktuelt å gjenta tidligere behandling, ettersom denne hadde god effekt. De medisinske fagekspertene trekker også frem at KLL er en heterogen sykdom hvor noen av pasientene vil ha behov for lite behandling og har lang remisjon, mens andre kan ha raskt progredierende sykdom. Det er derfor vanskelig å gi generelle svar.

Behandling med VR er per i dag ikke innført hvis pasientene har benyttet en signalveishemmer i førstelinje. Rebehandling med venetoklaks etter tidsbegrenset behandling med venetoklaks i førstelinje er ikke metodevurdert, men nasjonale retningslinjer anbefaler imidlertid at en behandling kan gjentas hvis pasienten har hatt lang remisjon. Per i dag kan BTK-hemmer benyttes i andrelinjes behandling etter behandling med en signalveishemmer, men venetoklaks kan ikke benyttes i henhold til vilkår for innføring i Nye metoder (1).

DMP mener det er rimelig å vurdere om denne begrensningen er hensiktsmessig.

1.1 Endring i terapeutisk landskap:

Det har siden VR ble besluttet ikke innført i sekvens etter behandling med en signalveishemmer (Nye Metoder 2023, (1)), blitt innført en rekke nye førstelinjesbehandlinger av KLL noe som har endret det terapeutiske landskapet for pasienter med KLL. Flere av disse behandlingsalternativene har fast behandlingsvarighet, der venetoklaks kombineres enten med anti-CD20-antistoff eller BTK-hemmer. Abbvie antar at på grunn av den høye effekten av disse behandlingene, som kan vare i flere år, vil mange pasienter ikke ha behov for ny behandling.

Oversikt over nylig innførte metoder til behandling av KLL:

ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL (5). Tidsbegrenset behandling.

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) (4). Tidsbegrenset behandling.

ID2024_073 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten anti-CD20-antistoff, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL (6). Tidsbegrenset behandling.

ID2016_006 Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17pdelesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL (10). Kontinuerlig behandling.
Følgende vilkår gjelder:
Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).

ID2020_033 Ibrutinib som førstelinjebehandling ved ubehandlet KLL til pasienter med del(11q22) mutasjon (11). 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. Kontinuerlig behandling.

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 KLL (12). Kontinuerlig behandling.
Følgende vilkår gjelder:
Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).

ID2022_102 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne med KLL (13). Kontinuerlig behandling.
Følgende vilkår gjelder:
Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).

Etter innføring av tidsavgrenset behandling i førstelinje, vil det kunne bli aktuelt å rebehandle pasienter hvis de har lang remisjon etter slik behandling for så å progrediere. Siden VR er indisert for behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling, kan det bli aktuelt å behandle med VR etter førstelinjebehandling med venetoklakskombinasjoner. Det vil være mulig å erstatte bruken av kontinuerlig BTK-hemmer med VR hvis pasientene har hatt lang remisjon (over36 måneder).

Den relevante sammenligningen er derfor kontinuerlig bruk av BTK-hemmer som monoterapi.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er MURANO-studien. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

MURANO	
Studie ID	NCT02005471
Design	Åpen, multisenter, randomisert fase III-studie
Studielokasjon	111 behandlingslokasjoner
Populasjon	Pasienter med relapserende/refraktær KLL, n=389
Intervensjon	Venetoklaks 400 mg daglig i 2 år + rituksimab de første 6 månedene
Komparator	Bendamustin + rituksimab, 6 måneders behandling
Primært endepunkt	PFS
Viktige sekundære endepunkter	Beste samlede respons (BoR), totaloverlevelse (OS)
Observasjonstid	
Datakutt	Primæranalyse 2017-05-08 Studieavslutning 2022-08-03

En utfordring ved de tidligere metodevurderingene av andrelinjesbehandling ved KLL, var at det ikke fantes dokumentasjon på effekt av VR etter tidligere behandling med en signalveishemmer (sekvensiell behandling med signalveishemmere). Abbvie har sendt inn dokumentasjon fra studier som nå kan belyse slik sekvensiell behandling. Det er imidlertid ikke utført et systematisk litteratursøk

som kan bekrefte at de innsendte resultatene danner et komplett bilde av den tilgjengelige kliniske evidensen.

AbbVie viser til selekterte nyere resultater fra studier hvor en BCL-2 hemmer er brukt i sekvens etter en signalveishemmer. DMP gjengir litteraturen som Abbvie har sendt inn.

En av kildene som refereres til, er KLL Collaborative Study of Real World Evidence (CORE). Studien ble publisert i 2025 (7). CORE-studien er en stor, multisenter (fra lokasjoner i USA, Canada og Europa) real-world-studie som har samlet inn retrospektive data fra pasientjournaler hos 2293 pasienter med KLL. 205 av pasientene ble behandlet med venetoklaks etter kontinuerlig behandling med BTK-hemmer. Studien rapporterer blant annet responsrater og PFS.

Det henvises også til responsrater fra de avsluttende analysene av MURANO publisert i 2025 (14) og en retrospektiv studie fra 2022, Thompson e al., (som blant annet inneholder pasienter fra MURANO-studien) (15). I Thompsom et al ble 46 pasienter med KLL rebehandlet med venetoklaks.

DMP har også bedt AbbVie om å sende inn kilder som dokumenterer behandlingsvarigheten for BTKi. Kildene omtalt over benyttes som grunnlag for slike estimater.

2.2 Resultater

DMP henviser til tidligere metodevurderinger for resultater på hele indikasjonen fra MURANO (2) og vil i denne revurderingen kun referere til det som foreligger av resultater på sekvensiell behandling med VR etter en signalveishemmer. DMP vil også gjengi kort effektresultater fra studier som har resultater på rebehandling med VR etter venetoklaks + obinutuzumab (VO) eller ibrutinib +venetoklaks (I+V).

2.2.1 Effekt

DMP har ikke mottatt et systematisk litteratursøk fra Abbvie, så det kan være kilder som er utelatt fra denne vurderingen. Abbvie mener at det ikke finnes studier eller data tilgjengelig på behandling med VR etter førstelinjebehandling med kombinasjonen VO eller I+V. DMP anser det som sannsynlig at det ikke foreligger tilstrekkelig med data per i dag til å etablere effekten av slik sekvensiell behandling.

Det finnes imidlertid nå data på bruk av venetoklaks i sekvens etter BTKi-monoterapi og som rebehandling etter behandling med venetoklaks i tidligere linjer.

2.2.1.1 Behandling med venetoklaks i sekvens etter BTKi

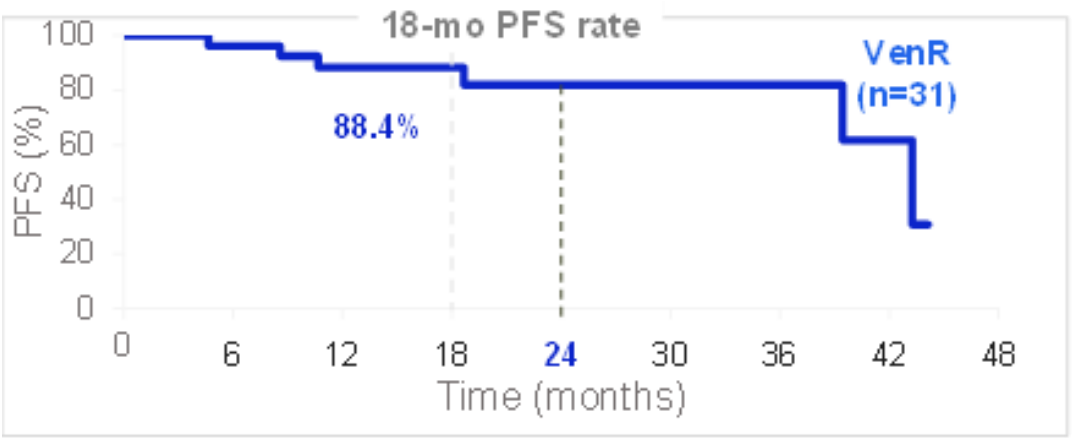
Den internasjonale real-world evidence-studien «CORE» (7), har undersøkt bruk av VR etter behandling med en kovalent BTK-hemmer. Studien inkluderte 2 293 pasienter, hvorav 205 fikk behandling med venetoklaks etter først å ha mottatt kontinuerlig behandling med en BTKi. 123 pasienter startet venetoklaks monoterapi (60,0 %), 64 startet VR (31,2 %), og 18 startet venetoklaks + obinutuzumab (VO; 8,8 %).

I den totale populasjonen på 205 pasienter var den totale responsraten (ORR) 79,4 %, median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 44,1 måneder, og median tid til neste behandling eller død (TTNT-D) var 44,2 måneder. I studieutvalget av pasienter som gikk fra 1. linjes (1L) kovalent BTKi (cBTKi) til 2. linjes (2L) venetoklaks, var ORR 85,1 %, median PFS 43,2 måneder, og median TTNT-D var ikke nådd.

I gruppen som gikk fra 2L cBTKi til 3L venetoklaks, hadde 63/73 (86,3 %) pasienter vært eksponert for kjemoterapi/kjemoimmunterapi (CT/CIT) før cBTKi. I denne delgruppen var ORR 78,6 % (blant 42/63

[66,7 %] pasienter med responsinformasjon), median PFS var 44,1 måneder (18-månedersrate: 80,7 %), og median TTNT-D var 44,2 måneder (18-månedersrate: 78,8 %). Totalt sett, blant pasientene behandlet med VR, var ORR 71,4 %, median PFS 39,5 måneder (18-månedersrate: 77,0 %), og median TTNT-D 37,4 måneder (18-månedersrate: 75,7 %).

Figur 1: PFS for pasienter behandlet med 2L VR etter 1L BTK-hemmer (n=31)



Data on File. Abbvie RRTI79461

DMP mener at resultatene indikerer at sekvensiell behandling med signalveishemmere har effekt. Basert på datagrunnlaget som har vært tilgjengelig kan det ikke gjøres en reell vurdering av effektstørrelsen sammenliknet med andre andrelinjebehandlinger da studiene ikke kan sammenliknes direkte (naivt). Tidligere metodevurdering har sidestilt BTKi og BCL-2 i andrelinjebehandling. KLL er en svært heterogen sykdom, så det er utfordrende å vurdere effektstørrelse på gruppenivå. Sekvensiell behandling med signalveishemmere i KLL er tatt i bruk i norsk klinisk praksis og i en rekke andre land. Denne forenklede metodevurderingen tar ikke stilling til effekten av BCL-2 hemmer i 2. linje brukt etter en signalveishemmer i 1. linje sammenliknet med andre behandlingssekvenser. DMP har sammenliknet kostnadene av venetoklaks brukt etter behandling med en signalveishemmer med kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer.

2.2.1.2 Rebehandling med venetoklaks

Det er nylig innført flere førstelinjebehandlinger med tidsbestemt varighet med kombinasjoner som inneholder venetoklaks. I henhold til nasjonal retningslinje anbefales det å gjenta en behandling dersom progresjon inntreffer senere enn etter 3 års remisjon. Dette åpner for muligheten for rebehandling med venetoklaks. AbbVie har sendt inn tilgjengelige resultater på slik rebehandling og DMP gjengir dokumentasjonen fra AbbVie:

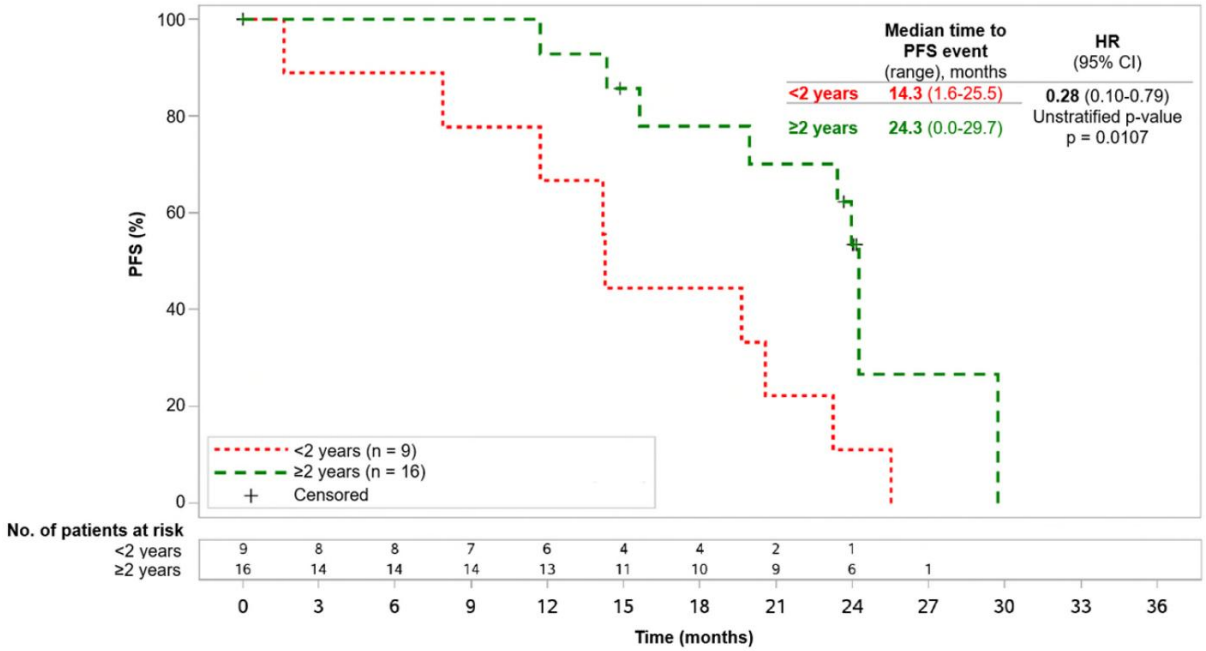
Det finnes kliniske data som støtter at rebehandling med venetoklaks er effektiv for en betydelig andel av pasienter med KLL. De tilgjengelige dataene er imidlertid begrenset til senere behandlingslinjer, AbbVie mener dette kan innebære en undervurdering av effekten rebehandling med venetoklaks ville hatt i andrelinje.

Rebehandling i MURANO-studien (sub-studie i MURANO-studien)

MURANO-studien evaluerte VR hos pasienter med residiverende/refraktær KLL. I en MURANO-substudie ble 25 pasienter, som tidligere hadde fått VR i settingen med residiverende/refraktær sykdom, senere rebehandlet med VR. 92 % av disse pasientene hadde minst en genvariasjon assosiert med høy risiko for videreutvikling av sykdommen, som del(17p), TP53-mutasjon, umutert IGHV eller genomisk kompleksitet (14).

Sykdomskarakteristika for pasienter rebehandlet med VR i MURANO- substudien
Median tid mellom siste dose venetoklaks i hovedstudien og første rebehandlingsdose med venetoklaks var 2,3 år (spennvidde 1,2–3,1). Median PFS for alle de 25 pasientene var 23,3 måneder. Median OS ble ikke nådd. Median oppfølgingstid i rebehandlingsarmen var 32,3 måneder. For de 16 pasientene som hadde minst 2 år fra siste dose av første behandlingsregime med VR til oppstart av rebehandling, var median tid til PFS-hendelse 24,3 måneder.

Figur 2: PFS etter tid til rebehandling med venetoklaks i MURANO.



DMP bemerker at det ikke er i henhold til behandlingsretningslinjene å rebehandle pasienter med under 2 års remisjon i norsk klinisk praksis. Pasienter med over 2 års remisjon er heller ikke nødvendigvis relevante, da det kun er aktuelt med rebehandling ved progresjon etter over 3 år. Resultatene tyder imidlertid på at lengre remisjon før det er nødvendig med rebehandling gir bedre PFS ved rebehandling.

Rebehandling i Thompson et al.
Dette var en internasjonal, retrospektiv multisenterstudie som undersøkte behandlingsutfall og sikkerhetsdata for pasienter med KLL som ble behandlet med et venetoklaksbasert regime i en hvilken som helst behandlingslinje, og som deretter ble rebehandlet med et nytt venetoklaksbasert regime i en senere behandlingslinje (15). Både førstelinjepasienter og pasienter med residiverende og/eller refraktær sykdom som ble rebehandlet med monoterapi, samt venetoklaksbaserte kombinasjonsbehandlinger, ble inkludert.

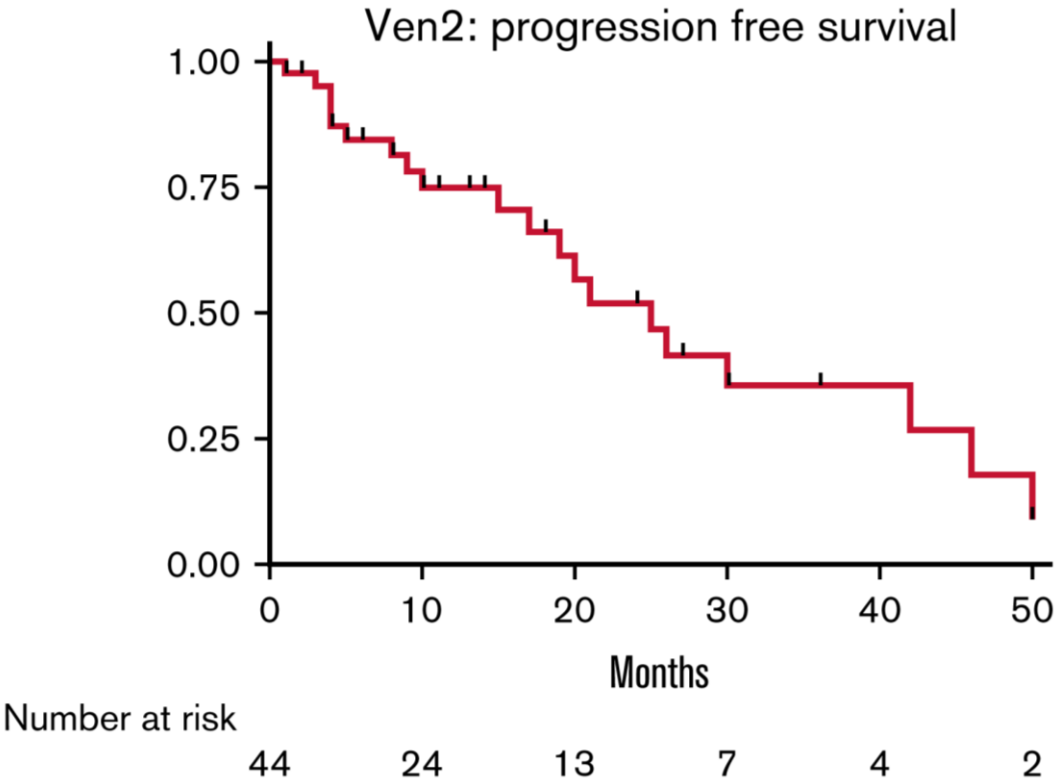
Totalt ble 46 pasienter identifisert, 11 av pasientene deltok også i MURANO-studien. De fleste pasientene (91,3 %) fikk sin første behandling med venetoklaks ved residiverende/refraktær sykdom.

Tabell 2: Baselinekarakteristika og kliniske data for initiell venetoklaksbehandling (Ven1) og rebehandling (Ven2)

Baseline characteristics*	**Results**	**(n = patients with available data)**
Median age at CLL diagnosis, y (range)	55.5 (24-75)	n = 46
Median age at Ven1 start, y (range)	64 (31-75)	n = 46
Male sex	73.9%	n = 46
Race	83.3% White	n = 42
	9.5% Black	
	7.1% Other	
Ven1 administered as part of a clinical trial	56.5%	n = 46
Ven1 as monotherapy	37.0%	n = 46
Ven1 as first-line treatment	8.7%	n = 46
Median prior lines of therapy (range)	2 (0-10)	n = 46
Prior BTKi	40.0%	n = 45
Del(17p)	25.0%	n = 44
TP53 mutation	15.6%	n = 32
Complex karyotype	20.5%	n = 39
IGHV unmutated	82.1%	n = 39
Rai stage at Ven1 start	0: 4.9%	n = 41
	I: 26.8%	
	II: 19.5%	
	III: 17.1%	
	IV: 31.7%	
TLS risk before treatment with Ven1	Low: 32.6%	n = 46
	Medium: 34.8%	
	High: 32.6%	
Ven1 regimen	Monotherapy: 37.0%	n = 46
	Ven-R: 47.8%	
	Ven-G: 4.3%	
	Ven-Ibrutinib: 2.2%	
	Other: 8.7%	
Ven1 stable dose of 400 mg daily	85.3%	n = 41
Ven1 clinical or laboratory TLS	6.1% (1 laboratory, 1 clinical)	n = 33
TLS risk before treatment with Ven2	Low: 47.1%	n = 34
	Medium: 38.2%	
	High: 14.7%	
Ven2 regimen	Monotherapy: 45.7%	n = 46
	Ven-R: 28.2%	
	Ven-G: 10.9%	
	Ven-Ibrutinib: 4.4%	
	Other: 10.9%	
Ven2 stable dose of 400 mg daily	80.5%	n = 41
Ven2 clinical or laboratory TLS	8.6% (2 clinical; 1 unknown)	n = 35

*Alle baseline karakteristika refererer til Ven1 med mindre annet er spesifisert.

Figur 3: PFS for rebehandling med venetoklaks



Tiden mellom avslutningen av den første venetoklaks-behandlingen og oppstart av rebehandling var median 16 måneder (variasjonsbredde 3–52 måneder; 84,8 % av pasientene hadde et intervall på ≥ 6 måneder; 58,7 % hadde et intervall på ≥ 12 måneder).15 % av pasientene hadde en annen behandlingslinje mellom venetoklaks-behandlingene og 40 % av pasientene hadde fått behandling med en BTK-hemmer før den aller første venetoklaks-behandlingen.

2.2.2 Sikkerhet

Ifølge preparatomtalen er de vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av enhver grad hos pasienter i MURANO studien som fikk VR; nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) er pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom (TLS) (16).

Sikkerhet ved behandling med VR er vurdert i en tidligere metodevurdering. AbbVie har presentert tilleggsdata som er relevante for rebehandling med venetoklaks. For pasienter som ble rebehandlet med VR i MURANO studien (14) var sikkerhetsdata i samsvar med hovedstudien (Tabell 3).

Tabell 3: Sikkerhet for rebehandlede pasienter i MURANO-studien.

	Retreatment with VR (n = 25)
Total no. of patients with ≥1 AE, n (%)	19 (76.0)
Total no. of AEs	60
Total no. of deaths, n (%)	8 (32.0)
Total no. of patients withdrawn from study due to an AE, n (%)	0
Total no. of patients with ≥1 AE with fatal outcome, n (%)	1 (4.0)
Total no. of patients with ≥1 serious AE, n (%)	13 (52.0)
Total no. of patients with ≥1 related serious AE, n (%)	4 (16.0)
Total no. of patients with ≥1 AE leading to withdrawal from any treatment, n (%)	2 (8.0)
Total no. of patients with ≥1 AE leading to dose interruption, n (%)	10 (40.0)
Total no. of patients with ≥1 AE leading to dose reduction, n (%)	2 (8.0)
Total no. of patients with ≥1 related AE, n (%)	10 (40.0)
Total no. of patients with ≥1 grade 3/4 AE, n (%)	16 (64.0)

3. Økonomi

For å sammenligne behandlingskostnader av VR med kontinuerlig BTKi som monoterapi, er det nødvendig å gjøre antakelser om behandlingsvarighet. VR gis i maksimalt 24 måneder, mens BTKi gis kontinuerlig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Abbvie mener derfor at endepunktet *tid til neste behandling eller død* best kan informere om behandlingsvarighet med BTKi.

I tråd med tidligere DMP-vurderinger av BTKi- og venetoklaksregimer som ikke har konkludert med forskjell i effekt, antar AbbVie lik tid til neste behandling eller død for de to behandlingsregimene. AbbVie mener at det beste estimatet finnes i CORE-studien, der 205 pasienter som fikk venetoklaksbehandling etter BTKi-behandling, hadde en median tid til neste behandling eller død på 44,2 måneder. AbbVie har derfor lagt til grunn at median tid til neste behandling eller død vil være 44 måneder for begge behandlingsarmene. Dermed er dette lagt til grunn som behandlingsvarighet med BTKi. For pasienter som behandles med VR er det lagt til grunn at alle pasientene fullfører hele behandlingen på 24 måneder.

Abbvie har ikke estimert kostnader knyttet til svinn.

DMPs vurdering
DMP har forespurt de medisinske fagekspertene om behandlingsvarighet av signalveishemmere i andrelinjesbehandling. En av de forespurte medisinske fagekspertene mener at faktisk varighet av behandling med VR i norsk klinisk praksis er ett år. DMP har beholdt 24 måneders behandlingsvarighet da dette er i samsvar med markedsføringstillatelsen. AbbVie henviser i sine kommentarer til rapporten til en nyere publikasjon på behandling med VR etter behandling med en BTKi (17), i denne studien var median behandlingstid med venetoklaks 22,9 måneder.

De medisinske fagekspertene har ikke gitt DMP et tallfestet estimat for behandlingsvarighet med BTKi som andrelinjebehandling av KLL. Et estimat de kunne bidra med er at 40 % vil avslutte behandlingen med BTKi i førstelinje innen to år, men de opplyser videre om at det vil være en høyere toleranse for bivirkninger i andrelinjes behandling.

AbbVie har brukt data for tid til neste behandling eller død fra CORE studien for å estimere behandlingstid med BTKi i andrelinje, basert på tall hentet fra behandling med venetoklaks i andrelinje. Antagelser for behandlingsvarighet for BTKi i andrelinje har fra tidligere metodevurderinger vært rundt 4-5 år. I en vurdering av nyere dato (ID2023_093, (4)) refereres det til ELEVATE-TN-studien med en behandlingsvarighet av akalabrutinib/BTKi på 45,7 måneder (50 sykluser) i etterfølgende behandling. DMP vurderer at et estimat på median behandlingslengde med BTKi i andrelinje på 44 måneder kan være en realistisk antagelse.

DMP legger til grunn de samme forutsetningene som AbbVie i sine analyser med 24 måneders behandlingsvarighet med VR og 44 måneder behandlingsvarighet med en BTK-hemmer. DMP bemerker at behandlingsvarighet ved kontinuerlig behandling med BTKi er usikker.

3.1 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Produktnummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Makaimal AUP ekskl. mva. pr. pakning
Venetoclaks (Venclyxto)	115754	10 mg	14 tabletter	735,68
Venetoclaks (Venclyxto)	537354	50 mg	7 tabletter	1 815,60
Venetoclaks (Venclyxto)	538776	100 mg	7 tabletter	3 614,00
Venetoclaks (Venclyxto)	528542	100 mg	14 tabletter	7 198,96
Venetoclaks (Venclyxto)	532535	100 mg	112 tabletter	55 749,68
Rituksimab (Mabthera)	494237	100 mg	2*10 ml	4 490,16
Rituksimab (Mabthera)	494286	500 mg	50 ml	11 215,12
Akalabrutinib (Calquence)	099916	100 mg	60 tabletter	55 873,76
Ibrutinib (Imbruvica)	143617	420 mg	28 tabeletter	54 659,04

3.2 Andre kostnader

Administrasjonskostnaden for rituksimab antas å være NOK 3555.

3.3 Totale kostnader for et behandlingsløp

I AbbVies hovedanalyse har de beregnet kostnader for BTK-hemmeren akalabrutinib. DMP bemerker at ibrutinib er rangert først i onkologianbudet ved behandling med BTK-hemmer i KLL. Analysen legger til grunn behandling med BTK-hemmer i 44 måneder og behandling med VR i 2 år.

Tabell 4: Resultater for et fullt behandlingsforløp, per pasient, basert på maksimal AUP, NOK

	VR	**Ibrutinib**
Inkludert mva.	1 967 345	3 265 715
Ekskludert mva.	1 578 853	2 612 572

Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene, og resultater med disse prisene vil fremkomme i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Beregninger basert på offentlige priser gir et misvisende bilde av kostnadsforskjellene.

3.4 Pasientgrunnlag

Pasientpopulasjon aktuell for behandling i norsk klinisk praksis:

AbbVie har hentet inn data fra NORDCAN på forekomsten av KLL i Norge i perioden 2020–2024. Prevalensen økte til over 4000 pasienter i 2024, AbbVie antar at nye mer effektive behandlinger øker overlevelsen og at siden disse behandlingene først nylig ble tatt i bruk i førstelinje i Norge, kan prevalensen forventes å øke videre.

Tabell 5: NORDCAN data innhentet av AbbVie

	2020	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**
Incidence in Norway	348	383	396	419	387
Prevalence in Norway	3 466	3 633	3 752	3 953	4 131

I AbbVies estimat av aktuelle pasienter for behandling med VR, tas det utgangspunkt i en insidens på 400 pasienter og en antakelse om at 2/3 av disse vil ha behov for behandling. Dette tilsvarer 267 pasienter. AbbVie har kommet med et anslag for antall pasienter som har behov for andrelinjes basert på vurderinger fra en tidligere metodevurdering fra DMP (ID2023_093) og estimerer at den aktuelle pasientpopulasjonen for VR kan være 92 pasienter. Dette er betydelig høyere enn anslaget som har blitt gitt fra medisinske fageksperter på forespørsel fra DMP om aktuelt antall i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med anser det som utfordrende å gi estimater på pasientantall, da nye behandlingsalternativer i førstelinje kan redusere behovet for behandling i andrelinje. DMP har derfor brukt pasientantallet som er lagt til grunn fra AbbVie, men antar at dette anslaget er noe høyt.

Referanser

1. NyeMetoder. Notat til bestillerforum ID2019_096 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/494dca/siteassets/documents/rapporter/id2019_096_venetoklaks_venclyxto_kombobeh_kll---notat-til-bestillerforum---kun-offentlig-versjon.pdf.
2. NyeMetoder. ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) 2019 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii/.
3. NyeMetoder. ID2019_100, ID2022_002 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. 2021 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-v/.
4. NyeMetoder. ID2023_093 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) 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-vii/.
5. NyeMetoder. ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi. 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-venetoklaks-venclyxto/.
6. NyeMetoder. ID2024_073 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten anti-CD20-antistoff, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_073/.
7. Ghosh N, Eyre TA, Brown JR, Lamanna N, Manzoor BS, Coombs CC, et al. Treatment Effectiveness of Venetoclax-Based Therapy After Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: An International Real-World Study. American J Hematol. 2025;100(3):511-5.
8. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram 2026 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram.
9. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. Jama. 2023;329(11):918-32.
10. NyeMetoder. ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IV som 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) 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv/.
11. NyeMetoder. ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon VIII Førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-viii/.
12. NyeMetoder. ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) - Indikasjon III 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) 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/akalabrutinib-calquence-indikasjon-iii/.
13. NyeMetoder. ID2022_102 Zanubrutinib (Brukinsa) - Indikasjon IV Monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/zanubrutinib-brukinsa-indikasjon-iv/.
14. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, Eichhorst B, Owen CJ, Assouline S, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025;145(23):2733-45.
15. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Advances. 2022;6(15):4553-7.
16. EMA. Preparatomtale Venclyxto [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf.
17. Davids MS, Eyre TA, Woyach JA, Roeker LE, Ferrajoli A, Wang Y, et al. Fixed-duration pirtobrutinib plus venetoclax–rituximab versus venetoclax–rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-322): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2026;408(10553):453-70.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 2 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientanslag, antatt behandlingsvarighet og dagens behandlingspraksis. DMP har beskrevet disse innspillene i rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Dersom slike innspill foreligger, angis de nedenfor.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

DMPs medisinske fagekspert mener at VR kun gis i ett år i Norge

DMP skriver: *«En av de forespurte medisinske fagekspertene mener at faktisk varighet av behandling med VR i norsk klinisk praksis er ett år.»* Dette innebærer altså en **halvering av den planlagte behandlingsvarigheten med VR**, sammenlignet med antakelsen om to års behandling i kostnadsberegningen. **Dette har en vesentlig innvirkning på kostnaden for VR,** som da blir omtrent 1 mill. kr inkl. MVA basert på maksimal AUP, og ikke 2 mill., og som i realiteten blir vesentlig lavere med konfidensielle avtalepriser.

AbbVie har beregnet kostnadene basert på full dose for venetoklaks + rituksimab (VR) og på at alle pasienter gjennomfører samtlige behandlingssykluser i løpet av 24 måneder frem til planlagt behandlingsstopp. I praksis vet vi at **behandlingsvarigheten i noen tilfeller er kortere** (f.eks. på grunn av progresjon), og at **dosereduksjoner forekommer**. Sammenligningsalternativet BTKi er en kontinuerlig behandling uten planlagt behandlingsstopp, noe som innebærer en høyere sannsynlighet for kassasjon og svinn, som vi ikke har tatt hensyn til i beregningene. Kostnadsberegningene er derfor **konservative i disfavør av VR** allerede når vi tar utgangspunkt i en behandlingsvarighet på 24 måneder. Men når en av DMPs eksperter oppgir at praksis for VR er å behandle i kun ett år, fremstår det som underlig at DMP lar dette stå ukommentert og uten å ta hensyn til det i kostnadsberegningen. Dette bør komme tydelig fra i rapporten, og i det minste belyses som et eget scenario med kostnadsberegninger. Og videre er det viktig at prisnotatet til Sykehusinnkjøp HF også belyser tilsvarende beregninger med konfidensielle priser slik at Beslutningsforum har et best mulig beslutningsgrunnlag.

Medisinsk behov for et venetoklaksbasert alternativ
Det er et betydelig medisinsk behov for å sikre tilgang til venetoklaks + rituksimab (VR) i andrelinjebehandling av KLL. For mange pasienter vil BTK-hemmere være et godt behandlingsalternativ ved tilbakefall, men dette gjelder ikke alle. Pasienter med kardiovaskulær komorbiditet, intoleranse eller resistens mot BTK-hemmere kan ha **behov for et venetoklaksbasert alternativ**. Dette gjelder en klinisk relevant pasientgruppe; svenske registerdata viser at **om lag 30 % av pasienter med KLL har kardiovaskulær komorbiditet,** noe som også samsvarer med tilbakemeldinger AbbVie har fått fra norske klinikere. Dersom disse pasientene samtidig ikke har tilgang til VR, vil komorbiditet og tidligere behandling i praksis kunne avgjøre om pasienten har tilgang til en effektiv målrettet behandling i andre linje. Dette kan **skape en ulikhet** der pasienter som kan behandles med BTK-hemmere har tilgang til målrettet behandling, mens pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke BTK-hemmere, står uten et tilsvarende behandlingsalternativ. Tilgang til VR er derfor viktig både for å dekke et medisinsk behov og for **å sikre et mer likeverdig behandlingstilbud** til norske KLL-pasienter.

Resultater fra en ny fase 3-studie med VR
Siden AbbVie sendte inn sin søknad, har det blitt offentliggjort nye data for VR hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med BTK-hemmere. Det dreier seg om studien BRUIN CLL-322 (1) (ikke i regi av AbbVie), som sammenligner den eksperimentelle kombinasjonen pirtobrutinib + VR med VR. Vi presenterer her noen av de mest relevante resultatene fra VR-armen:

- Pasientene som fikk VR, hadde mottatt en median på 2 tidligere behandlingslinjer, og 80 % (254 av 318 pasienter i ITT-populasjonen) hadde tidligere blitt eksponert for kovalente BTK-hemmere. Av disse hadde 71 % (181 av 254 pasienter) avsluttet behandlingen med det siste legemidlet i denne klassen på grunn av sykdomsprogresjon.
- Blant de 311 pasientene som ble behandlet med VR i sikkerhetspopulasjonen, var median behandlingstid med venetoklaks 22,9 måneder (IQR 16,2–23,2). For rituksimab var median behandlingstid 5,5 måneder (5,5–5,6).
  Median tid til neste behandling var ikke nådd for VR. Kaplan-Meier-kurven for VR ender på over 50 % ved et tidspunkt senere enn 50 måneder.
- Dosereduksjon av venetoklaks på grunn av bivirkninger forekom hos 86 (28 %) av 311 pasienter i VR-gruppen.

Resultatene fra studien tyder på at AbbVie og DMP har overvurdert kostnadene ved VR, ettersom studien viser at ikke alle pasienter behandles med full dose venetoklaks i hele 24 måneder, og at det i tillegg forekommer dosereduksjoner. Studien indikerer også at tiden til neste KLL-behandling er lengre enn 44 måneder. Dersom man antar lik effekt, innebærer dette økte kostnader for alternativet med kontinuerlig behandling med BTK-hemmere.

Referanser:

1. Davids MS, Eyre TA, Woyach JA, Roeker LE, Ferrajoli A, Wang Y, et al. Fixed-duration pirtobrutinib plus venetoclax–rituximab versus venetoclax–rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-322): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2026 Aug 1;408(10553):453–70. doi:10.1016/S0140-6736(26)01204-3