
VENETOCLAX (VENCLYXTO) I KOMBINATION MED RITUXIMAB

KRONISK LYMFATISK LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab er indiceret til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som tidligere har modtaget mindst én anden behandling. I Danmark kandiderer omkring 150 patienter til den ansøgte indikation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Abbvie.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab, sammenlignet med venetoclax (Venclyxto) monoterapi (P1), ibrutinib (P2), chlorambucil i kombination med obinutuzumab (P3a) samt bendamustin kombination med rituximab (P3b).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af venetoclax i kombination med rituximab. De følgende inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

- P1: De gennemsnitlige meromkostninger for venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi til den nævnte indikation er ca. [REDACTED].
- P2: De gennemsnitlige meromkostninger for venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib til den nævnte indikation er ca. [REDACTED].
- P3a: De gennemsnitlige meromkostninger for venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med chlorambucil i kombination med obinutuzumab, til den nævnte indikation er ca. [REDACTED].
- P3b: De gennemsnitlige meromkostninger for venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab sammenlignet med bendamustin i kombination med rituximab, til den nævnte indikation er ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. ca. - 620.000 DKK for P1, ca. -1,9 mio. DKK for P2, ca. 275.000 DKK for P3a og ca. 400.000 DKK for P3b.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] for P1, ca. [REDACTED] for P2, samt hhv. ca. [REDACTED] for P3a og [REDACTED] for P3b i år 1-5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. - 13,5 mio. DKK år 5 for P1 i år 5, Ca. -70,4 mio. DKK for P2 i år 5, ca. 400.000 DKK for P3a i år 5 og 3,2 mio. DKK for P3b år 5.

Konklusion

Behandling med venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab er forbundet med besparelser sammenlignet med P1 og P2 og med høje meromkostninger for P3. Analysens resultat drives af lægemiddelomkostningerne samt behandlingslængden.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BSC	Best supportive care
CIRS	Cumulative illness rating scale
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable region
MAIC	Matched adjusted therapy comparison
OS	Samlet Overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
R	RituximabX
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med venetoclax (Venclyxto) + rituximab	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.2 Amgro's følsomhedsanalyse	16

4 Budgetkonsekvenser	18
4.1 Ansøgers estimater	18
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	18
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgro's estimater af budgetkonsekvenserne	19
4.3 Amgro's følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	20

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

6 referencer	22
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Abbvie
Handelsnavn:	Venclyxto
Generisk navn:	Venetoclax
Indikation:	Voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi der har modtaget mindst én tidligere behandling (2. linjebehandling)
ATC-kode:	L01XX52

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	21-08-2019
Endelig rapport færdig:	30-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	35 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab (R) er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som har modtaget mindst én tidligere behandling (2. linjebehandling). Abbvie (herafter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af venetoclax (Venclyxto) og har den 15.08.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab, som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Den økonomiske analyse blev godkendt 21.08.2019. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne, ved anbefaling af venetoclax (Venclyxto)+ R, som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med venetoclax (Venclyxto) + R med behandling med venetoclax monoterapi (P1), ibrutinib (P2), chlorambucil + obinutuzumab (P3a) og bendamustin + R (P3b).

1.2 Patientpopulation

Kronisk lymfatisk leukæmi er en hæmatologisk kræftsygdom, som opstår i kroppens B-lymfocytter og påvirker cellernes regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-lymfocytter bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellerne normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Symptomerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er relaterede hertil og omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, træthed, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens(1).

Kronisk lymfatisk leukæmi er den mest almindelige type leukæmi i de vestlige lande, og diagnosen udgør her ca. 30 % af samtlige leukæmier. Incidensen er i Danmark ca. 6-7 pr. 100.000 indbyggere pr. år, og der registreres ca. 450-500 nye tilfælde om året i Danmark. Det estimeres, at ca. 4.000 patienter lever med sygdommen i Danmark og medianalderen er ved diagnose 70 år, og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen(2-4).

Kronisk lymfatisk leukæmi er ofte asymptomatisk på diagnosetidspunktet og kan blive opdaget tilfældigt efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af persisterende lymfocytose, dvs. > 5 mia. monoklonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie og sygdommens aggressivitet (risikoprofil på baggrund af cytogenetiske forandringer, immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV)-mutationsstatus). Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patienternes prognose. Kronisk lymfatisk leukæmi har ofte et indolent forløb, hvor patienterne med tidlige stadier og langsomt progredierende sygdom følges ved årlige kontroller eller afsluttes til egen læge. Median overlevelse fra diagnosetidspunktet varierer fra 4 til > 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil(1).

1.3 Nuværende behandling

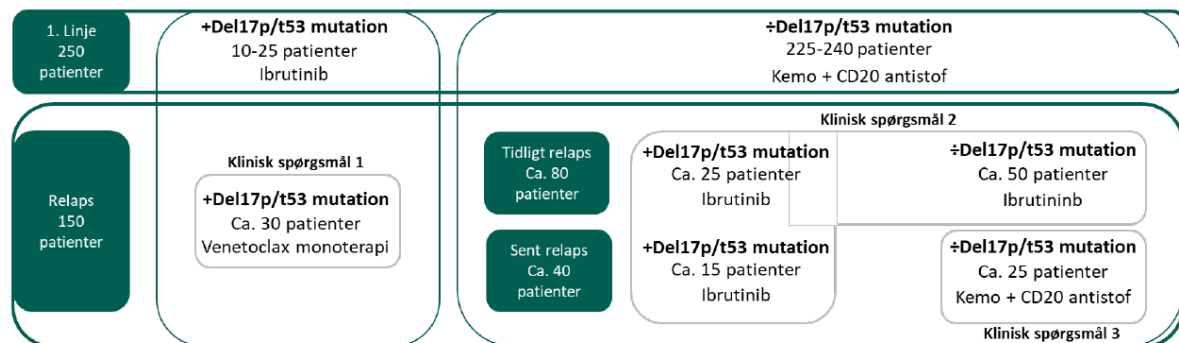
Patientpopulationen opdeles i behandlingsøjemed efter, hvorvidt de har deletion 17p/p53-mutation eller ej, og behandlingsstrategien afhænger af patientspecifikke faktorer (performancestatus, komorbiditet (cumulative illness rating scale (CIRS)), alder, præferencer), sygdomskarakteristika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (FISH), mutationsstatus) og behandlingsmuligheder(1).

Hvorvidt patienterne har deletion 17p/p53-mutation eller ej er afgørende for, om de i 1. linje er kandidater til cytostatika i form af enten chlorambucil, fluradabin og cyclofosamid, eller bendamustin i kombination med et CD20-antistof. Patienter med deletion 17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinasehæmmeren ibrutinib(1).

For patienter uden deletion 17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og CD20-antistof af patientens alder, performancestatus og mængden af komorbiditet(5). Traditionelt har man anvendt cytostatika i 1. linje, når det

var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion17p/p53-mutation senere i sygdomsforløbet kan udelukke behandling med cytostatika. Desuden har man god dokumentation for effekt og bivirkninger ved de velkendte kemoterapier, mens viden om den langsigtede effekt af nyere behandlinger er sparsom. I takt med nye og mere målrettede behandlingsmuligheder er der en tendens til at bevæge sig væk fra anvendelse af cytostatika, blandt andet fordi cytostatika er forbundet med langvarig immundepletion(1).

Figur 1 viser nuværende behandlingsalgoritme. Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 2. linje(5). Ved tidlig relaps behandles både patienter uden og patienter med nytillkommen deletion17p/p53-mutation med ibrutinib (ca. 90 patienter)(5). Patienter, der i 1. linje blev behandlet med ibrutinib, behandles hovedsageligt med venetoclax monoterapi (ca. 30 patienter). Hos patienter uden deletion17p/p53-mutation med sen relaps (senere end 3 år efter sidste behandling) kan kemoterapi i kombination med et CD20-antistof gentages (ca. 25 patienter)(1).



Figur 1: Behandlingsalgoritme med angivelse af fagudvalgets estimater af populationsstørrelser og mest anvendte behandling.

Fagudvalget vedr. kronisk lymfatisk leukæmi's angivelse af antallet af patienter i de forskellige grupper er baseret på estimater fra tidligere RADS-behandlingsvejledning, viden om tid til første relaps, og forekomsten af deletion17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet(6–9).

I nuværende dansk klinisk praksis skelnes der i behandlingsøjemed ikke imellem, hvorvidt patienterne har IGHV-mutation eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Patienter med non-muteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med muteret sygdom. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-mutation er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at den praksis på sigt vil blive gældende i dansk sammenhæng(10–12).

1.4 Behandling med venetoclax (Venclyxto) + rituximab

Indikation

Voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som har modtaget mindst én tidligere behandling.

Virkningsmekanisme

Venetoclax (Venclyxto) hæmmer det antiapoptotiske protein BCL-2, som er overudtrykt i B-cellerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi. Forøget BCL-2 øger tumorcellernes overlevelse og er associeret med resistens mod kemoterapi.

Dosering

Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab skal til den ansøgte indikation doseres som følger:

- Venetoclax (Venclyxto) p.o. 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og 24 måneder frem
- Fra uge 6, i 6 serier a 28 dage rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret følgende komparatorer til følgende populationer(1):

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Patienter med deletion17p/p53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje	Venetoclax monoterapi, doseret som følger: Venetoclax p.o. 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og frem til progression
P2: Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der oplever behandlingskrævende relaps eller behandlingssvigt mindre end 3 år efter behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof og/eller patienter med sen relaps og nytilkommen deletion17p/p53-mutation.	Ibrutinib p.o. 420 mg dagligt indtil progression
P3: Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof	P3a: Chlorambucil i kombination med obinutuzumab doseret som følger i 6 serier a 28 dage: Chlorambucil p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 Obinutuzumab s.c. 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i serie 2-6. P3b: Bendamustin i kombination med rituximab doseret som følger i op til 6 serier a 28 dage: Bendamustin i.v. 70-90 mg/m ² på dag 1 og 2 Rituximab i.v. 375 mg/m ² på dag 1 i første serie, herefter i.v. 500 mg/m ² på dag 1 i efterfølgende serier.

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af venetoclax (Venclyxto) + rituximab til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi:

Kliniske spørgsmål:

- **P1:** Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi til behandling af patienter med deletion17p/p53-mutation, som oplever relaps eller behandlingssvigt efter behandling med ibrutinib?
- **P2:** Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib til 2.-linjebehandling af patienter, der er behandlet med kemoterapi i kombination med et CD20-antistof i 1. linje?
- **P3:** Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med kemoterapi i kombination med CD20-antistof til behandling af patienter uden deletion17p/p53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med venetoclax (Venclyxto) + R med behandling med venetoclax (Venclyxto) monoterapi (P1), Ibrutinib (P2), chlorambucil + obinutuzumab (P3a) og bendamustin + R (P3b) til voksne patienter med CLL, der har modtaget mindst en tidligere behandling. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, bivirkninger, patienttid og transport samt omkostninger til efterfølgende behandlinger og best supportive care (BSC).

Amgros' havde flere indvendinger mod første indsendte model. Det er kun den seneste model der præsenteres i følgende afsnit.

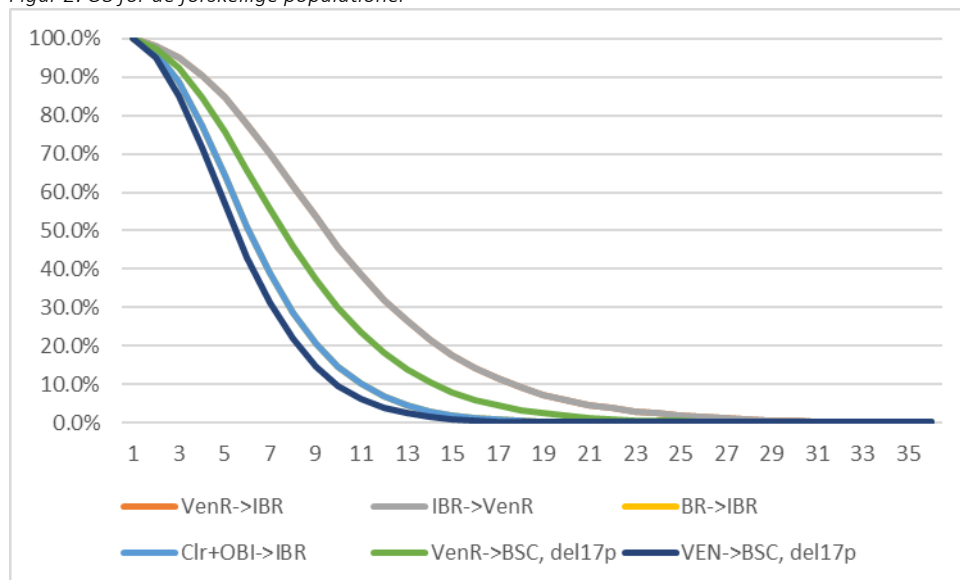
2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt 4 økonomiske modeller for de 3 kliniske spørgsmål og 4 komparatorer. Modellerne er alle en partitioned survival model, der inkluderer stadiene overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og progression (PD). Ansøger har ekstrapoleret studiedata fra MURANO-studiet, og anvendt Weibull distribution, der viser det bedste statistiske fit (AIC/BIC) til Kaplan-Meier PFS-kurven og OS-kurven. Da behandlingen med venetoclax (Venclyxto) + R gives 24 måneder efter indkørselsfasen, stopper behandlingen for venetoclax (Venclyxto) + R efter denne behandlingsperiode.

Ansøger inkluderer desuden omkostninger ud fra behandlingssekvenser. Efterfølgende behandling efter progression er beregnet ud fra PFS og OS, hvor OS justeres ud fra hhv. 2. linjebehandling og 3. linjebehandling. Se figur 2. X akser er tid vist i antal år og y akser er overlevelse i procent.

Figur 2: OS for de forskellige populationer



*Da frekvenserne VenR->IBR og BR->IBR er ens med overlevelseskurven IBR->VenR, er det kun denne kurve som illustreres

Tiden patienten befinder sig i hver af sygdomsstadierne relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager, og omkostningerne er relateret til behandlingen. Patienterne behandles når de befinder sig i PFS og PD stadierne.

Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner venetoclax (Venclyxto) + R med venetoclax (Venclyxto) monoterapi (P1), ibrutinib (P2), chlorambucil + obinutuzumab (P3a). Disse er derfor baseret på narrative sammenligninger.

Den økonomiske analyse, for behandling med venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med venetoclax (Venclyxto) monoterapi (P1), er baseret på 3 kliniske studier (13–15) og en matched adjusted indirect comparison (MAIC). Ansøger anvender forskellen i Hazard Ratio (HR) mellem studierne til at beregne forskellen mellem behandlingerne, og anvender HR på de kliniske forløbsdata i MURANO-studiet(16,17). Patienten modtager enten venetoclax (Venclyxto) + R, og modtager BSC efter progression, eller starter behandling med venetoclax (Venclyxto) monoterapi, og modtager BSC efter progression.

I den økonomiske analyse for behandling med venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med ibrutinib (P2), antages ibrutinib at have samme PFS og OS som venetoclax (Venclyxto) + R(17). Patienten modtager enten venetoclax (Venclyxto) + R, og derefter ibrutinib ved progression, eller patienten modtager ibrutinib, derefter venetoclax (Venclyxto) + R. Patienten modtager herefter BSC i begge behandlingsfrekvenser indtil død.

I den økonomiske analyse, for behandling med venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med bendamustin + R (P3b), er venetoclax (Venclyxto) + R blevet direkte sammenlignet i MURANO-studiet(17). Patienten modtager enten venetoclax (Venclyxto) + R, og derefter ibrutinib ved progression, eller patienten modtager bendamustin + R, derefter ibrutinib. Patienten modtager herefter BSC i begge behandlingsfrekvenser indtil død.

Den økonomiske analyse for behandling med venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab (P3a), antages chlorambucil + obinutuzumab at have samme behandlingseffekt som bendamustin + R på baggrund af 2 studier der viste samme relative effekt som bendamustin + R (18,19). Behandlingslængden for chlorambucil + obinutuzumab er således sat til den samme som bendamustin + R(P3b), som er beregnet i MURANO-studiet(17). Patienten modtager enten venetoclax (Venclyxto) + R, og derefter ibrutinib ved progression, eller patienten modtager chlorambucil + obinutuzumab, derefter ibrutinib. Patienten modtager herefter BSC i begge behandlingsfrekvenser indtil død.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer der er stor usikkerhed for OS- og PFS-estimerne beregnet for venetoclax (Venclyxto) monoterapi, ibrutinib og chlorambucil + obinutuzumab, da disse ikke er baseret på en direkte sammenligning, men accepterer ansøgers metoder, da der ikke eksisterer andre data.

Da der ikke forefindes data til ekstrapolering mellem alle komparatorer er forløbsdataene håndteret ud fra HR, der er forbundet med usikkerheder.

Amgros vurderer der er stor usikkerhed ved at inkludere efterfølgende behandlinger, da studierne kun rapporterer overlevelseshøjde, og ikke tager højde for effekten af efterfølgende behandlinger. Der findes ikke flere mulige valg af efterfølgende behandling, og inkludering af efterfølgende behandling beror sig derfor i dette tilfælde på et skift i behandlingsfrekvens mellem ansøgte indikation og i forvejen anvendte behandling (komparator) eller ens efterfølgende behandling.

Amgros accepterer ansøgers model tilgang.

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse der ekskluderer efterfølgende behandlinger, for at belyse usikkerheden omkring disse.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 600 cyklusser af 28 dage, svarende til 46 år hvor alle patienter er døde. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % jf. Amgros' metodevejledning.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

Følgende afsnit redegør for omkostninger inkluderet i ansøgers analyse.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler.

I tabel 2 ses lægemiddelpriserne for venetoclax (Venclyxto), rituximab og komparatorer.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (september 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Venetoclax (Venclyxto)	10 mg	14 stk.	██████	Amgros
	50 mg	7 stk.	██████	Amgros
	100 mg	7 stk.	██████	Amgros
	100 mg	14 stk.	██████	Amgros
	100 mg	112 stk.	██████	Amgros
Rituximab	500 mg	1 stk.	██████	Amgros
Ibrutinib	420 mg	28 stk.	██████	Amgros
Chlorambucil	2 mg	25 stk.	██████	Amgros
Obinutuzumab	1000 mg	1 stk.	██████	Amgros
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 stk.	██████	Amgros

Den anvendte dosering af lægemidlerne er baseret på lægemidlernes SPC'er(20–24). Ansøger antager at en gennemsnitlig patient vejer 70 kg og har et overfladeareal på 1.89 m².

Amgros' vurdering

Amgros har udskiftet de indsendte lægemiddelpriser fra AIP til SAIP.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang til lægemiddelomkostninger er acceptabel.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne. Dette inkluderer omkostninger til indlæggelse ved opstart, ambulante besøg, både opstartsbesøg og årlige besøg.

Ansøger antager at patienten indlægges i 24 timer i de 5 uger hvor patienten er i optitreringsfasen af venetoclax (Venclyxto) på baggrund af SPC'et. Behandling med chlorambucil + obinutuzumab antages et ambulant besøg per cyklus. Der er antaget samme monitorering for bendamustin + R.

Behandling med ibrutinib antages at gives indenfor 3 årlige ambulante besøg. For BSC antager ansøger at patienten indlægges 30 dage, da patienterne her progredierer fra 3. linjebehandling og har opbrugt alle relevante medicinske behandlingsmuligheder.

Tabel 3 viser monitoreringsfrekvenser estimeret af ansøger år 1 og efterfølgende år i behandling for hvert behandlingsregime.

Tabel 3: Monitoreringsfrekvenser for behandlingerne.

Behandling	Indlæggelse ved behandlingsstart	Ambulatoriebesøg opstart	Ambulatoriebesøg Per år
Venetoclax (Venclyxto) + R	5	0	3
Venetoclax (Venclyxto) mono	5	0	3
Ibrutinib	0	0	3
Chlorambucil + obinutuzumab	0	6	3
Bendamustin + R	0	6	3
BSC	30	0	3

Ansøger har estimeret enhedsomkostninger for monitorering ved brug af ambulante 2017 DRG-takster og Rigshospitalets priskatalog fra klinisk biokemisk afdeling. Tabel 4 viser omkostninger til monitorering.

Tabel 4: Enhedsomkostninger for DRG-takster 2017 til monitorering, fremskrevet til 2019-værier

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Indlæggelse	4.249	DAGS-takst 2017: Sengedagstakst Hæmatologisk afdeling
Ambulatoriebesøg	2.045	DAGS-takst BG50A+DG30L

Administrationsomkostninger

Ansøger antager at administrationsomkostninger er inkluderet i ambulatoriebesøgene.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer der kan være flere omkostninger forbundet med administrationer for de forskellige lægemidler, men at dette har lille betydning for analysens resultat.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger. Bivirkninger større end grad 3 samt med forekomst $\geq 5\%$ er inkluderet, og er baseret på studierne anvendt for den kliniske merværdi (13–17). Bivirkningsomkostningerne antages at forekomme det første år, efter behandlingsstart.

Se tabel 5 og tabel 6 for bivirkningsfrekvenserne og omkostninger forbundet med bivirkninger.

Tabel 5: Bivirkningsfrekvens per behandling, %

	P1	P2	P3a	P3b	VEN
Anæmi	10.82	4.62	11.70	13.83	13.83
Anæmi (autoimmun)	2.58			1.60	5.33
Febril neutropeni	3.61		7.9	9.57	4.44
Infusionsrelaterede reaktioner	2.06			5.32	
Neutropeni	58.76	16.41	52.50	39.89	39.11
Pneumoni	6.19	6.67	14	7.98	6.67
Trombocytæmi	6.19	5.64	19.6	10.11	13.33

Tabel 6: Enhedsomkostning for bivirkning, DRG-takster fra 2017, fremskrevet til 2019

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	32.747,60	DRG-takst 2017: Hæmalytiske anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m
Anæmi (autoimmun)	32.747,60	DRG-takst 2017: Hæmalytiske anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m
Febril neutropeni	46.417,95	DRG-takst 2017: Granulo- og trombocytopeni
Infusionsrelaterede reaktioner	522,41	DRG-takst 2017: Småskader
Neutropeni	46.417,95	DRG-takst: Granulo- og trombocytopeni
Pneumoni	25.271,58	DRG-takst: Lungebetændelse og pleurit, pat. 18-59 år
Trombocytæmi	16.896,76	DRG-takst: Koagulationsforstyrrelser

Amgros' vurdering

Amgros vurderer der kunne være flere omkostninger forbundet med bivirkninger, hvis omkostningerne relaterede sig til behandlingscyklus. Omkostninger har dog mindre betydning for analysens resultat.

Amgros accepterer ansøgers fremgangsmåde.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort ud fra lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer tiden på hospitalet og transporttid. Ansøger antager patienter bruger 24 timer per indlæggelse og 1,5 time per ambulant besøg inkl. transportomkostninger frem og tilbage. Ansøger anvender Amgros' enhedsomkostning for patienttid, som er 182,72 kr. per time, og patienttransportomkostninger på 100 kr. per besøg.

Estimerede patienttid og transportomkostninger kan ses i tabel 7.

Tabel 7: Transport- og patienttid baseret på behandlingsregime

Behandling	Patienttid 1. år [Timer]	Patienttid efterfølgende år [Timer]	Transport 1. år [Antal]	Transport efterfølgende år [Antal]
Venetoclax (Venclyxto) + R	126	6	16	6
Venetoclax (Venclyxto) mono	30	6	6	6
Ibrutinib	150	6	18	6
Chlorambucil + obinutuzumab	126	6	16	6
Bendamustin + R	150	6	18	6
BSC	726	6	66	6

Amgros' vurdering

Amgros mener at omkostninger for 24 timers patienttid for en indlæggelse er en overestimering. Dette har lille betydning for analysens resultat.

Amgros accepterer ansøgers estimerer.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet nogle følsomhedsanalyser.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer der er usikkerheder forbundet med estimererne for hospitalsomkostninger og patienttid. Amgros har selv undersøgt betydningen af usikkerheden ved disse estimerer.

Amgros vurderer det er relevant at se på omkostningernes betydning uden efterfølgende behandlingsregime, og udarbejder en følsomhedsanalyse der undersøger de inkrementelle omkostninger herved.

Amgros har selv undersøgt usikkerhederne forbundet med estimererne for monitorering og patienttid. De har mindre betydning for analysens resultat. Amgros præsenterer derfor ikke disse følsomhedsanalyser.

Amgros udarbejder selv en følsomhedsanalyse der belyser betydningen af ekskludering af efterfølgende behandlingsregimer. Resultatet kan ses i afsnit 3.2.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 8, 9, 10 og 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med venetoclax (Venclyxto) monoterapi (P1) til at være ca. [REDACTED]. Besparelserne i P1 populationen skyldes en længere behandlingstid i komparator armen, da denne ikke er tidsbegrænset som ansøgte indikation. 2. Linje er BSC for interventionsarmenX

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P1, DKK, SAIP

	Venetoclax (Venclyxto)+R [DKK]	Venetoclax (Venclyxto) [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	96.397	82.577	13.820
Patientomkostninger	35.850	36.496	-645
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med ibrutinib (P2) til at være ca. [REDACTED]. Ibrutinib behandles med indtil progression. Venetoclax (Venclyxto) behandles maksimalt med i 24 måneder. 2. linje i interventionen er ibrutinib i interventionsarmen og for komparator er det venetoclax (Venclyxto). I interventionsarmen modtager patienten ingenting efter 24 måneders behandling indtil progression, som kan være op 6 år. For ibrutinib får patienten behandling indtil progression, hvorefter der gives venetoclax (Venclyxto) i 24 måneder.

Tabel 9: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P2, DKK, SAIP

	Venetoclax (Venclyxto)+R [DKK]	Ibrutinib [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	102.566	58.518	17.975
Patientomkostninger	35.399	17.424	44.047
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab (P3a) til at være ca. [REDACTED].

Tabel 10: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P3a, DKK, SAIP

	Venetoclax (Venclyxto)+R [DKK]	Chlorambucil + obinutuzumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	102.566	77.903	24.662
Patientomkostninger	35.399	34.209	1.191
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for venetoclax (Venclyxto) + R sammenlignet med bendamustin + R (P3b) til at være ca. ██████████.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P3b, DKK, SAIP

	Venetoclax (Venclyxto)+R [DKK]	Bendamustin + R [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	102.566	71.709	30.857
Patientomkostninger	35.399	34.209	1.191
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. ca. - 620.000 DKK for P1, ca. -1,9 mio. DKK for P2, ca. 275.000 DKK og ca. 400.000 DKK for de to komparatorer i P3 (hhv. chlorambucil i kombination med obinutuzumab og bendamustin i kombination med rituximab).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er tilstrækkelig og anvender derfor ansøgers analyse som Amgros' egen hovedanalyse.

3.2 Amgros' følsomhedsanalyse

Jf. afsnit 2.2 vurderer Amgros det er relevant at se på betydningen af ekskludering af efterfølgende behandlingsregimer, da der er stor usikkerhed forbundet med ekstrapoleringerne for progression til 3. linjebehandling og fra progredierende stadier til død, da disse ikke beror sig på forløbsdata.

- Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse der præsenterer de inkrementelle omkostninger hvor efterfølgende behandlingsregimer ikke er inkluderet

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 12.

Tabel 12: Amgros' følsomhedsanalyser, inkrementelle omkostninger, DKK, SAIP

Population	Base case [DKK]	Ekskl. efterfølgende behandling [DKK]
P1	████████	████████
P2	████████	████████
P3a	████████	████████
P3b	████████	████████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at venetoclax (Venclyxto) + R vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Venetoclax (Venclyxto) + R bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til omtalte indikationer
- Venetoclax (Venclyxto) + R bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret patientantallet til at være:

- 30 patienter om året, baseret på Medicinrådets protokol for venetoclax (Venclyxto) + R til P1
- 95 patienter om året, baseret på Medicinrådets protokol for venetoclax (Venclyxto) + R til P2
- 25 patienter om året, baseret på Medicinrådets protokol for venetoclax (Venclyxto) + R til P3

Ansøger estimerer såfremt venetoclax (Venclyxto) + R anbefales, at markedsoptaget vil se ud som følgende, ud for hver population, se tabel 13.

Tabel 13 viser ansøgers estimat af markedsoptag årligt ud fra hver population.

Tabel 13: Ansøgers estimat af markedsoptaget

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
P1 (sammenlignet med venetoclax (Venclyxto) monoterapi)	80 %	85 %	90 %	90 %	90 %
P2 (sammenlignet med ibrutinib)	80 %	85 %	90 %	90 %	90 %
P3a (sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab)	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %
P3b (sammenlignet med bendamustin + R)	10 %	15 %	20 %	25 %	30 %

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger anvender det estimerede patientantal der er defineret i protokollen(1). Der er usikkerheder forbundet med markedsoptaget. Ved større markedsoptag i P3 populationen vil dette resultere i højere budgetkonsekvenser.

Ansøger har ikke udarbejdet følsomhedsanalyser omkring markedsoptaget. Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser der viser et højt markedsoptag hvis venetoclax (Venclyxto) + R anbefales til P3.

Amgros accepterer ansøgers estimat af patientantal og markedsoptaget, men udarbejder en følsomhedsanalyse der belyser et højt markedsoptag af venetoclax (Venclyxto) + R, hvis denne anbefales til P3.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i budgetkonsekvensanalyse. Dette er ikke i overensstemmelse med Amgros' metoder, jf. Amgros' Metodevejledning. Amgros udarbejder derfor budgetkonsekvenser baseret på ansøgers hovedanalyse eksklusiv patientomkostninger. Amgros anvender ligeledes ansøgers estimater af patientantal og markedsopslag.

Amgros udarbejder nye budgetkonsekvenser baseret på ansøgers hovedanalyse, uden patientomkostninger.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenserne

Resultaterne af budgetkonsekvenserne, baseret på ansøgers hovedanalyse uden patientomkostninger, ses i tabel 14, 15, 16 og 17.

Tabel 14: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser vil anvendelse af venetoclax (Venclyxto) + R for P1 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5.

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser vil anvendelse af venetoclax (Venclyxto) + R for P2 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5.

Tabel 16: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3a, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser vil anvendelse af venetoclax (Venclyxto) + R for P3a vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5.

Tabel 17: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3b, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser vil anvendelse af venetoclax (Venclyxto) + R til P3b vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5.

Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -13,5 mio. DKK for P1 i år 5, ca. -70,4 mio. DKK for P2 i år 5, ca. 400.000 DKK for P3a år 5 og ca. 3,2 mio. DKK for P3b år 5.

4.3 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenserne med højere markedsoptag for P3 på 80% per år, såfremt venetoclax (Venclyxto) + R anbefales.

Resultaterne for Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser ses i tabel 18 (P3a: chlorambucil + obinutuzumab) og i tabel 19 (P3b: bendamustin + R).

Tabel 18: Amgros' følsomhedsanalyse for totale budgetkonsekvenser med højt markedsoptag, P3a, mio., SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 19: Amgros' følsomhedsanalyse for totale budgetkonsekvenser med højt markedsoptag, P3b, mio., SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med venetoclax (Venclyxto) + R er forbundet med besparelser sammenlignet med komparatorer i P1 og P2 og meromkostninger sammenlignet med komparatorer i P3. Besparelser og meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne samt behandlingstidslængderne.

Behandlingslængden for den ansøgte indikation er indiceret til en begrænset behandlingstid på 24 måneder efter titreringsperioden. Derfor har PFS (behandlingstiden) for de forskellige komparatorer stor betydning for resultatet, da behandlingstiden for disse ikke er tidsbegrænset.

Resultaterne skal ses isoleret set i forhold til de kliniske spørgsmål.

Hovedanalysen indeholder flere behandlingslinjer, hvilket er udregnet ved at regne på omkostninger ud fra behandlingssekvenser. Efterfølgende behandling efter progression er beregnet ud fra PFS og OS, hvor OS justeres ud fra hhv. 2. linjebehandling og 3. linjebehandling. Behandlingsfrekvenserne vil ikke differentiere mellem flere valg i efterfølgende behandling efter patienten er progredieret, og den økonomiske analyse afspejler dette. Der er justeret for OS alt efter om patienten er progredieret.

Der er stor usikkerhed for OS- og PFS-estimerne beregnet for venetoclax (Venclyxto) monoterapi, ibrutinib og chlorambucil + obinutuzumab, da disse ikke er baseret på en direkte sammenligning. Men Amgros mener, at den anvendte metode giver det mest pålidelige resultat.

Amgros påpeger også usikkerheden omkring markedsoptaget, der ligger til grund for Amgros' følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne. Amgros vurderer, at de reelle budgetkonsekvenser for P3a og P3b populationen vil ligge imellem hovedanalysen og følsomhedsanalysen.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af venetoclax i kombination med rituximab til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi der har modtaget mindst én tidligere behandling.
2. CLL gruppen. Nationale retningslinjer for Kronisk Lymfatisk Leukæmi Revideret marts 2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwiN19613d%0AHhAhUstYsKHe6oCn0QFjABegQIBhAC&url=http%253A%252F%252Fwww.lymphoma.dk%252Fwp%0Acontent%25%0D2Fuploads%252F2018%252F05%252FNationale-retningslinjer-for-CLL-marts-%0A2018>.
3. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik : Nøgletal og figurer Danmark - Kronisk Lymfatisk leukæmi. 2019.
4. Database D landsdækkende L. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2016. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. 2016.
5. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9. [Internet]. 2016. Available from: <https://rads.dk/media/4242/behandlingsvejledning-for-kronisk-lymfatisk%0Aleukaemi.%0Dpdf>
6. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2012;26(7):1458–61.
7. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M R V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol*. 2018;97(12):2269–78.
8. Eichhorst B HM. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2016;1:149–55.
9. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473–9.
10. Tait D, Shanafelt, Victoria Wang, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan M. O'Brien JtD, Shanafelt, Victoria Wang, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan M. O'Brien JC, Barrientos, Harry P. Erba, Richard M. Stone MRL and MSTM and M. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer. *Blood*. 2018;132.
11. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43–56.
12. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.
13. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768–78.
14. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65–75.

15. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973–80.
16. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
17. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269–77.
18. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. *Haematologica*. 2018;103(11):1889–98.
19. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Hepatology*. 2018;103(4):698–706.
20. EMA - European Medicines Agency. Venclyxto produktresumé [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf
21. EMA - European Medicines Agency. Mabthera [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx_3208_da.pdf
22. Lægemedelstyrelsen. Levact produktresumé [Internet]. Available from: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=levact&button=Søg>
23. EMA - European Medicines Agency. Ibrutinib produktresumé [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_da.pdf
24. EMA - European Medicines Agency. Gazyvaro produkresumé [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_da.pdf

