

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	13.03.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2019_096: En hurtig metodevurdering med en kostnad- nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclxyto) 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.

Den aktuelle bestillingen er en revurdering som følger av beslutningen i metodevurdering ID2018_017.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

AbbVie har ikke levert inn dokumentasjon som kan informere en metodevurdering iht. bestillingsordlyden over. Imidlertid mottok Legemiddelverket 12.01.2022 en skriftlig argumentasjon fra AbbVie som firma mener opplyser saken. Dette begrunner AbbVie med at bestillingen burde forenkles (løp A) og at dokumentasjon i hht. bestilt løp derfor ikke er nødvendig. Innsendt dokumentasjon fra AbbVie inneholder ingen informasjon om kliniske studier eller annen effektdokumentasjon som kunne støttet utformingen av et beslutningsgrunnlag iht. bestillingen, slik Legemiddelverket har etterspurt i formøte.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at venetoklaks i kombinasjon med rituksimab har en nytte som overstiger risikoen ved til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet, både til den aktuelle og andre indikasjoner. Legemiddelverket har også tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2019_096 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra AbbVie. Legemiddelverket har oppsummert relevant, offentlig tilgjengelig dokumentasjon om venetoklaks til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt minst én tidligere behandling og foretatt en gjennomgang av beslutninger i et utvalg av andre land.

Handelsnavn	Venclyxto
Virkestoff	Venetoklaks
ATC-nr.	L01X X52
Legemiddelfirma	Abbvie
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p><u>Øvrige indikasjoner i kronisk lymfatisk leukemi (KLL):</u> I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL. Som monoterapi til behandling av KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet. Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.</p> <p>De mest relevante metodevurderingene for venetoklaks gjengis kort under.</p> <p>ID2019_100: Kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).</p> <p>Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder (31.05.2021) Venetoklaks (Venclyxto) innføres 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.</p> <p>ID2018_017: Venetoklaks (Venclyxto). Indikasjon II: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi</p> <p>Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder (26.08.2019) Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi kan innføres hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, <u>der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere.</u></p>
MT legemiddel	05.12.2016 (monoterapi)
MT aktuell indikasjon	29.10.2018
Virkningsmekanisme	Potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein.
Dosering og administrasjonsmåte	<p>Til pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling har venetoklaks følgende doseringsregimer:</p> <p>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.</p> <p><u>I kombinasjon med rituksimab, tidsavgrenset behandling:</u></p>

	<p>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.</p> <p><u>Monoterapi, kontinuerlig behandling:</u> Post-titreringsdose 400 mg 1 gang daglig. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres.</p>
Klinisk effekt	<p>Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. <i>I studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks fått signalveishemmere som tidligere behandling.</i></p> <p>Det henvises til preparatomtalen for ytterligere informasjon.</p>
Bivirkninger	<p>Ifølge preparatomtalen er de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av enhver grad hos pasienter i MURANO studien som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab; nøyтроpeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) er pneumoni, febril nøyтроpeni og tumorlysesyndrom.</p>
Dagens behandling	<p>Følgende BTK-hemmere er innført som monoterapi til behandling av KLL hos voksne <u>som har fått minst én tidligere behandling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib (ID2013_030, beslutning 14.12.2015) <ul style="list-style-type: none"> ○ Innført uten begrensninger • Akalabrutinib (ID2020_037, beslutning 21.11.2022) <ul style="list-style-type: none"> ○ I beslutningen om innføring av akalabrutinib ble det presisert at pasienter med manglende effekt skal ikke skifte mellom akalabrutinib og ibrutinib. <p>I tillegg til behandlingene nevnt over, er det relevant å nevne at oppdrag for zanubrutinib (ID2022_066): En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling, nå er avbestilt og at et prisnotat vil utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p> <p>I "Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer" for 2022 er det oppgitt at akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib og venetoklaks + rituksimab er vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre til behandling av KLL.</p>
Kostnader	<p>En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).</p>
Merknader	<p>Relevante vurderinger i andre land Sverige (TLV): <i>Venclyxto (venetoklax) ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Nu subventioneras Venclyxto även i kombination med</i></p>

	<p><i>rituximab för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har fått minst en tidigare behandling.</i></p> <p><i>Den tidigare subventionsbegränsningen för Venclyxto innebär att läkemedlet endast subventioneras som ensam behandling för vuxna patienter som har genförändringar som kallas 17p-deletion eller TP53-mutation och som är olämpliga för, eller som tidigare behandlats med en typ av läkemedel som kallas B-cellsreceptor (BCR)-hämmare. Subventionsbegränsningen innebär också att Venclyxto subventioneras som ensam behandling av vuxna patienter med KLL utan 17p-deletion eller TP53-mutation som tidigare behandlats med både en BCR-hämmare och med cellgifter i kombination med antikroppen rituximab. Nu subventioneras Venclyxto även i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har fått minst en tidigare behandling.</i></p> <p>Danmark (Medicinrådet): <i>Medicinrådet anbefaler venetoclax i kombination med rituximab som mulig standardbehandling til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Medicinrådet bemærker, at effekten af ibrutinib efter venetoclax i kombination med rituximab såvel som effekten af venetoclax i kombination med rituximab efter ibrutinib er ubelyst. Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostningerne ved venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med dansk standardbehandling.</i></p> <p>England (NICE) <i>Venetoclax with rituximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia in adults who have had at least 1 previous therapy. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.</i></p> <p>Skottland (SMC): <i>Venetoclax (Venclyxto®) is accepted for use in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.</i></p>
<p>Kilder</p>	<p>Preparatomtale Venclyxto (venetoklaks): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf European public assessment report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf</p>

Anbefaling til Bestillerforum

I denne saken har ikke AbbVie levert dokumentasjon iht. bestilling og datagrunnlaget fra MURANO-studien er ikke egnet til å vurdere effekt av venetoklaks etter behandling med en BCL-2 eller BTK-hemmer, siden svært få pasienter hadde fått slik behandling tidligere. Siden det per i dag ikke foreligger kliniske data som kan belyse forskjeller i relativ effekt mellom ulike behandlingssekvenser av BCL-2- og BTK-hemmere, anser ikke Legemiddelverket at en grundigere utredning av metoden vil opplyse saken ytterligere.

I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2019_096, kvitteres ut med dette notatet.

Legemiddelverket har i dette notatet undersøkt beslutninger fra relevante land. Samtlige av disse refunderer venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling uten å spesifisere tidligere behandling. En eventuell innføring av venetoklaks + rituksimab ved denne indikasjonen vil føre til at pasienter som er behandlet med signalveishemmere i tidligere linjer kan få tilbud om en ekstra behandlingslinje.

Statens legemiddelverk, 13-03-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Ingrid Johanne Bettum,
Gudrun Seeberg Boge,
Saksbehandlere