

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	23.03.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2023_021 zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Det er bestilt (23.01.23) en forenklet vurdering (løp A) med oppsummering av effekt og sikkerhet.

Bakgrunn for saken

BeiGene har ikke levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp A) iht. bestilling. Legemiddelverket har i dette notatet oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om zanubrutinib til aktuell pasientgruppe og vurderer denne dokumentasjonen som tilstrekkelig for å svare ut bestillingen. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at zanubrutinib har en nytte som overstiger risikoen som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, inkludert pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Dette notatet baserer seg på EMAs vurderinger.

Behandling med BTK-hemmere til KLL er et kjent behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre BTK-hemmere til samme indikasjon (akalabrutinib, ibrutinib), og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud (se [ID2021_086 akalabrutinib](#)). Zanubrutinib ble nylig innført av Beslutningsforum til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling basert på prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF ([ID2022_066](#)).

Legemiddelverket har også tidligere gjennomført metodevurdering for zanubrutinib til Waldenströms makroglobulinemi ([ID2021_010](#)) som er innført av Beslutningsforum.

I «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er det oppgitt at akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib er vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre til behandling av tidligere ubehandlet KLL. En eventuell innføring av zanubrutinib ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Handelsnavn	Brukinsa
Virkestoff	Zanubrutinib
ATC-nr.	L01EL03
Legemiddelfirma	BeiGene Sweden AB
Aktuell indikasjon i Nye metoder	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (subpopulasjonen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Indikasjon 1 «som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi», ID2021_010: Besluttet innført basert på prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, 21.11.2022.</p> <p>Indikasjon 2 «monoterapi for behandling av voksne med marginalsonelymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling», ID2022_053: Bestilt en forenklet metodevurdering (løp D).</p> <p>Indikasjon 3 «som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi», som denne metoden omfatter, er i Nye Metoder delt i 3 bestillinger. Status på de to andre bestillingene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ID2022_066 «monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL)»: Besluttet innført basert på prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, 13.03.2023. • ID2022_102 «en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)»: Statens Legemiddelverk venter på dokumentasjon fra firma.
MT legemiddel	22.11.2021
MT aktuell indikasjon	15.11.2022
Godkjent indikasjon (MT)	<p>BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi.</p> <p>BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling.</p> <p>BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).</p>
Virkningsmekanisme	«BTK-hemmer», blokkerer enzymet Brutons tyrosinkinase som hjelper B-celler med å overleve og vokse.

<p>Dosering og administrasjonsmåte</p>	<p>Peroral administrering, total daglig dose 320 mg. Den daglige dosen kan tas én gang daglig (fire 80 mg kapsler) eller deles i to doser på 160 mg to ganger daglig (to 80 mg kapsler). Tilsvarende andre BTK-hemmere fortsetter behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.</p>
<p>Klinisk effekt</p>	<p>EMA oppsummerer i EPAR sikkerhet og effekt av zanubrutinib ved tidligere ubehandlet KLL basert på SEQUOIA, en multisenter, åpen, fase 3 studie av zanubrutinib monoterapi. Studien inkluderte pasienter fra 65 år, samt pasienter mellom 18 og 65 år som var uegnede for kjemoimmunterapi med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR).</p> <p>Studien var designet med to kohorter:</p> <p><u>Kohort 1</u>: Randomisert, aktiv kontrollert studie med 479 pasienter med tidligere ubehandlet KLL, <i>uten</i> 17p-delesjon, sammenlignet zanubrutinib monoterapi med bendamustin i kombinasjon med rituksimab (BR). TP53-mutasjon var til stede hos 5,8 % og 11q-delesjon hos 55,3 % av pasientene i denne kohorten.</p> <p><u>Kohort 2</u>: Enkeltarmstudie av zanubrutinib-monoterapi hos 110 pasienter med tidligere ubehandlet KLL med 17p-delesjon. 42,3 % av pasientene hadde TP53-mutasjon og 33,3 % 11q-delesjon.</p> <p>Progresjonsfri overlevelse, PFS, vurdert av en uavhengig ekspertkomité var primært utfallsmål i studien og sekundære utfallsmål inkluderte blant annet totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) i kohort 2.</p> <p>Studien er fremdeles pågående, men median oppfølgingstid for det primære datakuttet vurdert av EMA var hhv. 25,0 og 27,9 måneder i kohort 1 og 2.</p> <p>PFS-raten ved 24 måneder i <u>Kohort 1</u> var 85,5 % (95 % KI: 80,1, 89,6) for zanubrutinib og 69,5 % (95 % KI: 62,4, 75,5) for BR. Median PFS ble ikke nådd i zanubrutinibarmen, men var 33,7 måneder i BR-armen. Punktestimantene for PFS for pasienter med 11q-delesjon var iht. resultatene for totalpopulasjonen. Det var ingen forskjell i totaloverlevelse mellom armene i kohort 1 ved det primære datakuttet.</p> <p>I <u>Kohort 2</u> var PFS-raten ved 24 måneder 88,9 % (95 % KI: 81,3, 93,6). ORR i Kohort 2 var 90,0 % (95 % KI: 82,8, 94,9). EMA konkluderer med at resultatene viser at behandling med zanubrutinib er klinisk relevante for pasienter med 17p-delesjon.</p> <p>Ved en oppdatert ad hoc-analyse av <u>Kohort 1</u> med en median oppfølgingstid for PFS på 33,5 måneder, forble PFS konsistent med den primære analysen: Median PFS ble ikke nådd med zanubrutinib-armen og var 39,2 måneder for BR-armen. 36 måneder etter randomisering ble 83,6 % av pasientene behandlet med zanubrutinib og 55,1 % med BR estimert til å være progresjonsfrie og i live.</p>

	<p>Med en median oppfølging på 35,8 måneder var ikke median OS nådd i noen av armene; OS-rateestimat ved 36 måneder var 90,9 % (95 % KI: 86,3 til 94,0) i zanubrutinib-armen og 89,5 % (95 % KI: 84,2 til 93,1) i BR-armen.</p>
<p>Bivirkninger</p>	<p>Sikkerhetsprofilen til zanubrutinib er basert på data fra 1550 pasienter med B-cellemaligniteter, inkludert pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (N = 938), Waldenströms makroglubulineri (N = 249), mantelcellelymfom (N = 140), marginalsonelymfom (N = 93), follikulært lymfom (N = 59) og andre typer B-cellemaligniteter (N = 71), som ble behandlet med zanubrutinib i kliniske studier med en median eksponeringstid på 22,95 måneder.</p> <p>De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 20\%$) var øvre luftveisinfeksjon (33 %), blåmerker (30 %), nøyttropeni (28 %), blødning/hematom (27 %), utslett (23 %) og muskel- og skjelettsmerter (23 %). De vanligste grad 3 eller høyere bivirkningene ($> 5\%$) var nøyttropeni (19 %), lungebetennelse (9 %), hypertensjon (7 %) og trombocytopeni (6 %).</p> <p>Av de 1550 pasientene som ble behandlet med zanubrutinib, avsluttet 2,9 % av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var lungebetennelse (1,4 %). Bivirkning som ledet til dosereduksjon, oppstod blant 5,7 % av pasientene.</p>
<p>Dagens behandling</p>	<p>Følgende andre BTK-hemmere er tilgjengelige til behandling av aktuell pasientgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akalabrutinib (ID2021_086) - Ibrutinib (ID2013_030 og ID2020_033) <p>Av disse er akalabrutinib innført til hele den aktuelle pasientgruppen (voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon), mens ibrutinib kun er innført til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon.</p> <p>Også BCL2-hemmeren venetoklaks i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff er innført til aktuell pasientgruppe (ID2019_100).</p> <p>I legemiddelanbudet «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er BTK-hemmere (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre for pasienter med KLL.</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av zanubrutinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>

Merknader	Metoden er under vurdering i England (NICE) og Danmark (Medicinrådet). Ingen informasjon i Skotland (SMC) eller Sverige (TLV) er funnet.
Kilder	<p>Preparatomtale Brukinsa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_no.pdf</p> <p>European public assessment report – variation (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf</p>

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler Legemiddelverket at saken tas videre til beslutning. Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere.

Statens legemiddelverk, 23-03-2023

Elisabeth Bryn,
Enhetsleder

Gudrun Seeberg Boge,
Saksutreder