

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_040
Metodens tittel:	Behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Audun Ohna
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	audun.ohna@roche.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Etter gjennomført formøte med Legemiddelverket 25. mai 2023 ber vi om at bestillingen metodevurderingen for mosunetuzumab (behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom) gjøres om til en forenklet metodevurdering.

--

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: N/A
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

I Norge blir rundt 225 personer diagnostisert med follikulært lymfom (FL) hvert år og median debutalder er rundt 60 år (ref. Kvalitetsregisterert, Handlingsprogrammet 2021).

Vi forventer at maksimalt 70-80 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Ved residiv (FL) vil det være mange behandlingsmuligheter, og det vurderes tidlig om pasienten kan inngå i pågående kliniske studier. For pasienter med god respons på R-kjemo i 1-linje anbefales det å rebehandle med enten R-CHOP eller R-Benda etterfulgt av vedlikehold i 2 år. Ved langvarig remisjon etter R-monoterapi i 1-linje kan behandlingen gjentas.

For rituximab refraktære pasienter anbefales behandling med obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin eller CHOP, etterfulgt av obinutuzumab vedlikehold i 2 år. Zevalin og Idelalisib er også godkjente behandlinger for pasienter med residiv i senere behandlingslinjer. For pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand etter to eller senere residiv kan høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) være aktuelt. Utvalgte pasienter kan også vurderes for behandling med allogen stamcelletransplantasjon

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Til tross for at follikulært lymfom (FL) karakteriseres som indolent, er FL en heterogen sykdom hvor subgrupper av pasienter også kan ha et mer aggressivt forløp og med kortere respons på behandling (Casulo et al. 2015). Nordiske langtidsdata har vist at overlevelseshastighet etter 10 år var på 59% for FL-pasienter med tilbakefall innen 24 måneder etter førstelinjebehandling versus 91% for pasienter som responderte. For pasienter som ikke hadde noen respons til førstelinjebehandlingen var 10 års OS-rate på kun 56% (Lockmer et al. 2018).

Pasienter med refraktær eller tidlig relapserende sykdom har ofte en dårligere prognose (Bachy E et al. Blood Adv 2021;5:1729–32.). Prognosene endrer seg etter hver påfølgende relaps og historiske data kan tyde på at den første remisjon er den lengste. Etter hver påfølgende behandlingslinje blir tiden i remisjon kortere og kortere.

For pasienter med tredje- eller senerelinje relapserende/refraktær (R/R) FL, er konvensjonelle behandlingsoalternativer begrenset og preget av lave forekomster av fullstendige og varige remisjoner og/eller dårlig toleranse (Rivas-Delgado A et al. Br J Haematol 2019;184:753–9). Komplette respons basert på historisk kontroll (copanlisib) er på 14% i pasienter i tredje linje R/R FL. Studier som har evaluert PI3K inhibitorer i pasienter med R/R FL med ≥2 tidligere behandlingslinjer er objektive responsrate sett til å variere mellom 42-59% men komplett remisjon er derimot sjelden (Kanters S et al. BMC Cancer. 2023 Jan 23;23(1):74.)

Oppsummert viser fase II-studie av mosunetuzumab at R/R FL-pasienter som har gjennomgått flere tidligere behandlingslinjer etter mer enn to års oppfølging en komplett responsrate på 60% og 24-måneders DOCR på 63%, en håndterbar sikkerhetsprofil uten nye cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)-hendelser og ingen sent oppstått eller kronisk toksisitet og observert tumorrespons ved bruk av mosunetuzumab (Bartlett NL, et al. ASH 2022; Oral presentation (abstract #610)). Mosunetuzumab var effektivt hos eldre og yngre pasienter, med lave forekomster av alvorlig CRS og ingen legemiddelrelaterte dødelige bivirkninger observert (Matasar M, et al. EHA 2022; Poster presentation (abstract #P1126))

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:N/A

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Som monoterapi til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst 2 tidligere systemiske behandlinger.

10. Andre kommentarer

Basert på formøte med Legemiddelverket hvor vi presenterte den enarmede fase I/II studien GO29781 (som ligger til grunn for EMA godkjenningen), og hva som er mulig av indirekte sammenligninger av mosunetuzumab i 3 linje R/R FL, anser vi at Legemiddelverket ikke vil kunne godta dokumentasjonen av relativ effekt som er grunnlaget for å kunne vurdere kostnad nytte analysen. Når analyser av relativ effekt ikke godtas vil et løp C ikke være mulig å gjennomføre. Tilbakemeldingen i formøtet stemmer også godt med Roche sine erfaringer basert på Legemiddelverket sine vurderinger av legemidler godkjent (MT) basert på basert på ikke-randomiserte studier - Rozlytrek (entrectinib) ID2019_119 og Pralsetinib (Gavreto) ID2020_10. I begge disse to sakene ble de indirekte sammenligningene som lå til grunn for vurdering av relativ effekt og kostnadsnytteanalysene ikke godtatt av Legemiddelverket.

I formøtet presenterte Roche en oversikt av indirekte sammenligning av mosunetuzumab mot Idelalisib og mot obinutuzumab pluss bendamustine (OB) basert på henholdsvis (Match Adjusted Indirect Comparisons (MAICs)) og Propensity Score Modelling (IPTW). De justerte analysene viser en numerisk forbedret responsrate og overlevelse for mosunetuzumab sammenlignet med OB og Idelalisib, men hvor konfidensintervallene er brede. I tillegg viste en studie basert på ekstern kontrollarm - med vanlig tilgjengelige behandlinger i tredje eller senere linje for FL pasienter basert på register justert med Propensity Score Modelling (IPTW) - høyere responsrate og lengre overlevelsesrate for mosunetuzumab monoterapi (<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/3658/489323/An-External-Control-for-Mosunetuzumab-Using-Real>). Tilbakemeldingen fra SLV at det er stor usikkerhet og det vil ikke være mulig å konkludere på relativ effekt som er en forutsetning for å vurdere kostnad nytte analysen.

Dette er den første indikasjonen for mosunetuzumab. Roche har et omfattende studieprogram som vil kunne gi større kunnskap om nytten av mosunetuzumab i FL. Vi forventer først resultat fra den randomiserte fase-3 studien, Celestimo, i 2025, som studerer effekt og sikkerhet av mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid vs. rituximab i kombinasjon med lenalidomide for R/R FL pasienter som har fått minst en tidligere behandling. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04712097>

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Roche har forsket frem og utviklet mosunetuzumab og er MT-innehaver