

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

AbbVie

Navn på kontaktperson:

Fredrik Holmboe

Telefonnummer:

4020 3448

E-postadresse:

fredrik.holmboe@abbvie.com

Dato og sted:

12.09.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon II

Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

(Metoden er allerede vurdert og godkjent i bruk for pasienter som ikke tidligere er behandlet med signalveishemmere. Metoden ble ikke vurdert for pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, og disse pasientene med den dårligste prognosen og få behandlingsalternativer får igjennom vedtaket ikke tilgang etter beslutningen. Forslaget er en bestilling for å kunne vurdere om hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, **spesifisert til** der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmer

Indikasjon: *Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.*

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

KLL pasienter som er refraktære til 1L behandling eller som har fått tilbakefall kan i dag behandles med kjemoimmunterapi (KIT), ibrutinib, idelalisib+rituksimab eller venetoklaks-rituksimab (VR) og målet er å redusere symptomer, forbedret OS, PFS og livskvalitet. Indikasjonen er allerede vurdert og godkjent, men tilgangen er begrenset i beslutningen slik at VR ikke kan gis hvis signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) er gitt tidligere, uavhengig av hvor mange tidligere behandlinger pasienten har mottatt. Det finnes altså spesifikke pasientgrupper som gjennom vedtaket nå er avskåret fra ytterligere behandling.

Dette er uheldig ettersom pasienter som tidligere har fått signalveishemmer ofte også har del(17p) eller er refraktære for kjemoterapi eller ikke har oppnådd tilstrekkelig respons med KIT, og nå automatisk blir avskåret fra mer behandling ved å utelukke VR. VR er et alternativ etter signalveishemmere, hvor pasienten som oftest ikke skal ha KIT og også siden Bcl2 hemming representerer en annen virkningsmekanisme enn signalveishemmere. Venetoklaks har den egenskapen at den også kan fjerne resistente kloner, gi respons i pasienter med en sykdom som er av høy risiko (del(17p)) og kan gis til pasienter som er kontraindisert til signalveishemmere eller KIT.

LIS anbudsutsetter for 2020 VR for denne indikasjonen i konkurranse med ibrutinib. Tilgangen til behandling for pasienter som går videre i behandlingsforløpet vil være svært ulikt avhengig av anbudets utfall. Bli ibrutinib anbudsvinner vil ingen pasienter ha mulighet for videre behandling etter progresjon, bivirkninger eller resistensutvikling.

Legemiddelverkets forenklede løp med metodevurdering der man gjør enklere vurderinger av metoder som skal inngå i anbud bør vurderes.

- | 4. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| En helt ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden relevant for utfasing? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/> |

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- | | |
|--|--------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Behandlingen initieres av hematolog i spesialisthelsetjenesten og finansieringsansvaret ligger i spesialisthelsetjenesten.

Legemidlet er inkludert i LIS anbud for onkologipreparater for 2020 (LIS2007).

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

- ☒ ☐

Venetoklaks er nevnt i nasjonale faglige retningslinjer.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

- ☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Kronisk lymfatisk leukemi.

Pasienter som er berørte befinner seg potensielt i alle behandlingslinjer, kan ha fått en eller flere ulike behandlinger i sekvens og kan ha del(17p) eller ikke. Felles for dem er minst en tidligere behandling og at de har mottatt behandling med signalveishemmer. Spesifikt vil det gjelde pasienter som

1. Ved diagnostidspunkt er identifisert med del(17p) eller TP53 mutasjon
2. Pasienter som senere i behandlingen identifiseres med del(17p) eller TP53 mutasjon
3. Pasienter som har utviklet resistens ved signalveishemmer
4. Pasienter som opplever tap av effekt ved signalveishemmer
5. Pasienter som opplever bivirkning ved signalveishemmer

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Man bør vurdere om man kan anvende et forenklet løp (rett i anbud) ettersom indikasjonen inngår i onkologi-anbudet for 2020 (LIS2007).

Dersom man skal gjøre analyser må det avgjøres hvilke analyser som er tilstrekkelige (og som man realistisk kan gjøre med tanke på datagrunnlag) for å fjerne begrensningen på pasientenes tilgang.

P – Pasienter som har mottatt signalveishemmer (dette kan avhenge av mutasjon og tidspunkt for manifestasjon, tidligere behandlinger, hvilke sekvenser, hvilken linje). Det må avklares hva som i tilfelle vil være tilstrekkelig, fordi alle muligheter ikke kan analyseres ettersom det totale pasientantallet av alle de ulike subpopulasjonene ikke er mer enn 10 til kanskje 30 pasienter (ref. metodevurderingen sak ID2018_017)

I – VR

C – kan ibrutinib være en proxy for annen behandling? Signalveishemmere ble likestilt da de ble vurdert i forrige omgang, og som en pragmatisk tilnærming i et forenklet løp inn i anbud kan dette være hensiktsmessig. Alternativt idelalisib?

O – PFS, (OS, MRD (minimal residual disease))

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Indikasjonen er nylig vurdert (sak ID2018_017) og beslutning ble fattet med en begrensning. Dette ble gjort på bakgrunn av manglende sekvensielle, ikke fordi en analyse viste at metoden ikke burde tas i bruk der det nå er gjort en begrensning. Det finnes flere pasienter som basert på beslutningen ikke vil kunne få ytterligere behandling. Disse er også avskåret fra å søke unntak.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Spesielt pasientene som nå ikke får tilgang har et mer alvorlig sykdomsforløp og ofte med del(17p). Ettersom de har progrediert på en signalveishemmer, har utviklet resistente kloner eller av andre grunner ikke skal ha signalveishemmer (i.e kontraindisert).

Forventet effekt

Kombinasjonsbehandlingen er forventet å ha god effekt i relevant gruppe, også etter behandling med signalveishemmere. Det vil antagelig være utfordrende med data for hver lille subpopulasjon som nå ikke er dekket av beslutningen.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av enhver grad hos pasienter i studien som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab, var nøyropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab eller som monoterapi, var pneumoni, febril nøyropeni og tumorlysesyndrom.

Dosen trappes gradvis opp over fem uker for å redusere risiko for tumorlyse.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelverket anslo i metodevurderingen at metoden er aktuell for 30 KLL pasienter som har fått tilbakefall etter 1L behandling og 10 (kanskje opp mot 30) som har del(17p) og tidligere har fått ibrutinib.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket anslo i sin rapport at det vil komme en merutgift på 14,7 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i år fem om VR benyttes fremfor idelalisib for ti pasienter.

Dette kostnadsoverslaget tar ikke hensyn til at effekten av VR som viser en lengre PFS enn idelalisib og vurderer heller ikke kostnader assosiert ved progresjon på idelalisib som vil trigge en ny behandlingssekvens. Håndtering av mulige alvorlige bivirkninger som kraftig diaré og kolitt, samt opportunistiske infeksjoner av typen Pneumocystis jirovecii- pneumoni (PJP) og forhøyede leververdier ved idelalisib er heller ikke tatt med.

Videre inkluderer heller ikke utregningen ressursbruk knyttet til at noen pasienter med dagens begrensning vil stå uten behandlingsalternativer.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Forventes oppdatering i desember 2019 og at VR inkluderes

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Sak ID2018_017

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.

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. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb;37(4):269–77.

Langtidsdata for intervensjon og komparator har kommet/kommer.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

AbbVie

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Metoden har MT og har fått indikasjonen innført.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Begrensning av tilgangen er utfordrende som følge av mange mindre pasientgrupper, flere mulige behandlingskombinasjoner og likebehandling. Sekvensiering foregår ved alle indikasjoner, og det må gjøres en avveining mellom krav til dokumentasjon og rimeligheten i kravet i forhold til populasjonens størrelse, mulighet for å fremskaffe relevante data og arbeidsbyrden for både leverandør og myndigheter. Dersom man som prinsipp alltid etterspør analyser for alle mulige sekvenser og subpopulasjoner så vil hver eneste indikasjon som skal vurderes måtte inkludere svært mange flere analyser enn det som gjennomføres i dag. Med en total pasientgruppe på 10-30 så blir det umulig å gjøre separate analyser som blant annet avhenger av mutasjoner, tidspunkt der disse utvikles, linjer og sekvenser i forkant. Dette er ikke mulig ift. data, og ikke hensiktsmessig selv om PICO i prinsippet er ulik for alle disse.

Konsekvensen er at 10-30 enkeltpasienter årlig, dvs. de som har kommet til veis ende i behandlingsforløpet, ikke kan tilbys VR dersom de allerede har fått signalveishemmer. Venetoklaks er også det eneste av de nye medikamentene som i en klinisk studie har vist å ha effekt etter signalveishemmere, men er det eneste som ikke kan brukes. I tillegg er det fattet en beslutning på indikasjonen, og når metoden ikke lenger er under vurdering er pasientene avskåret også fra unntaksordningen.

Vi mener det er gode grunner for å vurdere et forenklet løp i denne saken. Når man skal innføre nye metoder og sende dem i anbud så bør de få gå inn i anbudet på like vilkår. Det er også problematisk i forhold til likebehandling, fordi det ikke er krav om å vise effekt i ulike linjer og sekvenser for andre legemidler i samme anbud. Signalveishemmere ble ansett som like da de ble besluttet innført, og det er mulig å anse ibrutinib som en tilstrekkelig proxy for indikasjonen.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

AbbVie eier og markedsfører legemiddelet.