

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	12.09.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_129: Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) med:
 - tilbakevendende eller refraktært systemisk ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, eller
 - tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resekerbar myofibroblastisk tumor

Bakgrunn for saken

Pfizer har 19.12.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp D) for ID2021_129.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for krizotinib til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. En eventuell innføring av krizotinib ved indikasjonen dette notatet gjelder vil i liten grad påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer inngående, men har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om krizotinib ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fagekspertene om bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Sykdomsbeskrivelse

Anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) er en sjelden form for blodkreft av typen perifer T-celle non-hodgins lymfom (NHL). I 2022 ble 16 barn og ungdom diagnostisert med NHL i Norge (1). Perifere T-celle NHL utgjør om lag 15 % av alle tilfeller av NHL hos barn og ungdom, og ALCL utgjør > 90 % av disse (2). Dette skulle tilsi at det årlig diagnostiseres om lag 2 barn og ungdom i Norge (0-17 år) med ALCL.

Majoriteten av ALCL-tilfeller hos barn er såkalt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv. Andelen som opplever tilbakefall av sykdom etter behandling, er 25-35 % (3). Tilbakefall av sykdom er forbundet med et aggressivt sykdomsforløp og dårlig prognose.

Inflammatorisk myofibroblastisk tumor (IMT) er en sjelden og som oftest godartet type bløtvevsvulst. IMT kan bl.a. vokse i lunger, blære, livmor, strupehode, mage, lever eller tarm. Å fjerne svulsten fullstendig ved kirurgi er ikke alltid mulig. Svulstene kan invadere nærliggende vev og kan til slutt vokse i veien for viktige organer, eller i sjeldne tilfeller spre seg til fjerne organer.

Pasientanslag

Pfizer anslår at 0-1 pediatriske pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ALCL og 0-1 pediatriske pasienter med tilbakevendende, refraktær eller inoperabel ALK-positiv IMT, årlig vil bli behandlet med krizotinib dersom behandlingen innføres i norske sykehus. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har forhørt seg med bekrefter at anslagene er rimelige.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i 2020 (2). De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med, bekrefter at Handlingsprogrammet følges i klinisk praksis. Handlingsprogrammet angir at tilbakefall av ALCL behandles etter behandlingsprotokollen ALCL relapse 04. Dette innebærer at pasienter enten behandles med vinblastin monoterapi eller induksjonsbehandling med kjemoterapikombinasjoner etterfulgt av allogene stamcelletransplantasjon. Handlingsprogrammet angir at også off-label behandling (bruk utenfor godkjent indikasjon) med flere ulike typer legemidler vurderes i hvert enkelt tilfelle av residiv. Handlingsprogrammet trekker frem ALK-hemmere (som krizotinib) og brentuksimabvedotin (innført til behandling av ALCL hos voksne).

Handlingsprogrammet beskriver ikke behandling av IMT særskilt. EMA angir at radikal kirurgi, dersom mulig, er standard førstelinjebehandling. Det eksisterer ingen legemidler med markedsføringstillatelse for behandling av ikke-resekerbar, tilbakevendende eller refraktær IMT. Pfizer oppgir at ulike systemiske behandlinger tradisjonelt har vært brukt, inkludert steroider, NSAIDs og kombinasjoner av kjemoterapi, men at også ALK-rettet behandling brukes off-label.

Effektdokumentasjon

EMA har vurdert at krizotinib kan innvilges markedsføringstillatelse for behandling av barn og ungdom (≥6 til <18 år) med tilbakevendende eller refraktært systemisk ALK-positiv:

- anaplastisk storcellet lymfom (ALCL)
- ikke-resekerbar inflammatorisk myofibroblastisk tumor (IMT)

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Studie 0912 ([NCT00939770](#)). Studien er uten kontrollgruppe og inkluderer få pasienter. Analyser av effekt var kun sekundære endepunkter i studien. EMA har vurdert at studiedesign og populasjonsstørrelse er akseptabel gitt tilstandenes sjeldenhet, og har konkludert med at krizotinib har en klinisk relevant nytte som overstiger risikoen ved bruk. EMA anfører at et av medlemslandene er uenig i denne konklusjonen, og mener at tilgjengelige data ikke er tilstrekkelig til å etablere hvilken nytte behandlingen gir. Oversikt over den pivotale studien og hovedresultater er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen for Xalkori og EMAs vurderingsrapport (3,4).

Studiedesign	Fase I/II, åpen, multisenter studie uten kontrollgruppe
Pasientpopulasjon	<p>Effektpopulasjonen i studien inkluderte 22 pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL og 14 pediatriske pasienter med ALK-positiv IMT.</p> <p><u>ALK-positiv ALCL (n=22)</u> Alle pasienter hadde mottatt tidligere systemisk behandling for sykdommen; 2 hadde tidligere være gjennom en benmargstransplantasjon. Alder 3 til <18 år; median alder 11 år.</p> <p><u>ALK-positiv IMT (n=14)</u> De fleste inkluderte pasientene (12 av 14) hadde vært gjennom operasjon og/eller tidligere systemisk behandling. Pasienter med primære eller metastaserene CNS-tumorer ble ekskludert fra studien. Alder 2 til <18 år; median alder 6,5 år.</p>

<p>Intervensjon</p>	<p>ALK-positiv ALCL 280 mg/m² to ganger daglig (16 pasienter), eller 165 mg/m² to ganger daglig (6 pasienter)</p> <p>ALK-positiv IMT 280 mg/m² to ganger daglig (12 pasienter), eller 165 mg/m² to ganger daglig (1 pasient), eller 100 mg/m² to ganger daglig (1 pasient)</p>
<p>Komparator</p>	<p>Ingen</p>
<p>Utfallsmål</p>	<p>Primære utfallsmål angikk sikkerhet og farmakokinetikk. Effektmål som objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DoR) og tid til tumorrespons (TTR) var sekundære endepunkter.</p>
<p>Resultater</p>	<p>I preparatomtalen angis følgende resultater ved datakutt 19. januar 2018:</p> <p>ALK-positiv ALCL Blant de 22 pasientene med systemisk ALK-positiv ALCL var objektiv responsrate 86 % (95 % KI: 67 – 95). 17 pasienter (77 %) oppnådde komplett respons, mens 2 pasienter (9 %) oppnådde delvis respons. Median tid til tumorrespons var 0,9 måneder (range 0,8-2,1), mens median responsvarighet var 3,6 måneder (range 0,0-15,0). Median responsvarighet er underestimert da 53 % av pasientene som oppnådde objektiv tumorrespons fortsatte med hematopoetisk stamcelletransplantasjon etter forekomst av objektiv respons. DoR for disse pasienter ble sensurert fra tidspunktet for siste tumorvurdering før transplantasjon. Median behandlingsvarighet var 5,1 måneder.</p> <p>ALK-positiv IMT Blant de 14 pasientene med ALK-positiv IMT var objektiv responsrate 86 % (95 % KI: 60-96). 5 pasienter (36 %) oppnådde komplett respons, mens 7 pasienter (50 %) oppnådde delvis respons. Median tid til tumorrespons var 1 måned (range 0,8-4,6), mens median responsvarighet var 14,8 måneder (range 2,8-48,9). Ingen av pasientene med objektiv tumorrespons hadde påfølgende sykdomsprogresjon, og pasientens DoR ble sensurert på tidspunktet for den siste tumorvurderingen. Median behandlingsvarighet var 21,8 måneder.</p>
<p>Bivirkninger</p>	<p>Preparatomtalen angir at sikkerhetsprofilen til krizotinib hos pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL eller med ALK-positiv IMT generelt var i overensstemmelse med tidligere fastslått sikkerhetsprofil hos voksne med ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC, men med noe variasjon i frekvens. Nøytropeni, leukopeni og diaré av grad 3 eller 4 ble rapportert med en høyere frekvens hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter.</p> <p>De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 (≥ 40 %) var nøytropeni, leukopeni og lymfopeni blant pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL, mens den var nøytropeni blant pediatriske pasienter med ALK-positiv IMT.</p> <p>Synsforstyrrelser er en kjent risiko ved bruk av krizotinib, og Legemiddelverket har tidligere meldt at barn som behandles med dette legemidlet bør overvåkes ekstra nøye for slike bivirkninger (5). I kliniske studier med krizotinib er det rapportert synsforstyrrelse hos 25 (61 %) av 41 pasienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT.</p>

Oppsummering av saken

Tabell 2: Oppsummering av sak ID2021_129

Handelsnavn	Xalkori
Virkestoff	Krizotinib
ATC-nr.	L01ED01
Legemiddelfirma	Pfizer AS
Aktuelle indikasjoner	Monoterapi til behandling av pediatriske pasienter (≥ 6 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom (ALCL).
	Monoterapi til behandling av pediatriske pasienter (≥ 6 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktær anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv ikke-resekerbar myofibroblastisk tumor (IMT).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). ID2017_041, metodevurdert, besluttet innført 22.05.2017.
	Monoterapi til behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). ID2017_090, metodevurdert, besluttet innført med vilkår 23.04.2018.
	Monoterapi til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). ID2017_091, forenklet notat, innført 23.04.2018.
MT legemiddel	23.10.2012
MT aktuell indikasjon	28.10.2022
Virkningsmekanisme	Proteinkinasehemmer. Selektiv inhibitor av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter. Krizotinib er også en hemmer av hepatocyttevekstfaktorreseptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK.
Dosering	<p>Den anbefalte dosen av krizotinib for pediatriske pasienter med ALCL eller IMT er 280 mg/m^2 oralt to ganger daglig. Anbefalt behandlingsvarighet er frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.</p> <p>Per i dag er det kun to ulike styrker av krizotinib kapsler tilgjengelig; 200 og 250 mg. De ulike styrkene kan kombineres for å oppnå rett styrke i henhold til tabell i preparatomtalen.</p> <p><u>Gjennomsnittlig daglig dose i den pivotale studien</u> Blant de 16 ALCL-pasientene som fikk den endelige godkjente doseringen 280 mg/m^2 to ganger daglig, var gjennomsnittlig daglig dose 638 mg (range 213-1082). Median behandlingsvarighet for disse pasientene var 4,2 måneder (range 1,8-17,2).</p> <p>Blant de 12 IMT-pasientene som fikk den endelige godkjente doseringen var gjennomsnittlig daglig dose 479 mg (range 264-805). Median behandlingsvarighet for disse pasientene var 18,9 måneder (range 2,8-41,6).</p>

<p>Dagens behandling</p>	<p>ALCL residiv behandles med kjemoterapi og eventuelt allogen stamcelletransplantasjon. Off-label behandling med ALK-hemmere (som krizotinib) eller brentuksimabvedotin (innført bl.a. ved ALCL hos voksne) vurderes i hvert enkelt tilfelle.</p> <p>Det finnes ingen standardbehandling for ikke-resektebar, tilbakevendende eller refraktær IMT. Ulike systemiske behandlinger kan være aktuelle, inkludert steroider, NSAIDs og kombinasjoner av kjemoterapi, men også ALK-rettet behandling benyttet off-label.</p>
<p>Pasientanslag</p>	<p>0-2 pasienter årlig</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av krizotinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>

Statens legemiddelverk, 12-09-2023

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Ingrid Albert

Saksutreder

Logg over prosessen

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-11-2021
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-12-2022
Saken tildelt saksutreder	28-02-2023
Klinikere kontaktet av Legemiddelverket	18-08-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	6 dager
Rapport ferdigstilt	12-09-2023
Saksbehandlingstid	262 dager. Dette inkluderer 71 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Saksutreder	Ingrid Albert
Medisinske fagekspert	Ingvild Heier, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet Bendik Lund, St. Olavs Hospital
Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Kildehenvisning

- 1) Nasjonalt kvalitetsregister for barnekraft. Årsrapport for barnekraft 2022 med resultater og forbedringstiltak. Tilgjengelig fra:
<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-barnekraft/arsrapport-for-barnekraft-2022/>
- 2) Helsedirektoratet (2017). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 26. mai 2020, lest 17. august 2023). Tilgjengelig fra
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
- 3) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA. Assessment Report Xalkori: Procedure No. EMEA/H/C/002489/II/0072. Tilgjengelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xalkori-h-c-002489-ii-0072-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4) Preparatomtale Xalkori. Tilgjengelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_no.pdf
- 5) Statens legemiddelverk. Behov for tett oppfølging av synet hos barn som bruker Xalkori. Publisert 18.11.2022. Oppdatert 06.12.2022. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/nyheter/behov-for-tett-oppfolging-av-synet-hos-barn-som-bruker-xalkori>