

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020\_037 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

12.10.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Oppsummering

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Calquence (akalabrutinib). Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Calquence i henhold til bestilling ID2020\_037, som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler akalabrutinib til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har fått minst én tidligere behandling (refraktær/relapserende kronisk lymfatisk leukemi (R/R KLL)). Den generelle kliniske effekten av akalabrutinib ved behandling av R/R KLL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. AstraZeneca anslår at om lag 70 pasienter med R/R KLL er aktuelle for behandling med akalabrutinib hvert år i Norge.

### Behandling av R/R KLL i norsk klinisk praksis

Nasjonale retningslinjer for maligne blodsykdommer anbefaler at pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter initial behandling med kjemoterapi bør behandles med BTKIs, PI3KI eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff. Cytogenetisk undersøkelse med tanke på del(17p) og TP53-mutasjon bør gjøres før hver ny behandlingslinje, da disse pasientene trenger annen behandling enn kjemoimmunterapi.

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.

### Effektdokumentasjon

ELEVATE RR-studien er en ikke underlegenhetsstudie (non-inferiority studie) som viser at akalabrutinib ikke er vesentlig mindre effektiv enn ibrutinib. AstraZeneca har gjort indirekte sammenlikninger av akalabrutinib og venetoklaks kombinert med anti-CD20 antistoff. Denne er ikke validert av Legemiddelverket.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

# Innholdsfortegnelse

FORORD .....	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHOLDSFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	5
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Problemstilling.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL).....</b>	<b>9</b>
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	9
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4 Behandling av R/R KLL, pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.....</b>	<b>10</b>
1.4.1 Behandling med akalabrutinib .....	10
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	10
1.4.3 Plassering av akalabrutinib i behandlingstilbudet .....	11
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....</b>	<b>12</b>
REFERANSER.....	18

## Logg

<b>Bestillings-ID:</b>	<b>ID2020_037</b>
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering (løp A) med oppsummering av effekt og sikkerhet av akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling <sup>1</sup> .
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	AstraZeneca
<b>Preparat:</b>	Calquence
<b>Virkestoff:</b>	Akalabrutinib
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.
<b>ATC-nr:</b>	L01EL02
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	05-11-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-06-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-08-2021
Klinikere kontaktet for første gang	N/A
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-12-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A

<sup>1</sup> Dette er den gjeldende bestillingen. Bestillingsordlyden har blitt endret underveis, se [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no) for full historikk.

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	12.10-2022
Saksbehandlingstid:	428 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 428 dager.
Saksutredere:	Ingrid Bettum

## Ordliste

BCR	B-celleantigenreseptor
BTK	Brutons tyrosinkinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MT	Markedsføringstillatelse
NMA	Nettverksmetaanalyse
OS	Totaloverlevelse
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R KLL	Refraktær/relapserende kronisk lymfatisk leukemi
VR	Venetoklaks + rituksimab

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes akalabrutinib (Calquence) til behandling av refraktær/relapserende kronisk lymfatisk leukemi (R/R KLL, dvs. pasienter med KLL som har fått minst en behandling tidligere).

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med oppsummering (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av akalabrutinib sammenliknet med ibrutinib og venetoklaks i kombinasjon med et CD20-antistoff (VR=venetoklaks + rituksimab) i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (1). Opprinnelig ble det den 22.06.2020 bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) for akalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Etter en samlet vurdering ble dette oppdraget den 31.05.2021 delt i tre, hvor en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) ble bestilt for akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.

Bestillingen ble endret igjen den 20.06.2022 til følgende bestilling: En forenklet metodevurdering (løp A) med oppsummering av effekt og sikkerhet av akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling<sup>2</sup>, gitt vurdering om klinisk sammenlignbarhet med ibrutinib og venetoklaks. I «Åpen anbuds konkurranse 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. For ytterligere informasjon se den aktuelle bestillingen (1). Et annet behandlingsalternativ er PI3 kinasehemmeren idelasib, den benyttes i mindre grad på grunn av bivirkningsprofilen/frekvensen (2).

Ibrutinib er allerede tatt i bruk ved R/R KLL, og er i likhet med akalabrutinib et legemiddel som hemmer Brutons tyrosinkinase (BTK). Siden det foreligger en direkte sammenliknende studie mellom akalabrutinib og ibrutinib, er det det primært en sammenlikning mellom disse to legemidlene som er utgangspunktet for denne oppsummeringen. AstraZeneca har også levert en indirekte sammenlikning av akalabrutinib og VR. Legemiddelverket har ikke vurdert denne sammenlikningen.

Akalabrutinib har markedsføringstillatelse (MT) som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL og som monoterapi til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling (3). Sistnevnte indikasjon er aktuell for denne metodevurderingen.

---

<sup>2</sup> Dette er den gjeldende bestillingen. Bestillingsordlyden har blitt endret underveis, se [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no) for full historikk.



## 1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi, KLL, er en saktevoksende malign blodkreftsykdom. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar i mange år før sykdommen manifesterer seg. I starten begrenser sykdommen seg til lymfeknuter og annet solid lymfevev. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. B-lymfocytter er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

Median alder ved diagnosetidspunktet for KLL er ca. 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner, genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (2).

### Refraktær/relapserende sykdom:

Ved tilbakefall anbefaler de nasjonale retningslinjene at det før valg av andrelinje og senere behandling bør skaffes en oversikt over tidligere gitt behandling, respons på tidligere behandling og remisjonsvarighet. Dette er for å unngå å gjenta tidligere behandling dersom behandlingen ikke har gitt tilfredsstillende respons. Undersøkelse av cytogenetiske avvik som del(17p) og TP53 mutasjonsstatus bør gjøres før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter med del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje som uttrykk for klonal evolusjon. Pasienter som ikke har fungerende TP53 signalvei har dårligere respons på kjemoimmunterapi (2).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er ca. 350 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år (2). Pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen er de som har refraktær eller relapserende sykdom, dvs. pasienter med KLL som har mottatt minst en tidligere behandling. AstraZeneca anslår at om lag 70 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med akalabrutinib innenfor gjeldende indikasjon.

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom AstraZeneca dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 Behandling av R/R KLL, pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling

### 1.4.1 Behandling med akalabrutinib

- **Aktuell indikasjon**  
Som monoterapi til behandling av voksne med KLL som har fått minst 1 tidligere behandling.
- **Virkningsmekanisme**  
Selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleringen til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK.
- **Dosering**  
Anbefalt dose er 100 mg 2 ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 200 mg). Behandling bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- **Bivirkninger**  
De vanligste bivirkningene ved behandling med akalabrutinib var hodepine, nøyotropeni, diare, anemi og respirasjonssymptomer.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtale for Calquence (3).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonale retningslinjer for maligne blodsykdommer anbefaler at pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter initial behandling med kjemoterapi bør behandles med BTKIs, PI3KI eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff.

Cytogenetisk undersøkelse med tanke på del(17p) og molekylærgenetisk undersøkelse med tanke på TP53-mutasjon bør gjøres før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter som har del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje, og disse pasientene trenger annen behandling enn kjemoimmunterapi. Behandlingsmulighetene er:

- a) Venetoklaks + anti-CD20 antistoff inntil KR, MRD negativ eller inntil 24 måneder
- b) Kontinuerlig behandling med BTKIs eller PI3KI (2).

Ibrutinib ble i 2015 innført til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én behandling tidligere. Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab ble i 2019 innført som et alternativ til ibrutinib i samme linje, til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.

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.

### **1.4.3 Plassering av akalabrutinib i behandlingstilbudet**

Ved innføring vil akalabrutinib bli tilgjengelig som alternativ til ibrutinib og VR til pasienter med R/R KLL. Hvilket av disse to alternativene som vil fortrenkes av akalabrutinib vil til dels defineres av hvilket alternativ som har lavest behandlingstkostnad og rangeres øverst i anbefalinger på bakgrunn av åpen anbudskonkurranse.

I dokumentasjonspakken fra AstraZeneca behandles ibrutinib som hovedkomparator, mens venetoklaks i kombinasjon med CD20-antistoff er presentert som et scenario.

## 2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Som en forenkling av denne vurderingen har Legemiddelverket kun oppsummert to studier. ASCEND er studien som er brukt som utgangspunkt for markedsføringstillatelsen for akalabrutinib. ELEVATE RR sammenlikner akalabrutinib med ibrutinib som er et av de andre behandlingalternativene som inngår i "Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer" for 2022. I tillegg refererer Legemiddelverket til en indirekte sammenlikning av akalabrutinib og VR. Legemiddelverket har ikke vurdert denne sammenlikningen og referer derfor kun til resultatet fra analysen til AstraZeneca, resultatene fra analysen slik de er presentert kan derfor ikke refereres til ved senere anledninger uten validering.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

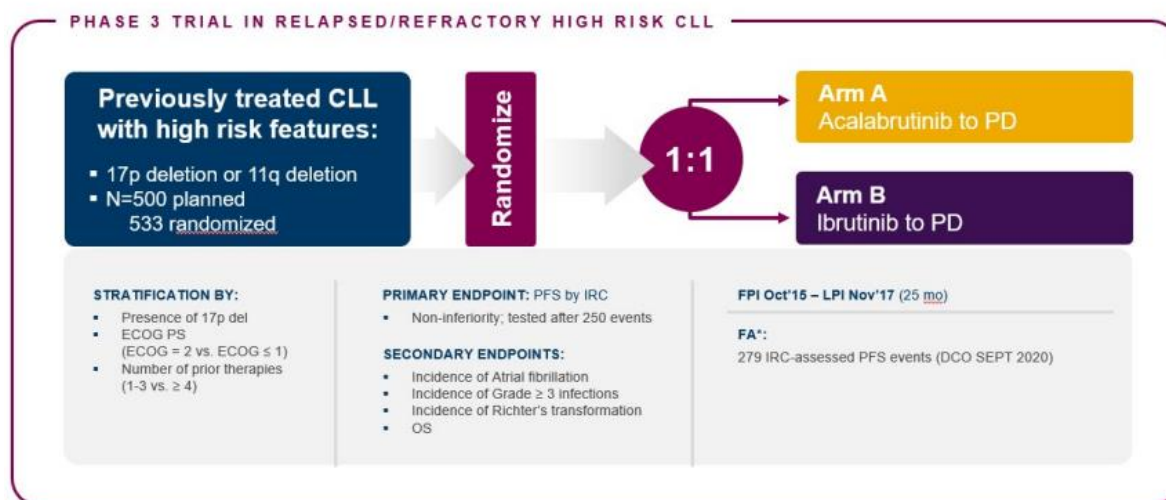
Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål (utvalgte)
ASCEND, n=310 (4)	Pasienter som tidligere har fått $\geq 1$ behandling for KLL	Akalabrutinib 100 mg to ganger daglig til progresjon eller uakseptabel toksisitet	Utprøvers valg av enten idelalisib pluss rituksimab eller bendamustin pluss rituksimab	IRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)	Sikkerhet og overlevelse (OS)
ELEVATE RR, n=533 (5)	Pasienter som tidligere har fått $\geq 1$ behandling for KLL med del(17)og/eller del(11)	Akalabrutinib 100 mg to ganger daglig til progresjon eller uakseptabel toksisitet	Ibrutinib 420 mg en gang daglig til progresjon eller uakseptabel toksisitet	Noninferiority målt ved IRC - vurdert PFS	Bivirkningsinsidens – uansett grad Insidens av atriell fibrillering Insidens av grad $\geq 3$ infeksjoner Insidens av Richter's transformasjon og OS

Forkortelser: IRC: independent review committy (uavhengig revisjonsutvalg), OS: overall survival (totaloverlevelse), PFS: progression-free survival (progresjonsfri overlevelse)

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhet og effekt av akalabrutinib ved R/R KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ASCEND) hos 310 pasienter som hadde fått minst en tidligere behandling, unntatt BCL-2-hemmere eller B-cellereseptorhemmere (4). Pasientene fikk akalabrutinib som monoterapi eller utprøverens valg av enten idelalisib pluss rituksimab eller bendamustin pluss rituksimab. Denne studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av akalabrutinib, men har ikke komparator som er relevant for denne metodevurderingen. Legemiddelverket har ikke oppsummert resultatene fra ASCEND studien ytterligere i denne metodevurderingen og legger til grunn vurderingene som er gjort for innvilgelse av markedsføringstillatelse for pasienter med R/R KLL.

ELEVATE-RR studien er en randomisert, kontrollert, fase III studie som undersøker akalabrutinib vs ibrutinib (5). Studien er en «non-inferiority» studie (en ikke-underlegenhetsstudie) som viser at akalabrutinib ikke er vesentlig mindre effektiv enn ibrutinib, målt ved IRC-vurdert PFS som primært endepunkt hos pasienter med R/R KLL med høy risiko for tilbakefall. Legemiddelverket presenterer kort resultatene fra ELEVATE-RR studien. Dette er den eneste tilgjengelige studien som direkte sammenlikner akalabrutinib med ibrutinib i pasienter med R/R KLL. Studiedesign av ELEVATE RR er presentert i Figur 1.



Figur 1: Studiedesign ELEVATE RR (Kilde: AstraZeneca, (5))

## Pasientpopulasjon:

Tabell 2 viser utvalgte karakteristika for pasienter som var inkludert i ELEVATE RR studien.

Tabell 2: Baseline karakteristika ELEVATE RR (5).

Characteristic	Acalabrutinib (n = 268)	Ibrutinib (n = 265)
Age, years		
Median (range)	66 (41-89)	65 (28-88)
75 or older	44 (16.4)	43 (16.2)
Male	185 (69.0)	194 (73.2)
ECOG PS score		
0-1	247 (92.2)	243 (91.7)
2	20 (7.5)	22 (8.3)
Bulky disease of at least 5 cm	128 (47.8)	136 (51.3)
Rai stage 3 or 4	131 (48.9)	134 (50.6)
Cytogenetic subgroup		
Chromosome 17p13.1 deletion	121 (45.1)	120 (45.3)
Chromosome 11q22.3 deletion	167 (62.3)	175 (66.0)
Complex karyotype <sup>a</sup>	124 (46.3)	125 (47.2)
TP53 mutational status		
Mutated	100 (37.3)	112 (42.3)
Unmutated	167 (62.3)	153 (57.7)
IGHV mutational status		
Mutated	44 (16.4)	28 (10.6)
Unmutated	220 (82.1)	237 (89.4)
Cytopenia at baseline		
Hemoglobin $\leq$ 11.0 g/dL	100 (37.3)	96 (36.2)
Platelet count $\leq$ $100 \times 10^9/L$	96 (35.8)	92 (34.7)
Absolute neutrophil count $\leq$ $1.5 \times 10^9/L$	25 (9.3)	18 (6.8)
No. of prior therapies		
Median (range)	2 (1-9)	2 (1-12)
1-3	234 (87.3)	237 (89.4)
4 or more	33 (12.3)	28 (10.6)

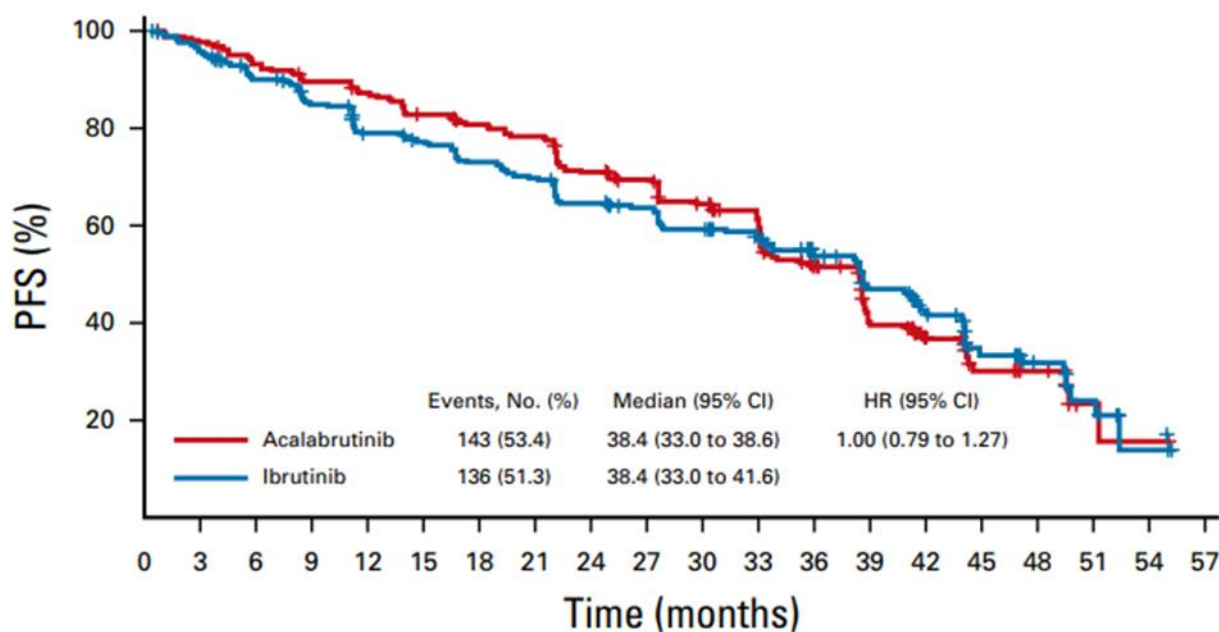
I ELEVATE RR studien var det kun R/R KLL pasienter som ansees som i høyrisiko for tilbakefall, det vil si pasienter med 17p-delesjon eller 11q-delesjon, som ble inkludert og randomisert.

Markedsføringstillatelse omfatter samtlige pasienter med R/R KLL, men legger til grunn resultatene fra ASCEND hvor også pasienter uten disse forandringene var inkludert.

AstraZeneca har for denne metodevurderingen gjort en indirekte sammenlikning av resultatene fra ASCEND og pivotalstudien til ibrutinib (RESONATE (6)). Legemiddelverket har ikke vurdert denne analysen.

**Utfallsmål:**

ELEVATE RR viste at etter median oppfølging på 41 måneder hadde akalabrutinib ikke dårligere effekt enn ibrutinib (median PFS 38,4 måneder i begge behandlingsarmer, HR: 1.00; 95% CI: 0.79–1.27). Resultatene er vist i Figur 2.

**No. at risk:**

Acalabrutinib	268	250	235	227	219	207	200	193	173	163	148	110	84	59	31	21	13	3	1	0
Ibrutinib	265	240	221	205	186	178	168	160	148	142	130	108	81	66	41	26	15	8	2	0

Figur 2: Kaplan-Meier estimat av PFS, akalabrutinib vs ibrutinib (5)

En ikke-underlegenhetsstudie undersøker om et nytt behandlingsalternativ ikke har vesentlig mindre effektivt enn en komparatorbehandling som allerede er i bruk.

**Bivirkninger:**

Akalabrutinib viste en sikkerhetsprofil i ASCEND studien som var konsistent med tidligere observasjoner av akalabrutinib monoterapi. De vanligste bivirkningene ved behandling med akalabrutinib var hodepine, nøytropeni, diare, anemi og respirasjonssymptomer. For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen (3).

Sekundære endepunkter som undersøkte sikkerhet ved behandling med akalabrutinib vs. ibrutinib i ELEVATE RR-studien ble møtt. De sekundære endepunktene undersøkte hvorvidt akalabrutinib hadde en bedre sikkerhetsprofil sammenliknet med ibrutinib. Tabell 3 viser en oppsummering av behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i ELEVATE RR-studien (5).

Tabell 3: Bivirkninger observert i ELEVATE RR-studien. Kilde AstraZeneca

Safety Population	Acalabrutinib (n = 266)	Ibrutinib (n = 263)
Treatment-Emergent Adverse Events	260 (97.7%)	256 (97.3%)
▪ Grade ≥3	183 (68.8%)	197 (74.9%)
▪ Grade 5	20 (7.5%)	28 (10.6%)
Serious TEAE	143 (53.8%)	154 (58.6%)
▪ Grade ≥3	126 (47.4%)	138 (52.5%)
▪ Grade 5	20 (7.5%)	28 (10.6%)
Treatment-Related TEAE	203 (76.3%)	223 (84.8%)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	39 (14.7%)	56 (21.3%)
TEAE Leading to Dose Reduction	17 (6.4%)	15 (5.7%)
TEAE Leading to Drug Interruption	141 (53.0%)	147 (55.9%)

Forkortelser: TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events

#### Indirekte sammenlikning av akalabrutinib og VR:

AstraZeneca har levert en nettverks metaanalyse (NMA) og «matching-adjusted indirect comparison» (MAIC) av akalabrutinib versus VR. Legemiddelverket har ikke vurdert denne analysen. En indirekte sammenlikning har betydelig lavere evidensgrad og større usikkerhet en direkte sammenliknende studie.



**Avsluttende merknader**

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen oppsummert effekt og sikkerhet av akalabrutinib sammenliknet med ibrutinib. Oppsummeringen tar utgangspunkt i markedsføringstillatelsen for akalabrutinib og klinisk dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Legemiddelverket mener at ELEVATE RR-studien som er en direkte sammenlikning av akalabrutinib og ibrutinib, er mer relevant for behandlingssituasjonen i norsk klinisk praksis enn øvrig klinisk dokumentasjon som har mindre relevante komparatorer (idelalisib/BR) eller lavere evidensgrad (indirekte sammenligning mot VR). Legemiddelverket har kort presentert ELEVATE RR-studien som viser at akalabrutinib ikke er vesentlig dårligere enn ibrutinib til R/R KLL-pasienter med høy risiko for tilbakefall. Videre legger Legemiddelverket til grunn EMAs vurdering under utstedelse av markedsføringstillatelse som basert på resultatene fra ASCEND-studien, som har innført akalabrutinib til R/R KLL-pasienter uavhengig av risiko for tilbakefall. Sikkerhetsprofilen til akalabrutinib viser en minst like god tolerabilitet som ibrutinib.

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med R/R KLL med ibrutinib eller venetoklaks i kombinasjon med et CD20 antistoff. 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.

Oppsummert tilsier resultatene i den kliniske dokumentasjonen at effekten av akalabrutinib ikke er dårligere enn ibrutinib, som er en relevant komparator i norsk klinisk praksis. Selv om pasientpopulasjonen som er inkludert i den pivotale kliniske studien er smalere enn pasientene som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis, har legemidlene tilsvarende virkningsmekanisme og resultatene er basert på en randomisert direkte sammenlignende studie med høy evidensgrad som medfører lav grad av usikkerhet. Øvrig dokumentasjon har lavere evidensgrad og for en vurdering mot andre komparatorer vises det derfor til den kliniske vurderingen ifm. relevant LIS-anbud.

Statens legemiddelverk, 12.10-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ingrid Bettum  
saksutreder

## Referanser

1. Akalabrutinib (Calquence) [Internet]. 2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/akalabrutinib-calquence>.
2. Heledirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram. 2021.
3. Felleskatalogen. Calquence 2021 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/calquence-astrazeneca-685555>].
4. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2849-61.
5. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3441-52.
6. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-42.