

## Innspill Ny Metode – Venetoklaks – Indikasjon IV

Til: Nye Metoder

Fra: AbbVie, medisinsk avdeling

Fornebu, 5.november 2019

### **Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere) – ID2019\_096**

---

Metoden «Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere» – er vurdert og besluttet innført i august 2019 (ID2018\_017) (1). Passagen «der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere» innebærer en begrenset innføring av metoden sett opp mot legemiddelets godkjente indikasjoner som beskrevet i produktomtalen for venetoklaks (2).

Beslutningen innebærer at pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har mottatt behandling med signalveishemmere, i praksis BTK-hemmeren ibrutinib og/eller PI3K-hemmeren idelalisib, både i 1. linje eller i senere behandlingslinjer, er avskåret fra behandling med BCL2-hemmeren venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) i alle etterfølgende behandlingslinjer på tross av et stort medisinsk behov for nettopp for disse pasientgruppene.

Fra et medisinsk perspektiv er det ikke etisk eller likeverdig at en manglende analyse av subgruppen med pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, resulterer i at disse pasientene avskjæres fra behandling med venetoklaks da det foreligger data fra kliniske studier som viser at venetoklaks gir gode, langvarige og dype responser også hos pasienter har sviktet på behandling med signalveishemmere (3-5).

### **Udekket medisinsk behov hos to pasientgrupper**

Basert på beslutningen om innføring av ibrutinib (ID2013\_030) er det to hovedgrupper av pasienter som behandles med ibrutinib i dag:

- Den ene gruppen er pasienter med del17p/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunktet.
- Den andre er pasienter med fludarabinresistent sykdom, pasienter som erverver del(17p)/TP53 mutasjon i andre eller senere linjer og pasienter med kort PFS (<12 mnd) eller kortere enn 24 mnd til ny behandlingsindikasjon (ref. nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer - KLL (6)).

Tilgjengelig faglitteratur underbygger det medisinske behovet for å ta i bruk venetoklaks ved refraktær/residiverende KLL uavhengig av tidligere bruk av signalveishemmere (7).

Antallet pasienter som vil ha behov for ytterligere behandlingslinjer etter behandling med ibrutinib er usikkert. I følge legemiddelverkets rapport skisserer klinikere at det kan være snakk om å behandle totalt 30 pasienter med VR årlig (8).

- 1) Legemiddelverket anslår i sin metodevurdering at 10-30 pasienter som har fått ibrutinib i første behandlingslinje (del(17p)/TP53 mutasjon) kan være aktuelle for videre behandling med venetoklaks.
- 2) Pasienter som har fått ibrutinib eller idelalisib i andre eller senere linjer er også aktuelle for behandling med venetoklaks når pasienter ikke lenger responderer på denne behandlingen. For noen av disse pasientene, med et aggressivt sykdomsforløp, vil det være et stort medisinsk behov for ny behandling ved svikt på signalveishemmer.

## Sekvensiering

Kunnskapsgrunnlaget om optimal sekvensiering av behandling med de nye målrettede behandlingene for KLL (ibrutinib, idelalisib og venetoklaks) er begrenset. En stor multisenter, retrospektiv, analyse av KLL-pasienter (n=683) behandlet med signalveishemmere (ibrutinib eller idelalisib) eller venetoklaks belyser spørsmålet om sekvensiering: Forfatterne konkluderer med at ved behandlingssvikt på første signalveishemmer, gir en signalveishemmer nummer 2 eller venetoklaks et bedre utfall enn kjemoimmunterapi kombinasjoner (9).

I en oppdatert oversiktsartikkel etterlyser forfatterne data fra prospektive studier med langtidsoppfølging for å etablere en optimal strategi for sekvensiell behandling. Basert på tilgjengelige data og erfaring drar de allikevel konklusjonen at venetoklaks-basert behandling ser ut til å være beste alternativ etter svikt på ibrutinib, mens ibrutinib er beste valg etter svikt på venetoklaks. Pasienter som svikter på idelalisib kan, i følge forfatterne, behandles med enten ibrutinib eller venetoklaks med forventet likt utkomme (7).

Studiedata støtter klinisk bruk av venetoklaks i monoterapi og i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL, også til pasienter som har avsluttet tidligere behandling med ibrutinib eller idelalisib. Forfatterne konkluderer med at venetoklaks gir varende klinisk respons med god tolerabilitet i denne pasientgruppen (4, 10). Også internasjonale retningslinjer, underbygger bruken av venetoklaks etter sykdomsprogresjon på ibrutinib (11).

Sammenlignende studier med ibrutinib og/eller idelalisib samt data på ulike sekvenser fra prospektive studier mangler i stor grad og vil gjøre det utfordrende å gjøre gode sammenligninger av ulike behandlingssekvenser.

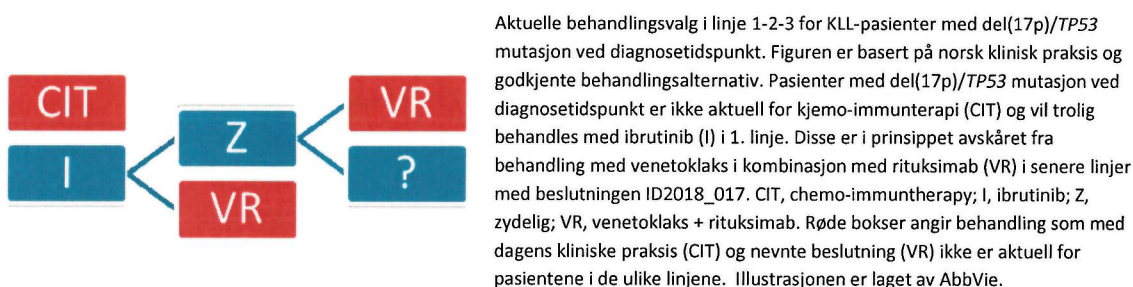
## Metodevurdering – en pragmatisk tilnærming til subgrupper og behandlingssekvens

Metodevurderingen som ligger til grunn for beslutning ID2018\_017, analyserer ikke alle potensielle pasient-subgrupper. AbbVie ønsker å bidra med data til evt. ytterligere analyser. Vi vil imidlertid peke på at det er utfordrende å identifisere hvilke pasientpopulasjoner og relevante komparatorer det vil være hensiktsmessig å analysere. Flere av de aktuelle pasientgruppene vil være små.

### Analyse av pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunktet

Figur 1 viser aktuelle behandlingsvalg for del(17p)/TP53 mutasjon populasjonen og illustrerer at pasienter som behandles med signalveishemmer (ibrutinib og/eller idelalisib) vil være avskåret fra behandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab i senere behandlingslinjer (merket i rødt). Dette er svært uheldig for pasienter med indikasjon for behandling som ikke vil få tilgang til VR behandling. Det vil være en utfordring med gode sammenlignende studiedata for denne pasientgruppen, men beslutningens begrensning skyldes etter vår forståelse et behov for en bedre analyse av denne gruppen.

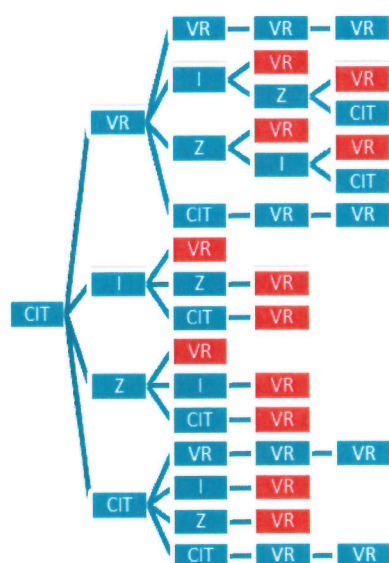
Figur 1. Behandlingsvalg for KLL-pasienter med del(17p) ved diagnosetidspunkt i ulike linjer.



### Analyse av pasienter som får signalveishemmer i 2. og senere linjer

Figur 2 viser behandling med venetoklaks + rituksimab (VR) i ulike sekvenser og linjer og illustrerer at det vil være potensielt svært mange ulike subgrupper som kan analyseres (merket i rødt). Det er begrenset med data tilgjengelig for analyse for mange av disse scenariene (hvilken pasientpopulasjon og hvilken komparator, i hvilken linje og sekvens av tidligere behandling?).

Figur 2. Potensielle sammenligninger og analyser basert på legemiddelsekvens og behandlingslinje



Prinsippielt er det mange tenkelige sammenligninger basert på legemiddelsekvens, behandlingslinje, mutasjoner og mutasjonstidspunkt som ikke er analysert i metodevurderingen. Røde bokser angir behandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab som med nevnte beslutning ikke er tilgjengelig for pasientene i de ulike linjene. CIT, chemo-immunotherapy; I, ibrutinib; Z, zydelig; VR, venetoklaks + rituksimab. Illustrasjonen er laget av AbbVie.

Vi vurderer det dithen at det, på grunn av små populasjoner og lite data/sammenlignende studier, vil være utfordrende å gjennomføre mange av disse analysene. Det er ikke gjort tilsvarende begrensninger knyttet til behandlingssekvens ved innføringen av signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib og en pragmatisk tilnærming til innføring av venetoklaks + rituksimab også etter signalveishemmere vil framstå som likebehandling. Vi viser til figur 2 og spør om ikke sammenligningen mellom ibrutinib (I) og venetoklaks + rituksimab (VR) i 2.linje etter CIT, sett i lys av det medisinske behovet, kan være en tilstrekkelig surrogatanalyse for å vurdere innføring av VR også der signalveishemmere tidligere har vært benyttet.

En konsekvens av beslutningen (ID2018\_017) er for øvrig også at dersom VR kommer i utstrakt bruk i 2.linje etter kjemo-immunterapi vil signalveishemmere i prinsippet flyttes til senere behandlingslinjer i norsk praksis. Det kliniske bildet med kronisk sykdom, sykdomsprogresjon, utvikling av resistens, og behandlingsavbrudd pga. toksisitet illustrerer behovet for valgmuligheter når det kommer til valg av legemiddel, sekvens og virkemekanisme. Valgmuligheter åpner for mer pasienttilpasset behandling.

## Oppsummering

Beslutningen (ID2018\_017) avskjærer, etter vår vurdering, pasientgrupper med et medisinsk behov fra behandling med venetoklaks kombinert med rituksimab i senere behandlingslinjer. Dette er et svært uheldig utfall både for pasient og behandler.

På denne bakgrunn, har AbbVie meldt inn en ny metode til Nye Metoder ID2019\_096, innsendt 12.09.2019. Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere.

Vår tolkning er at Nye Metoder primært etterlyser en analyse av populasjonen med del(17p) ved diagnosetidspunktet, men beslutningen berører også andre små pasientgrupper. En bestilling bør vektlegge om analysen er meningsfull og kan gjennomføres, og man må sikre at bestillingen er dekkende for hva som anses som nødvendig for å kunne gjøre en god og opplyst vurdering.

Vårt mål er å sikre tilgang til behandling for de pasientene som har et udekket medisinsk behov.

Vi håper Bestillerforum vurderer nøye hvilke analyser som er nødvendige og er spesifikke i sin bestilling.

Med vennlig hilsen  
for AbbVie AS



Anders Sandvik, PhD  
Medisinsk rådgiver, hematologi/onkologi  
E-post: anders.sandvik@abbvie.com  
Mobil 92493862



Hilde A. Enserink  
Medical Manager Onkologi  
Medical Lead Norge  
E-post: hilde.abrahamsen@abbvie.com  
Mobil: 959 46 311

## Referanser

1. Nye Metoder. <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii>. Lesedato 5. november 2019
2. Preparatomtale (SmPC) for Venclyxto (venetoklaks), avsnitt 4.1, sist godkjent 28.06.2019
3. Preparatomtale (SmPC) for Venclyxto (venetoklaks), avsnitt 5.1, sist godkjent 28.06.2019
4. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al. Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukaemia Progressing after Ibrutinib: a Multicentre, Open-Label Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19(1): 65–75.
5. Coutre S, Choi M, Furman RR et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018 Apr 12;131(15):1704-1711.
6. Helsebiblioteket.no. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 2019 – 7 Kronisk lymfatisk leukemi. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl>. Lesedato 5. november 2019
7. Fürstenau M, Hallek M, Eichhorst B. Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2019 Nov;104(11):2144-2154.
8. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten-ID2018\_017. [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20\(Venclyxto\)%20ID2018\\_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20(Venclyxto)%20ID2018_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf). Lesedato 5. november 2019
9. Mato AR, Hill BT, Lamanna N et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1050-1056.
10. D'Rozario J and Bennett SK. Update on the role of venetoclax and rituximab in the treatment of relapsed or refractory CLL. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719844697.
11. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al. NCCN Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2020 – October 8, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#cll](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#cll). Lesedato 5. november 2019

