

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	12. november 2024
Leverandør:	AstraZeneca AS
Navn:	Ming Yu
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	40047694
E-post:	ming.yu3@astrazeneca.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Nei
Handelsnavn	Calquence
Generisk navn (virkestoff(er))	Akalabrutinib

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	AstraZeneca AB
ATC-kode	L01EL02
Administrasjonsform	Peroralt (tabletter, filmdrasjerte)
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleren til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK med minimalt med off-target interaksjoner (SPC).
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Calquence (akalabrutinib) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten obinutuzumab, indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). I studien som ligger til grunn for denne indikasjonsutvidelsen, er behandlingen tidsbegrenset (3+12 mnd) og pasientene kunne ikke ha del(17p) og/eller TP53-mutasjon.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Ja. ID2020_037 ID2021_086 ID2021_087
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Ja. ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Pasientpopulasjonen som ligger til grunn i denne metodevurderingen er pasienter uten del(17p) og/eller TP53-mutasjon. Behandlingen er også her tidsbegrenset til 3 + 12 mnd.

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/005299/II/0028
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	Juni 2025
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	Q3 2025
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Dersom forenkling*: Q1 eller Q2 2025 . * basert på allerede gjennomført metodevurdering av DMP og prisnotat fra SHI for ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi.

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Ja, men allerede etablert for denne pasientgruppen.
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	Fravær av del(17) og/eller TP53-mutasjon
<i>Henvis til publikasjoner</i>	Handlingsprogrammet for maligne blodsykdomme: https://www.helseidrettoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/kronisk-lymfatisk-leukemi-klil/behandling

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	Utføres av offentlig helsetjeneste.
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	Nei, en evt innføring av metoden vil ikke kreve annen/ny infrastruktur. Diagnostikk for denne pasientgruppen er veletablert.
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	-
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	-
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	-
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	-

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. 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 lymfvev. 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 fortrengte andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, sykdommen er kronisk og hvert år diagnostiseres det 300 – 350 pasienter. Median alder ved diagnosestidspunktet for KLL er ca. 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner, genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen. Denne metodevurderingen ser på en subpopulasjon av KLL, tidligere ubehandlede KLL-pasienter uten del(17p) og/eller TP53-mutasjon. For denne pasientgruppen er det per i dag et udekket medisinsk behov. Slik det kommer frem av SHI sitt prisnotat til ID2022_067, er kombinasjonsbehandlingen av BTK- og BCL-2-hemmere allerede innført i blant annet Danmark, Sverige og UK. Norske pasienter blir fremdeles behandlet med FCR/BR. Kombinasjonsbehandlingen av BTK- og BCL-2-hemmere har vist svært lovende resultater i flere kliniske studier og vil være en etterlengtet behandlingsmulighet i klinisk praksis for de rette pasientene.
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin Blodsykdommer Endokrine sykdommer
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	* Ingen Kreftsykdom Bein- og bløtvevskreft Blod- beinmargs- og lymfekreft
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	Egnet for FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab) ? Yngre (65-70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A). Uegnet for FCR ? Eldre (> 65-70 år) pasienter med god funksjonsstatus som er uegnet for FCR behandles med bendamustin og rituksimab (BR) (evidensgrad A) i norsk klinisk praksis. Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/behandling

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	<p>DMP har nettopp gjennomført en metodevurdering for denne pasientgruppen. ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Fra denne metodevurderingen ble det estimert et absolutt prognosetap på 7,3 - 8,3 QALYs med nåværende behandlingstilbud.</p> <p>https://www.nyemetoder.no/4a294f/contentassets/4ac134a3426d4183a736b9f265da6a2e/id2022_067_ibrutinib_imbruvica-kombobehand.-med-venetoklaks-ved-tidl.-ubeh.-kll--subgru---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf</p>
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingialgoritmen</p>	<p>Jf. avsnittet om dagens behandling. Akalabrutinib i kombinasjon med venetoklaks er forventet å erstatte dagens behandlingstilbud (FCR og BR) for de respektive pasientgruppene i de tilfellene kliniker vurderer det som beste behandlingsalternativ. I tillegg har DMP vurdert Ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks til disse pasientgruppene. Dersom de blir godkjent av Beslutningsforum, forventes det at kombinasjonsbehandlingen av en BTK- og BCL-2-hemmer vil inngå og konkurrere i anbud. Det er allerede etablert anbud for KLL monoterapi.</p>
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	<p>Ifølge metodevurderingsrapporten på ibrutinib + venetoklaks for tilsvarende indikasjon (ID2022_067) er det beregnet at det er omtrent henholdsvis 40 og 55 pasienter som er egnet og uegnet for behandling med FCR og er aktuelle for behandling i Norge hvert år. Dette ekskluderer pasienter med TP53 mutasjon og 17p-delesjoner.</p> <p>https://www.nyemetoder.no/4a294f/contentassets/4ac134a3426d4183a736b9f265da6a2e/id2022_067_ibrutinib_imbruvica-kombobehand.-med-venetoklaks-ved-tidl.-ubeh.-kll--subgru---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf</p>

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	<p>Det er eksisterende anbud for KLL. Innenfor KLL, så er BTK-hemmere og BCL-2 hemmere rangert separat. Den nye kombinasjonsbehandlingen er ment for en subpopulasjon av KLL-pasienter (pasienter uten del(17p) og/eller TP53-mutasjon) som i dag ikke er dekket av det eksisterende anbudet. Videre er kombinasjonsbehandlingen tidsbegrenset (maks 15 mnd) i motsetning dagens situasjon til behandling til progresjon for TL high risk pasienter/pasienter med del(17p) og/eller TP53-mutasjon) og 2L KLL pasienter hvor man behandler til progresjon. Vi foreslår at det opprettes en egen gruppe for kombinasjonsbehandling med BTK- og BCL-2-hemmere ved innføring.</p>
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	<p>Ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks har lignende virkningsmekanisme og antatt tilsvarende effekt som akalabrutinib (Calquence) for KLL. Ref. sakspapirer fra Nye metoder og spesialistgruppens tidligere vurderinger av ibrutinib vs akalabrutinib.</p>
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	<p>Ja, vi vurderer at akalabrutinib i kombinasjon med venetoklaks vil være minst like effektiv som ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks. Det er ingen åpenbare grunner til at denne metoden burde avvike fra spesialistgruppens tidligere vurderinger.</p>

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
<p>Studie ID</p> <p><i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i></p>	<p>Akalabrutinib (A) i kombinasjon med venetoklaks (V), med og uten Obinutuzumab (G) versus kjemoimmunoterapi for tidligere ubehandlet KLL (AMPLIFY) NCT03836261</p>		
<p>Studietype og -design</p>	<p>AMPLIFY er en randomisert, global, multisenter, åpen-label, fase 3-studie.</p>		
<p>Formål</p>	<p>Hensikten med studien er å evaluere effekten og sikkerheten av akalabrutinib i kombinasjon med venetoklaks, med og uten obinutuzumab, sammenlignet med kjemoimmunoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) uten del(17p) eller TP53-mutasjon.</p>		
<p>Populasjon</p> <p><i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i></p>	<p>Pasienter 18 år med tidligere ubehandlet KLL. Ekskluderte pasienter med påvist del(17p) og/eller TP53-mutasjon.</p>		

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Arm A: Akalabrutinib (100 mg to ganger daglig) og venetoklaks (opptrapping til 400 mg daglig), maks 15 sykluser. Arm B: Akalabrutinib, venetoklaks og obinutuzumab: Samme dosering som over, med tillegg av obinutuzumab (1000 mg intravenøst på spesifikke dager).		
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Arm C: - FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab): Fludarabine: 25 mg/m ² intravenøst daglig i 3 dager per syklus. Cyclophosphamide: 250 mg/m ² intravenøst daglig i 3 dager per syklus. Rituximab: 375 mg/m ² intravenøst på dag 1 i syklus 1, deretter 500 mg/m ² på dag 1 i påfølgende sykluser. Behandlingsvarighet: Vanligvis 6 sykluser med 28 dager per syklus. - BR (Bendamustine, Rituximab): Bendamustine: 70-90 mg/m ² intravenøst dag 1 og 2 per syklus. Rituximab: 375 mg/m ² intravenøst på dag 1 i syklus 1, deretter 500 mg/m ² på		
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	Primært endepunkt: Progressjonsfri overlevelse (PFS) for arm A sammenlignet med arm C. Sekundære endepunkter: PFS for arm B sammenlignet med arm C. Totaloverlevelse (OS). Responstrater. Varighet av respons.		
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>	Ikke relevant.		
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	Median oppfølgingstid: 41 mnd.		
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Estimert studieslutt: januar 2027.		
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>	ASH abstract: https://ash.confex.com/ash/2024/we_bprogram/Paper200701.html AMPLIFY forventes publisert i desember 2024.		

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	<p>ECHO: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma NCT02972840</p> <p>MAJIC: a phase III trial of acalabrutinib + venetoclax versus venetoclax + obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma NCT05057494 (merk: studien har en annen behandlingstid og inklusjons-/eksklusjonskriterier enn AMPLIFY)</p> <p>Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, study assessing the efficacy and safety of acalabrutinib plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) vs placebo plus R-CHOP in subjects > 75 years of age with previously untreated non-germinal center diffuse large B-cell lymphoma. NCT04529772</p>

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	<p>Vi vurderer metoden som sammenlignbar med ibrutinib i kombinasjon med venetoklax. Samme vurdering er gjort av spesialistgruppen for alle andre indikasjoner. Legemidlene er kjente og vært i bruk i mange år. Vi mener derfor denne saken er tilstrekkelig belyst og kan gå rett til prisforhandlinger og prisnotat, basert på eksisterende helseøkonomisk analyse (ID2022_067). Dette vil være hensiktsmessig bruk av ressurser for både AZ, DMP og nye metoder. DMP kan da fokusere ressursene på nye innovative behandlingsprinsipper som ikke er tidligere metodevurdert.</p> <p>I tillegg til mer ressursbruk hos DMP, vil en evt. CUA vil forlenge tiden til pasienttilgang med minst ett år (gjennomføre en helseøkonomisk analyse og innsendelse av fullstendig dokumentasjonspakke + saksbehandlingstid hos DMP).</p>
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	Ikke relevant.
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	ID2022_067
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	ID2022_067
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Se ID2022_067 og prisnotat

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	Nei (ulike behandlingsalternativer i Norden)

12 Andre relevante opplysninger

Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.

<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	<p>Nei.</p>
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	<p>Nei.</p>
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	<p>- Ibrutinib og akalabrutinib er tidligere vurdert som sammenlignbare av DMP og spesialistgruppen for onkologianbudet. Det er ingen åpenbare grunner for at de ikke skal være sammenlignbare for denne indikasjonen heller. En CUA vil også forlenge tiden til pasienttilgang med minst ett år (gjennomføre en helseøkonomisk analyse og innsendelse av fullstendig dokumentasjonspakke + saksbehandlingstid hos DMP).</p> <p>- Vi har en randomisert fase 3 studie med behandlingsarmer som spiller de to pasientpopulasjonene som DMP (og klinikere) mener er relevante for kombinasjonsbehandling med BTK- og BCL-2-hemmere. Resultatene fra studien vil bli presentert på det årlige møtet til American Society of Hematology (ASH) fra 7. til 10. desember 2024. Publiseringen av AMPULFY-studien er forventet like etter dette. Denne publikasjonen vil bli ettersendt og være et viktig grunnlag for spesialistgruppens vurderinger.</p>