

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	10.11.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_086 Akalabrutinib i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Det er bestilt (20.06.22) en forenklet vurdering løp A med oppsummering av effekt og sikkerhet.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Behandling med BTK-hemmere til KLL er et kjent behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis og Legemiddelverket har gjennomført flere metodevurderinger av BTK-hemmeren ibrutinib til sykdommen (ID2013_030, ID2016_002, ID2020_033). Relevant indikasjonsordlyd for akalabrutinib i forbindelse med denne metodevurderingen er: Akalabrutinib, som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). **Legemiddelverket påpeker at denne indikasjonsordlyden omfatter både behandling med monoterapi og kombinasjonsterapi med et anti-CD20-antistoff, mens bestillingsordlyden kun omfatter kombinasjonsterapi.** I forbindelse med tidligere metodevurderinger for BTK-hemmeren ibrutinib med sammenlignbar indikasjon som akalabrutinib, har Legemiddelverket fått innspill fra klinisk ekspert om at det ikke finnes tilstrekkelig evidens for at kombinasjonsterapi er bedre enn monoterapi, og at det derfor primært er monoterapi som er aktuell bruk i norsk klinisk praksis. For konsistens med tidligere vurdering har Legemiddelverket i metodevurderingen av ibrutinib til pasienter med 11q-delesjon (ID2020_033) vurdert dokumentasjon som både inkluderer behandling med mono- og kombinasjonsterapi som beslutningsgrunnlag. Siden akalabrutinib har tilsvarende virkningsmekanisme og indikasjonsordlyd, er det rimelig at det samme gjøres for akalabrutinib.

Bestillingen i denne saken er innsnevret ift. indikasjonsordlyden og omfatter kun pasienter med spesifikke cytogenetiske forandringer (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon). Disse pasientene har, basert på studieresultater og kliniske vurderinger, et større udekket medisinsk behov enn andre KLL-pasienter (se ID2019_100 for begrunnelse) og begrensningen er i samsvar med beslutninger i tidligere relevante metodevurderinger for ibrutinib og venetoklaks (ID2013_030, ID2019_100 og ID2020_033).

I «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er det oppgitt at akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib er vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre til behandling av tidligere ubehandlet KLL. En eventuell innføring av akalabrutinib ved aktuell indikasjon vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Opprinnelig ble det 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). 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) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon (ID2021_086). AstraZeneca har 06.09.2021 levert inn dokumentasjon i henhold til denne bestillingen.

Med bakgrunn i en vurdering om klinisk sammenlignbarhet mellom akalabrutinib og ibrutinib, ble bestillingen endret igjen den 20.06.2022 (sak 125-22).

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca, men har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om akalabrutinib til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at akalabrutinib som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, har en nytte som overstiger risikoen til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL), inkludert pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Dette notatet baserer seg på EMAs vurderinger.

Handelsnavn	Calquence																																										
Virkestoff	Akalabrutinib																																										
ATC-nr.	L01EL02																																										
Legemiddelfirma	AstraZeneca																																										
Aktuell indikasjon	Akalabrutinib, som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)																																										
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Akalabrutinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling. Omfatter ID2020_037 hvor metodevurdering ble ferdigstilt 12.10.2022, men saken er foreløpig ikke besluttet.																																										
MT legemiddel	05.11.2020																																										
MT aktuell indikasjon	05.11.2020																																										
Virkningsmekanisme	«BTK-hemmer», blokkerer enzymet Brutons tyrosinkinase som hjelper B-celler med å overleve og vokse.																																										
Dosering og administrasjonsmåte	Peroral administrering, 100 mg kapsler 2 ganger daglig. Tilsvarende andre BTK-hemmere fortsetter behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.																																										
Klinisk effekt	<p>Sikkerhet og effekt av akalabrutinib ved tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ELEVATE-TN) hos 535 pasienter. Pasienter som var 65 år eller eldre, eller mellom 18 og 65 år med andre sykdomstilstander, ble randomisert 1:1:1 i tre armer for å få akalabrutinib i kombinasjon med obinutuzumab, akalabrutinib som monoterapi eller klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Median oppfølgingstid i studien var 28 måneder.</p> <table border="1" data-bbox="399 1317 1273 1814"> <thead> <tr> <th></th> <th>Akalabrutinib pluss obinutuzumab N = 179</th> <th>Akalabrutinib som monoterapi N = 179</th> <th>Klorambucil pluss obinutuzumab N = 177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Progresjonsfri overlevelse*</td> </tr> <tr> <td>Antall tilfeller (%)</td> <td>14 (7,8)</td> <td>26 (14,5)</td> <td>93 (52,5)</td> </tr> <tr> <td>Median (95 % KI), måneder</td> <td>NR</td> <td>NR (34,2, NR)</td> <td>22,6 (20,2, 27,6)</td> </tr> <tr> <td>HR† (95 % KI)</td> <td>0,10 (0,06, 0,17)</td> <td>0,20 (0,13, 0,30)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>P-verdi</td> <td>< 0,0001</td> <td>< 0,0001</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>24 måneders estimat, % (95 % KI)</td> <td>92,7 (87,4, 95,8)</td> <td>87,3 (80,9, 91,7)</td> <td>46,7 (38,5, 54,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Totaloverlevelse^a</td> </tr> <tr> <td>Dødelige utfall (%)</td> <td>9 (5)</td> <td>11 (6,1)</td> <td>17 (9,6)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % KI)†</td> <td>0.47 (0,21, 1,06)</td> <td>0,60 (0,28, 1,27)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>KI = Konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; *Etter IRC-vurdering †Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell ^a Median OS ikke nådd i begge armene.</p> <p>Av de 535 pasientene hadde 49 (9 %) 17p-delesjon, 61 (11 %) TP53-mutasjon og 95 (18 %) 11q-mutasjon. Hasardratio for PFS for akalabrutinib monoterapi</p>				Akalabrutinib pluss obinutuzumab N = 179	Akalabrutinib som monoterapi N = 179	Klorambucil pluss obinutuzumab N = 177	Progresjonsfri overlevelse*				Antall tilfeller (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)	Median (95 % KI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)	HR† (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-	P-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-	24 måneders estimat, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)	Totaloverlevelse^a				Dødelige utfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)	HR (95 % KI)†	0.47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
	Akalabrutinib pluss obinutuzumab N = 179	Akalabrutinib som monoterapi N = 179	Klorambucil pluss obinutuzumab N = 177																																								
Progresjonsfri overlevelse*																																											
Antall tilfeller (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)																																								
Median (95 % KI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)																																								
HR† (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-																																								
P-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-																																								
24 måneders estimat, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)																																								
Totaloverlevelse^a																																											
Dødelige utfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)																																								
HR (95 % KI)†	0.47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-																																								

	<p>sammenlignet med klorambucil pluss obinutuzumab var 0,23 [95 % KI (0,09, 0,61)] og 0,07 [95 % KI (0,02, 0,22)] for pasienter med hhv. del17p/TP53-mutasjon og del11q. EMA har vurdert at PFS-resultatene for akalabrutinib var konsekvente på tvers av undergrupper, inkludert pasienter med del17p/TP53-mutasjon og/eller del11q som er relevante for denne metodevurderingen.</p> <p>I tillegg til ELEVATE-TN-studien er sikkerhet og effekt av akalabrutinib ved tilbakefall eller refraktær KLL 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-cellerreseptorhemmere. Denne er ikke direkte relevant for denne metodevurderingen.</p>
<p>Bivirkninger</p>	<p>Hos de totalt 1040 pasientene som ble behandlet med akalabrutinib som monoterapi, var de vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert var infeksjon (17,6 %), leukopeni (14,3 %), nøyttropeni (14,2 %) og anemi (7,8 %). Hos de 223 pasientene som ble behandlet med akalabrutinib i kombinasjonsbehandling, var de vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert leukopeni (30 %), nøyttropeni (30 %), infeksjon (21,5 %), trombocytopeni (9 %) og anemi (5,8 %).</p>
<p>Dagens behandling</p>	<p>Følgende legemidler benyttes i dag til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Venetoklaks (i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff) <p>Zanubrutinib (BTK-hemmer): ID2022_102, metodevurdering er bestilt</p> <p>I legemiddelanbudet «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er BTK-hemmere (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre for pasienter med KLL.</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av akalabrutinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
<p>Merknader</p>	<p>I England, Skottland, Sverige og Danmark er det innført behandling med akalabrutinib som monoterapi til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon. I de britiske landene er behandlingen i tillegg innført til en noe bredere pasientpopulasjon (hvor behandling med FCR og/eller BR er uegnet. Ingen av landene har innført kombinasjonsbehandling med obinutuzumab.</p>
<p>Kilder</p>	<p>Preparatomtalen for Calquence: Calquence, INN-acalabrutinib (europa.eu) European public assessment-report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf NICE:</p>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/chapter/1-Recommendations>
 TLV:
https://www.tlv.se/download/18.4fa5e11784aca5e34e9068/1617702343298/bes210325_underlag_calquence.pdf
 Medicinrådet:
https://medicinraadet.dk/media/yvyprj1r/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-_acalabrutinib_monoterapi_og_i_komb-_med_obinutuzumab_til_cil-vers-1-0_adlegacy.pdf
 Scottish Medicines Consortium:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2346/>

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_086 kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 10-11-2022

Elisabeth Bryn,
Enhetsleder

Gudrun Seeberg Boge,
Ingrid Johanne Bettum,
Saksutredere