

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_028
Metodens tittel:	Behandling av voksne med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML KF) som tidligere er behandlet med to eller flere tyrosinkinasehemmere

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thea Halvorsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Novartis Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thea.halvorsen@novartis.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Asciminib (Scemblix) er godkjent til behandling av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF) som tidligere er behandlet med to eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI). Markedsføringstillatelsen ble godkjent basert på en randomisert fase 3-studie, som ser på effekt og sikkerhet av asciminib (Scemblix) sammenlignet med bosutinib (Bosulif) etter to eller flere tidligere TKI'er. Både primært endepunkt (MMR ved 24 uker) og sentralt sekundært endepunkt (MMR ved 96 uker) ble møtt, hvor asciminib viste signifikant bedre responsrater

(25,5 % og 37,6 %) sammenliknet med bosutinib (13,2 % og 15,8 %) (Rea et al 2021, Hochhaus et al 2023).

Asciminib har en annen virkningsmekanisme enn TKler. Asciminib er en såkalt “STAMP-inhibitor” (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) og hemmer kinaseaktiviteten til BCR-ABL1 ved allosterisk binding i myristoylbindende sete, mens TKler binder konkurrerende med ATP i ATP-bindende sete på BCR-ABL1 (Schoepfer et al 2018). I motsetning til TKler, som kan binde uspesifikt til ATP-bindende seter også på andre tyrosin kinaser, binder asciminib spesifikt til BCR-ABL1 og påvirker ikke andre kinaser (Manley et al 2020). Denne unike virkningsmekanismen skiller seg klinisk fra TKler ved å virke ved de fleste kjente TKI-resistentmutasjoner i ATP-bindende sete, samt gir en annen bivirkningsprofil, med blant annet lavere forekomst av GI-toksisitet (kvalme, diare og oppkast) sammenliknet med bosutinib (Rea et al 2021, Hochhaus et al 2023).

Det er et udekket behov for en liten pasientgruppe som er resistente eller intolerante mot to eller flere TKler, og klinikerne anslår at det vil være om lag 3 til 4 pasienter i året som er aktuelle for behandling. Det foreligger få gode behandlingsalternativer utover 2L, og basert på handlingsprogrammet vil sjansene for meningsfull respons være relativt små etter å ha forsøkt to 2TKler (Helsedirektoratet, 2023). Årlig legemiddelkostnad for asciminib er på nivå med annen relevant behandling. Både studieresultater og tidligere uttalelser fra klinikere tilsier at asciminib har bedre effekt og en gunstigere bivirkningsprofil enn bosutinib. Det er derfor sannsynlig at prioriteringskriteriene (nytte og ressursbruk) er oppfylt. En eventuell innføring av asciminib vil medføre små budsjettkonsekvenser.

Asciminib fikk markedsføringstillatelse i august 2022, og Novartis leverte inn dokumentasjonspakke, inkludert helseøkonomisk modell, 2. september samme år. Vi har hatt jevnlig kontakt med Legemiddelverket for å forhøre oss om saken da det har vært uklart hvorfor saken har ligget så lenge i kø, gitt sykdommens alvorlighet og det medisinske behovet. Utkast til notat og forenklet vurdering ble oversendt Novartis 14. september i år, og vi har ikke hatt anledning til å gå i dialog på Legemiddelverket sin vurdering.

Novartis er positive til at prosessen nå er forenklet, gitt tiden det har tatt. Vi håper at også norske pasienter nå skal få tilgang, på lik linje med pasienter i flere av våre naboland. Vi ønsker å understreke at det, basert på fase 3 data, foreligger et pålitelig grunnlag som gjør det mulig å kunne konkludere at asciminib gir signifikant bedre respons på relevante endepunkter sammenliknet med bosutinib etter to eller flere TKler. Det er ingen andre gode behandlingsalternativer for denne pasientgruppen i dag.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja, for pasienter på unntaksordning
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: juni 2023
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: Innenfor indikasjon; KML i kronisk fase etter minst 2 tidligere TKler.

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Pasienter med KML i kronisk fase som er intolerante for eller ikke responderer på minst 2 TKler.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: Behandlingsalternativer er TKler som ikke allerede er prøvd. I henhold til handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (Hochhaus et al 2020), er det liten sannsynlighet for at pasienten har nytte av en tredje TKI etter å ha forsøkt to TKler (15-20%). Siste behandlingsalternativ er stamcelletransplantasjon.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

For pasienter som er resistente mot minst to TKler, vil en annen virkningsmekanisme gi mulighet til respons. For pasienter som er intolerante for minst to TKI, er bivirkningsprofil viktig. Asciminib har en annen virkningsmekanisme enn TKler, og har også en annen bivirkningsprofil, med blant annet lavere forekomst av GI-toksisitet (kvalme, diare og oppkast) (Rea et al 2021, Hochhaus et al 2023).

For begge pasientgrupper, vil oppnåelse av CCyR og MMR være viktige endepunkter for behandling. I ASCEMBL-studien hadde pasientene, som følge av resistens mot eller uakseptable bivirkninger fra to eller flere TKler, BCR-ABL1 transkriptnivåer på $\geq 1\%$. I studien oppnådde 25,5 % og 37,6 % av pasientene MMR ($< 0,10\%$ BCR-ABL1) ved henholdsvis uke 24 og 96.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

--

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

Referanser benyttet i dette innspillet:

- Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2023
- Hochhaus et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia. 2023.
- Hochhaus et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020.
- Paul W. Manley, Louise Barys, Sandra W. Cowan-Jacob. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leukemia Research. 2020.
- Rea et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. The Journal of American Society of Hematology. 2021.
- Schoepfer et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. Journal of Medicinal Chemistry. 2018.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Undertegnede er ansatt i Novartis Norge.