

Nye metoder: Innspill til metoder, oppdrag og beslutninger

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til metoder i Nye metoder uansett hvor de befinner seg i prosessen. Skjemaet skal for eksempel brukes hvis du har innspill til en metode i en anmodning eller et forslag som skal behandles i Bestillerforum for nye metoder. Det skal også brukes for innspill til oppdrag som er gitt av Bestillerforum, og for innspill til beslutninger som er tatt.

Det er generelt ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, gjerne før metoden behandles i Bestillerforum.

Utfylt skjema sendes til Sekretariatet for Nye metoder; nyemetoder@helse-sorost.no. Merk e-posten med "innspill" og ID-nummer.

Merk: Punkt 1-3 og 11 skal fylles ut av alle. Øvrige punkter fylles ut avhengig av hva innspillet gjelder.

Jeg er klar over at skjemaet kan 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 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
ID-nummer*:	ID2024_082
Metodens navn:	Akalabrutinib (Calquence) I kombinasjon med bendamustin og rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom som ikke er kvalifiserte for autolog stamcelletransplantasjon.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2024_XXX.

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Ming Yu
Eventuell organisasjonstilhørighet/arbeidsplass/firma	AstraZeneca
Kontaktinformasjon - e-post og telefon	ming.yu3@astrazeneca.com

3. Innspill til metode, oppdrag, eller beslutning (besvares av alle) <i>Skriv kort og oppsummer gjerne hovedpoenget.</i>
Mantelcellelymfom er tidligere vurdert som en meget alvorlig sykdom av DMP (ID2014_001), og det er et stort udekket medisinsk behov hos eldre/svake og høyrisikopasienter som er uegnet for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Metoden vil kun være aktuell for et fåtall pasienter, ca. 10-15 pasienter årlig.

AstraZeneca forslår at saken går rett til prisnotat/oppsummering av effekt og sikkerhet uten metodevurdering, basert på robuste data fra ECHO-studien, faglige retningslinjer, prosesspresedens og lav administrativ/økonomisk merverdi av en metodevurdering. Basert på disse momentene, vurderer AstraZeneca at det sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Klinisk evidens fra fase III studien ECHO:

PFS-gevinst: Akalabrutinib + bendamustin + rituksimab (ABR) vs placebo+BR (PBR) med median PFS 66,4 vs 49,6 mnd; HR 0,73 ($p=0,016$). Justert for COVID-19 dødsfall (pre-spesifisert analyse) ble PFS HR 0,64 ($p=0,0017$).

OS: var ikke statistisk signifikant, men viste en positiv trend i favør av ABR; HR 0,86 ($p=0,2743$). Justert for COVID-19 dødsfall ble HR 0,75 ($p=0,0797$). Studien tillot crossover til akalabrutinib etter progresjon. Av de 99 pasientene med bekreftet progresjon, fikk 68 pasienter en BTK-hemmer, hvorav 51 pasienter fikk akalabrutinib.

Responsdybde: Complete Respons (CR) 66,6 % vs 53,5 %; Objective Response Rate (ORR) 91 % vs 88 %.

Minimal residual disease (MRD): ABR førte til flere pasienter med vedvarende MRD-negativitet og høyere andel som senere konverterte fra MRD-positiv til MRD-negativ sammenlignet med kontrollarmen.

Faglig forankring og praksis

ESMO: Anbefaler ABR for eldre/svake pasienter uegnet for ASCT.

Norsk praksis: tilbakemeldinger fra norske klinikere støtter bruken av akalabrutinib + rituksimab hos pasienter som ikke tåler kjemoterapi og som tillegg til BR ved høyrisikobiologi (blastoid/polymorf, TP53, høy Ki-67).

Andre momenter:

Akalabrutinib er allerede finansiert for residiverende/refraktær (R/R) MCL uten kostnadseffektivitetsvurdering i Nye metoder. Dette etablerer presedens i samme indikasjonsspekter for samme legemiddel.

Lavt pasientvolum: basert på data fra [Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter: Årsrapport 2024 - FHI](#) og tilbakemeldinger fra norske klinikere, estimerer vi ca 10-15 pasienter årlig som kan være aktuelle for denne metoden. Videre vil flere av disse pasientene med dagens behandlingsalgoritme uansett blitt behandlet med en BTK-hemmer i neste linje. Resultatet av dette er en minimal budsjettpåvirkning og marginal nytte av en metodevurdering. Samtidig er det et viktig moment at attrisjon mellom behandlingslinjer vil frata en del pasienter muligheten for behandling med en BTK-hemmer, dersom dette kun forblir tilgjengelig i andrelinje (2L).

BTK-anbud: Akalabrutinib konkurrerer i anbud (KLL og R/R MCL), dvs. at pris- og konkurransemekanismer er etablerte og velfungerende. Den reelle beslutningsprisen oppnås allerede via anbud.

Kapasitetsgevinst: Mindre kjemoterapielatert toksisitet og potensielt færre innleggelser kan avlaste hematologiske avdelinger og gi mer effektiv ressursbruk

Mer detaljert informasjon 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 å 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 (kryss av hvis ja): ☒

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Desember 2022

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Kronisk lymfatisk leukemi og mantelcellelymfom

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

Beskriv kortfattet:

Høyrisikopasienter (blastoid/polymorf, TP53, høy Ki-67) hvor behandlende kliniker vurderer at akalabrutinib i førstelinje er hensiktsmessig, enten i kombinasjon med BR eller som kjemoterapifritt alternativ med rituksimab ved intoleranse for kjemoterapi. Basert på data fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter og tilbakemeldinger fra norske klinikere, estimerer vi ca 10-15 pasienter årlig som kan være aktuelle for denne metoden. Akalabrutinib er allerede finansiert og anbefalt i 2L MCL, og de fleste 1L pasientene vil derfor uansett bli behandlet med en BTK-hemmer i 2L, og budsjettkonsekvensene er derfor begrenset. Samtidig er det et viktig moment at attrisjon mellom behandlingslinjer vil frata en del pasienter muligheten for behandling med en BTK-hemmer, dersom dette kun forblir tilgjengelig i andrelinje.

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

Beskriv kortfattet:

For den relevante pasientgruppen (eldre/svake og/eller med høyrisikobiologi uegnet for ASCT), blir de fleste pasientene behandlet med **BR i dag**. BR har en god initial respons, men større risiko for **tidlig MRD-tap**, **raskere progresjon** og **toksisitetsbyrde** som kan avkorte

behandlingen. Dette gir tap av livskvalitet for pasientene og økt ressursbruk i spesialisthelsetjenesten.
Tilbakemeldinger fra norske klinikerere er at det er ønskelig med et nytt behandlingsalternativ i verktøykassen for de få pasientene som ikke egner seg for BR.

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:

Lengre progresjonsfri overlevelse (PFS): ABR gir signifikant lengre PFS enn BR alene (66,4 vs 49,6 måneder; HR 0,73; $p=0,016$), med ytterligere styrking når COVID-19-dødsfall sensureres (HR 0,64; pre-spesifisert analyse).

OS: var ikke statistisk signifikant, men viste en positiv trend i favør av ABR; HR 0,86 ($p=0,2743$). Justert for COVID-19 dødsfall ble HR 0,75 ($p=0,0797$). Høyt crossover i studien.

Dypere og mer vedvarende respons: Høyere komplett respons (CR 66,6 % vs 53,5 %) og bedre opprettholdelse av MRD-negativitet under vedlikehold (5,85 % konverterte til MRD-positiv med ABR vs 15 % med PBR).

Bedre kontroll i høyrisikogrupper: Konsistent PFS-nytte ved høy Ki-67 (HR 0,69) og signaler om fordel ved blastoid/polymorf histologi og høy MIPI.

Potensiell livskvalitetsgevinst: Lengre sykdomskontroll, færre tilbakefall og dypere respons kan oversettes til bedre funksjon og færre kjemoterapielaterte belastninger for eldre/svake pasienter.

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: [Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.](#)

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: 2. mai 2025

10. Andre kommentarer

Mantelcellelymfom (MCL) er en meget alvorlig hematologisk kreftform, spesielt for eldre/svake pasienter som er uegnet for ASCT, og har betydelig tap av leveår og livskvalitet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har tidligere klassifisert MCL som en meget

alvorlig sykdom med kort forventet levetid (ID2014_001). BTK-hemmere er etablert behandling i R/R MCL, og Calquence (acalabrutinib) er finansiert for alle godkjente indikasjoner i Norge, med unntak av førstelinje MCL. Det antas kun et fåtall pasienter som er aktuelle for denne metoden, ca 10-15 pasienter årlig, der de fleste uansett ville blitt behandlet med en BTK-hemmer i andrelinje, og budsjettkonsekvensen er derfor begrenset. Samtidig er det et viktig moment at attrisjon mellom behandlingslinjer vil frata en del pasienter muligheten for behandling med en BTK-hemmer, dersom dette kun forblir tilgjengelig i andrelinje. Det foreligger et anbud for BTK-hemmere i KLL (Calquence, Imbruvica, Brukinsa), og de samme legemidlene er rangert i anbud for R/R MCL. AstraZeneca foreslår at saken går rett til prisnotat/oppsummering av effekt og sikkerhet, basert på presedens, faglige retningslinjer og lav administrativ/økonomisk merverdi av en metodevurdering.

Klinisk evidens som underbygger faglig legitimitet og pasientnytte

- ECHO fase III studie (ABR vs PBR, n=598, median oppfølging 49,8 mnd)(Wang et al. 2025. J Clin Oncol 2025;43:2276–2284 (DOI: 10.1200/JCO-25-00690)):
ABR ga signifikant PFS-forbedring versus PBR: median PFS 66,4 mnd vs 49,6 mnd; HR 0,73 (95 % CI 0,57–0,94; p=0,016).

OS forskjell var ikke signifikant (HR 0,86; p=0,27), men studien hadde høy andel av crossover (68/99 pasienter ble behandlet med en BTK-hemmer, hvorav 51 pasienter fikk akalabrutinib) og ble gjennomført under COVID-19. Ved sensurering av COVID-19-dødsfall (pre-spesifisert analyse) ble PFS-effekten sterkere (HR 0,64; p=0,0017) og OS-trenden gunstigere (HR 0,75; p=0,0797). Sikkerhetsprofilen er velkjent fra tidligere studier/indikasjoner.

Fullstendig responsrate (CR) var 66,6% med ABR vs 53,5% med PBR.

- MRD og høyrisiko undergrupper (Dreyling et al. 2024. Blood 2024;144(S1):1626–1628 (ASH 2024 Poster 623, doi:10.1182/blood-2024-200290)):
Tilbakemeldinger fra norske klinikere sier at MRD er et utfallsmål som kan bli mer relevant i klinisk praksis framover. ABR bidro til vedvarende MRD-negativitet: blant MRD-negative ved uke 24 (slutt induksjon) konverterte 5,85 % til MRD-positiv under vedlikehold i ABR vs 15 % i PBR.

Blant MRD-positive ved uke 24 konverterte 37,5 % til MRD-negativ i ABR vs 20 % i PBR.

Subgruppeanalyser viste konsistent PFS-nytte også ved Ki-67 ≥ 30 % (HR 0,69; 95 % CI 0,49–0,98), høy MIPI (HR 0,78; 95 % CI 0,51–1,19), og TP53 mutasjon (HR 0,88; 95 % CI 0,42–1,78), selv om flere av parameterne krysset 1.

- Praktisk implikasjon:

For eldre/svake pasienter uegnet for ASCT gir ABR lengre progresjonsfri tid, høyere CR, og bedre MRD-dynamikk med håndterbar toksisitet – en kombinasjon som potensielt forbedrer livskvalitet og reduserer behov for intensiv kjemoterapi og tilhørende sykehusressursbruk.

Presedens, likebehandling og markedsmodenhet

- Finansiering uten metodevurdering i R/R MCL:
Akalabrutinib er allerede finansiert for R/R MCL uten kostnadseffektivitetsvurdering i Nye metoder. Dette etablerer en **prosesspresedens** i samme indikasjonsspekter for samme legemiddel.
- Anbud og konkurranse: BTK-hemmere (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) er inkludert i KLL-anbud, og rangert i andrelinje MCL-anbud. Pris- og konkurransemekanismer er dermed etablerte og velfungerende.
- Akalabrutinib er et modent og etablert legemiddel og finansiert for alle øvrige godkjente indikasjoner.

Økonomisk og administrativ rasjonalitet

- Lavt pasientvolum: Førstelinje MCL utgjør et lite antall pasienter årlig. Basert på data fra [Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter: Årsrapport 2024 - FHI](#) og tilbakemeldinger fra norske klinikere, har vi estimert at ca 10-15 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med denne metoden. De fleste av disse pasientene ville uansett blitt behandlet med en BTK-hemmer i neste linje. Potensialet for ytterligere prisreduksjon er begrenset av lavt volum og allerede anbudsregulert konkurranse. Samtidig er det et viktig moment at attrisjon mellom behandlingslinjer vil frata en del pasienter muligheten for behandling med en BTK-hemmer, dersom dette kun forblir tilgjengelig i andrelinje.
- Marginal nytte av metodevurdering: En full kostnadseffektivitetsvurdering vil ha betydelig tids- og ressurskostnad i forhold til den marginale budsjettpåvirkningen. Den reelle beslutningsprisen oppnås allerede via anbud og budsjettkonsekvensene er små, jf. punktet over.
- Effektiv saksbehandling: Unntak fra metodevurdering i dette spesifikke tilfellet frigjør metodekapasitet til større saker, reduserer beslutningstid og gir hurtigere pasienttilgang uten å kompromittere kostnadskontrollen og prioriteringskriteriene.

Faglige anbefalinger og norsk praksis

- ESMO-retningslinjer: ESMO Clinical Practice Guidelines anbefaler ABR for eldre/svake førstelinjepasienter uegnede for ASCT, hvilket gir solid faglig forankring for bruk av acalabrutinib i denne settingen.
- Norsk klinisk vurdering: Norske klinikere anser akalabrutinib + rituksimab (kjemoterapifritt) som et godt alternativ for pasienter som ikke tolererer kjemoterapi, og som tillegg til BR for høyrisikobiologi (blastoid/polymorf, TP53, høy Ki-67). Dette reflekterer reelle behandlingsbehov og norsk praksis.

Pasientnytte og helsetjenestegevinster

- Dokumentert effekt og responsdybde: Lengre PFS og høyere CR med ABR i ECHO, samt bedret MRD-sustain, gir sannsynlig bedre sykdomskontroll og livskvalitet. [Wang et al. 2025; Dreyling et al. 2024]

- Tolerabilitet og kontinuitet: Akalabrutinib har en håndterbar sikkerhetsprofil; høyere bivirkningsrater i ABR-armen var i stor grad relatert til lengre eksponering, og eksponeringsjusterte rater var sammenlignbare. Dette understøtter behandlingskontinuitet for eldre/svake. [Wang et al. 2025]

- Kapasitetsgevinst: Mindre kjemoterapielatert toksisitet og potensielt færre innleggelser kan avlaste hematologiske avdelinger og gi mer effektiv ressursbruk.

Risiko- og styringsmekanismer

- Innføring av akalabrutinib for førstelinje MCL med klare kriterier: eldre/svake uegnede for ASCT, og/eller dokumentert høyrisikobiologi (blastoid/polymorf, TP53, Ki-67 $\geq 30\%$), i tråd med ESMO retningslinjer og tilbakemeldinger fra norske klinikere.

Etisk og samfunnsøkonomisk begrunnelse

- Alvorlighet og rettferdighet: Ved meget alvorlige sykdommer og lavt volum er det etisk forsvarlig å prioritere rask tilgang når evidens og etablert prisregulering er på plass (anbud).

- Sannsynlig kostnadseffektivitet: akalabrutinib er refundert for alle andre indikasjoner og opererer i anbudsmarked. Med målrettet bruk hos pasienter med størst forventet nytte og lavt volum er kostnadseffektivitet sannsynlig, mens den marginale verdien av en full metodevurdering er begrenset.

Konklusjon

Akalabrutinib i førstelinje MCL kan gå rett til prisnotat/oppsummering av effekt og sikkerhet begrunnet i:

- Signifikant PFS-gevinst og høyere responsdybde med ABR, vedvarende MRD-negativitet og håndterbar toksisitet dokumentert i ECHO.
- Faglig støtte fra ESMO retningslinjer for eldre/svake uegnet for ASCT og norsk klinisk vurdering av kjemoterapifritt akalabrutinib + rituksimab i relevante pasientgrupper, samt ABR hos høyrisiko pasienter (blastoid/polymorf, TP53, Ki-67 $\geq 30\%$).
- Prosesspresedens: Refusjon for R/R MCL uten metodevurdering og etablert anbud for BTK-hemmere (KLL; 2L MCL), samt at akalabrutinib er refundert for alle andre indikasjoner.
- Lavt pasientvolum, prisdisciplin via anbud, minimale budsjettkonsekvenser og marginal nytte av full metodevurdering.
- Den reelle besutningsprisen oppnås allerede via anbud.
- Mindre kjemoterapielatert toksisitet og potensielt færre innleggelser kan avlaste hematologiske avdelinger og gi mer effektiv ressursbruk.

Basert på disse momentene, vurderer AstraZeneca at det er sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Dette gir myndighetene en rask og konsistent beslutning med kostnadskontroll og datagrunnlag, pasientene tilgang til dokumentert effektiv og tolerabel førstelinjebehandling, og leverandøren forutsigbare rammer for en liten, men alvorlig indikasjon.

Rask, forutsigbar tilgang i små, alvorlige indikasjoner, som allerede konkurrerer i anbud, gir et signal om en innovasjonsvennlig politikk som fremmer pasienttilgang og tillit til systemet for Nye metoder.

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: Innsender er ansatt i AstraZeneca.