

## Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 06. november 2014

Lægemidlets navn: Zydelig (Idelalisib)

### Kontaktperson:

Navn: Lars Møller Pedersen

Institution: Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus

Stilling: Ledende overlæge

Adresse: Køgevej 7-13, 4000 Roskilde

Telefonnummer: 47324801

E-mailadresse: [lmpr@regionssjaelland.dk](mailto:lmpr@regionssjaelland.dk)

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Lars Møller Pedersen ledende overlæge og Lars Munksgaard, overlæge, begge Roskilde Sygehus på vegne af arbejdsgrupperne for kronisk lymfatisk leukæmi og follikulære lymfomer under Dansk Lymfomgruppe (DLG)

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

De hæmatologiske afdelinger i Danmark samt Dansk Hæmatologisk DMCG

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Idelalisib er indregistreret til behandling af voksne patienter med indikationerne: A. I kombination med rituximab til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), hvor der har været givet mindst én forudgående behandling, hvor der påvises progressiv sygdom mindre end 24 mdr. efter 1. linjebehandling. B. Til 1. linje behandling af CLL med påvist 17p- eller TP53 mutation, som ikke er egnet til immunokemoterapi. C. Som monoterapi til follikulært lymfom (FL), som er refraktært for mindst to tidligere behandlinger.  Vurdering fra European Medicines Agency (EMA) er vedlagt, inklusiv CHMP assessment report.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
60 patienter per år til indikation A. 10 patienter per år til indikation B. 20 patienter per år til indikation C.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Idelalisib er en ny potent selektiv hæmmer af PI3K $\delta$ kinasen, som er en væsentlig komponent i B-celle receptor funktionen. Sidstnævnte spiller en vigtig rolle i patogenesen ved CLL og lymfomsygdomme. Idelalisib er således et nyt behandlingsprincip og har ikke tidligere været anvendt. Behandling med idelalisib kan inducere høje remissionsrater i en patientpopulation, hvor anden behandling ofte har meget begrænset effekt til patienter med CLL eller FL, som har modtaget flere tidligere behandlinger. Der er aktuelt ingen kurative behandlinger, men for patienter < 70 år med 17p- og/eller P53 mutation vil en opnået remission kunne bane vej til en allogen stamcelle transplantation, enten med vævstypeidentisk søskende donor eller med en fremmed donor. Sidstnævnte behandling er således aktuelt eneste kurative mulighed. Behandling med idelalisib åbner endvidere mulighed for en mere skånsom behandling til en ældre skrøbelig population af patienter, der ofte tåler mere toksisk kemoterapi dårligt.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
Litteratursøgning er foretaget i HTA database, Mednytt, Cochrane library, Clinical Trials samt på PubMed. Søgeord har inkluderet "idelalisib", "human", "clinical trials", "follicular lymphoma" og "CLL". Litteraturvurdering har taget udgangspunkt i de beskrevne kriterier i appendiks 1.
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
Evidensgrad: 1b (randomiseret, multicenter, dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase 3 studie) for indikation A og B. Evidensgrad: 2b (ikke randomiseret fase 2 studie) for indikation C.
8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)
For CLL og follikulært lymfom foreligger der nationale guidelines for behandling (findes på DLG's hjemmeside <a href="http://www.lymphoma.dk">www.lymphoma.dk</a> ). Aktuelle rekommanderede behandlinger til relaps af CLL og FL er forskellige regimer med kemoterapi (monoterapi eller kombinationer) og

immunterapi (typisk anti-CD20 behandling med rituximab, ofatumumab eller obinotuzumab) eller en kombination af disse. I de citerede studier har patienterne enten været refraktære overfor de angivne standardbehandlinger eller disse har været forbundet med for høj toxicitet. Idelalisib er en ny biologisk targeteret behandlingsform, som derfor rummer mulighed for større effektivitet og/eller mindre toxicitet sammenlignet med nuværende behandlingsmuligheder i DK. For 1. linje behandling til CLL med 17p- og TP53 mutation er prognosen særdeles dårlig. Standardbehandling har været alemtuzumab, som nu er afregistreret men dog stadig kan fås på et Compassionate-use program. En mindre toxisk behandling med idelalisib til patienter med 17p-, der ikke tåler sædvanlig 1. linjebehandling, er derfor ønskelig.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

**For CLL:**

Studie: Furman et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 997-1007.

Inklusion: verificeret CLL diagnose med progression indenfor 24 måneder efter minimum én tidligere behandling i form af kombinationen rituximab og kemoterapi eller minimum 2 behandlinger med kemoterapi alene. Patienterne kunne ikke behandles med cytotoxiske stoffer på baggrund af knoglemarvssuppression grundet tidligere behandling, reduceret nyrefunktion eller anden betydende ko-morbiditet. I alt 220 inkluderede patienter. Subgruppeanalyser blev udført på patienter med påvist 17p- eller TP53 mutation ved molekylærbiologisk undersøgelse.

**For FL:**

Studie: Gopal et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 1008-18.

Inklusion: diagnosen indolent type af non-Hodgkin lymfom (NHL). Subtyper FL grad 1-3a (n=72), småcellet lymfocytært lymfom (n=28), marginalzonelymfom (n=15) og lymfoplasmacytært lymfom (n=10). Minimum én målbar nodal manifestation på mindst 1x2cm. Mindst to tidligere behandlinger og refraktær overfor rituximab og et alkylere stof og/eller relaps mindre end 6 måneder efter seneste behandling. I alt 125 inkluderede patienter.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

**For CLL:**

Studie: Furman et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 997-1007.

Randomisering: idelalisib plus rituximab versus placebo plus rituximab.

Effekt: overall response rate 81 % (89 ud af 110) versus 13% (14 ud af 110) (p<0.001). 2-års progressionsfri overlevelse 93% versus 46% (p<0.001). 1-års overall survival 92% versus 80% (p=0.02). Tilsvarende effekter ved subgruppeanalyse af 17p- eller TP53 mutation med hazard ratio for progression eller død på 0.12 (0.05 – 0.32) og ved 17p deletion alene hazard ratio på 0.14 (0.04 – 0.47).

I et fase II endnu ikke-publiceret studie af 54 ældre ikke tidligere behandlede patienter (101-08/99) fra USA fandtes en overall respons rate (ORR) på 97% og blandt 9 patienter med 17p- var ORR = 100% (3 med komplet respons og 6 partiel respons). Progressionsfri – og generel overlevelse var stadig 100 % efter 1 års observationstid (se vedhæftede CHMP assessment report side 70-71).

**For FL:**

Studie: Gopal et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 1008-18.

Design: ikke-randomiseret fase 2 studie, hvor hele kohorten blev behandlet med idelalisib som monoterapi indtil sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet eller død.

Effekt: mediane behandlingsvarighed var 6.6 måneder. Overall response rate 57% (komplet remission hos 6%). Median responsvarighed 12.5 måneder. Median progressionsfri overlevelse 11.0 måneder. Overall survival 80% efter 12 måneder.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?
<p><b>For CLL:</b>          Studie: Furman et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 997-1007.          Bivirkninger: mere end 90% af patienterne i idelalisib-armen udviklede bivirkninger i form af træthed, temperaturstigning, kvalme, opkastning, diarré, neutropeni, anæmi og trombocytopeni, hoste, nedsat appetit og vægttab, åndenød, mavesmerter, luftvejsinfektioner, udslæt, asteni, nattesved, lungebetændelse, væskeophobning og hovedpine. Laboratoriemæssigt sås forhøjede leverenzymmer (ALT/AST, BASP, bilirubin). Grad 3-4 bivirkninger med neutropeni som den hyppigste (34%). Afbrydelse af behandlingen som følge af bivirkninger forekom hos 8%.</p> <p><b>For FL:</b>          Studie: Gopal et al. N Engl J Med 2014; 370(11): 1008-18.          Bivirkninger: de hyppigste var diare (43%), træthed (30%), kvalme (30%), hoste (29%) og feber (28%). De hyppigste grad 3-4 bivirkninger var diare (13%), lungebetændelse (7%) og dyspnø (3%). Neutropeni udvikledes hos 27% og fohøjelse af leverenzymmer hos 13%. 20% af patienter afbrød behandling på baggrund af toxicitet.</p>
12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?
<p>Fase 1 studie med kombinationen idelalisib og kemoterapi eller immunmodulerende stoffer til indolente lymfomtyper. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01088048.          Fase 3 studie med randomiseringen R-Bendamustin +/- idelalisib til CLL. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01569295.          Fase 3 studie med randomisering R-Bendamustin +/- idelalisib til indolente lymfomtyper. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01732926.          Således studier, der primært tester nye kombinationer med idelalisib og kemoterapi. Derimod ikke studier, der tester aktuelle forslags kombination med rituximab eller som monoterapi til de nævnte indikationsområder.</p>

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?
Nej, der er tale om en forholdsvis mild behandling med mindre toxicitet sammenlignet med mere konventionelle behandlinger.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?
I forhold til vanlig kemoterapi skønnes det at der er færre indlæggelser i behandlingsforløbet og behandlingen gives peroralt, hvor de fleste konventionelle behandlinger skal gives som infusion. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser hvad angår livskvalitet. Denne vil dog alt andet lige forbedres ved en behandling mere effektiv og generelt mindre toksisk end tidligere behandlinger.

## Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Nej. Der er tale om en tabletbehandling, som ikke kræver særlige forholdsregler fraset hyppig blodsukkermåling det første døgn efter opstart.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej. Behandlingen kan varetages i eksisterende rammer.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Ingen.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Ingen. Dog vil øgede responsrater kunne medføre, at flere patienter specielt med 17p-/P53 mutation kan henvises til allogen stamcelletransplantation, som varetages på 2 hæmatologiske afdelinger i DK.
19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?
Ingen påvirkning.

## Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Nej.
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Ca. 90 patienter om året i DK. Målgruppen vil under alle omstændigheder have et behandlingsbehov. Derfor vurderes der ikke at være særlige konsekvenser for aktivitet og drift.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Pris for aktuell standardbehandling til de anførte indikationsområder varierer afhængig af hvilket antistof og kemoterapiregime, der vælges. En typisk kombinationsbehandling med rituximab og kemoterapi givet som 6 serier koster ca. kr. 150.-200.000 (ved kombination med bendamustin), hvor udgiften bliver 50.000 mindre ved kombination med de øvrige ældre kemoterapeutika. Udgift til idelalisib: 30.000 kr./måned x 12 mdr. = 360.000 kr./år Ved kombination med rituximab skal tillægges kr. 15.000 x 8 = 120.000 Samlet merudgift per patient bliver årsudgiften til idelalisib, idet campath fås til compationate use til under 500 kr. Ofatumumab kan være et alternativ til relaps af CLL og her koster en behandlingsserie kr. 32.000 x 11 + 5000 = kr. 357.000 (Ofatumumab koster 16.000 per 1000 mg). Merudgiften her det 1. år på ca. kr. 123.000. Herefter 360.000 per år.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Ingen.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
Merudgiften afhængig af hvilket andet regime, der sammenlignes med.

**Øvrige kommentarer**

--