

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Venclyxto (venetoclax) in combination with Hypomethylating Agents (HMAs) or Low Dose Cytarabine (LDAC) for the treatment of adult patients with newly-diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT og ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) den 21. november 2018 (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X52

Virkestoffnavn: Venetoklaks

Handelsnavn: Venclyxto

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver:  
AbbVie (9)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merknad)

- Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremstår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer.

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnostetidspunkt er i underkant av 70 år (2, 3). Det antas at maksimalt 75 pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med Venclyxto i kombinasjon med azacitidine (2).

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019.

Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:

Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilinjær dysplasi. Decitabine kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (3).

### Virkningsmekanisme

Venetoklaks virker ved å hemme proteinet Bcl-2. Dette proteinet uttrykkes i stor grad av kreftcellene ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL), og bidrar til at kreftcellene overlever lenge og gjør dem motstandsdyktige mot kreftbehandling. Når venetoklaks bindes til Bcl-2-proteinene hindres de fra å utøve sin effekt, som igjen forårsaker at kreftcellene dør og sykdomsprogresjonen bremses (4).

### Tidligere godkjent indikasjon

Metoden er tidligere godkjent til følgende behandlinger (4):

- I kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av KLL hos pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet, og som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, der behandling med både immunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Venetoklaks er formulert som tablett og administreres peroralt.

### Mulig indikasjon

Venclyxto (venetoclax) in combination with Hypomethylating Agents (HMAs) or Low Dose Cytarabine (LDAC) for the treatment of adult patients with newly-diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)  
 Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Tidligere ubehandlede pasienter (≥18 år) med bekreftet AML som ikke er egnet (ineligible) for standard induksjon kjemoterapi på grunn av komorbiditet og/eller alder ≥75år  (n=431)	Venetoklaks (400 mg, oralt, en gang daglig på dag 1–28) + azacitidin (75 mg/m <sup>2</sup> , subcutant eller intravenøst, en gang daglig på dag 1–7, i hver 28-dagers sykl.	Placebo (oralt, en gang daglig på dag 1–28) + pluss azacitidine (75 mg/m <sup>2</sup> , subcutant eller intravenøst, en gang daglig på dag 1–7, i hver 28-dagers sykl.)	Primært endepunkt er total overlevelse (OS).	NCT02993523 Fase 3	Cut-off dato for kliniske data i den nylig publiserte primæranalysen var 4 januar, 2020. Median oppfølgingstid var da 20,5 måneder (<0,1-30,7).  Publikasjon (5)
Pasienter (≥18 år) med nydiagnostisert AML som ikke er egnet (ineligible) for intensiv kjemoterapi  (n=211)	Venetoklaks (600mg, oralt, en gang daglig i 28-dagers sykler (titrert opp over 4 dager fra 100mg til 600mg), pluss lavdose cytarabin (LDAC, 20 mg/m <sup>2</sup> ) subkutan injeksjon en gang daglig på dag 1 til 10 i alle sykl.	Placebo (oralt) i 28-dagers sykl., pluss lavdose cytarabin (LDAC, 20 mg/m <sup>2</sup> ) subkutan injeksjon en gang daglig på dag 1 til 10 i alle sykl.	Primærendepunkt er total overlevelse (OS).	NCT03069352. Fase 3	Cut-off dato for den initielle analysen var 15. februar 2019 og for videre oppfølging 15. august 2019.  Publikasjon (6)

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt</b>	Det foreligger flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder: <a href="#">ID2018_063</a> ; <a href="#">ID2017_025</a> ; <a href="#">ID2017_087</a> Det er i tillegg pågående metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff (se Nye metoder: ID2019_131; ID2019_095
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering av virkestoffet, men med annen indikasjon (7).  Det foreligger minst én pågående relevant internasjonal metodevurdering av virkestoffet med indikasjon AML (8).
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (9).

## 4. Referanser

1. Godkjenning av venetoclax for AML, Food and drug administration (FDA), (oppdatert 14.12.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>
2. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 28. desember 2017). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (IS-2806) (hentet 22. februar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml>
4. Preparatomtale – Venclxyto (oppdatert 24.04.2020), Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_no.pdf)
5. DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. Tilgjengelig fra: <https://www.nejm-org.abbreviatory.idm.oclc.org/doi/pdf/10.1056%2FNEJMoa2012971>
6. Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Jun 11; 135(24): 2137–2145. doi: 10.1182/blood. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219442/>
7. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance [TA561]. NICE, (Published date: 27 February 2019), <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations>
8. Venetoclax with a hypomethylating agent or low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable ID1564. NICE, (In development [GID-TA10478] Expected publication date: TBC). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10478>
9. Venetoclax (18. August 2020), Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 26.08.2020, tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/venetoclax/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden