

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Duvelisib for treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) and relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i sept. 2018 [1]. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) [2].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X
Virkestoffnavn: duvelisib
Handelsnavn: NA
Legemiddelform: tablett, filmdrasjert
MT-søker/innehaver:
Verastem Europe GmbH [2]

1.3 Type metode

- Legemiddel
- Diagnostikk
- Medisinsk utstyr
- Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
- Folketrygd: blåresept
- Kommune
- Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Kreft; Blod

1.6 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
- Fullstendig metodevurdering
 - Hurtig metodevurdering (CUA)
 - Forenklet vurdering
 - Avvente bestilling
 - Ingen metodevurdering
- Kommentar:** -

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 - Sikkerhet relativ til komparator
 - Kostnader / Ressursbruk
 - Kostnadseffektivitet
 - Juridiske konsekvenser
 - Etske 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 metodevarslinger. Metodevarslinger som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslinger og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og follikulært lymfom (FL) er forskjellige typer av non-Hodgkins B-celle lymfomer. Non-Hodgkins lymfom er en kreftform som oppstår i lymfocytene (en type hvite blodceller). Primærtypen av non-Hodgkins lymfom klassifiseres i forhold til hvilken lymfocyttype som er rammet: B-celle lymfom, som er vanligst, og T-celle lymfom. Kreft i lymfocytene forstyrrer den normale immunresponsen og gjør at kroppen ikke kan bekjempe infeksjoner, forårsaket av bakterier, virus og andre sykdomsfremkallende agens [6].

KLL gir sjelden symptomer i tidlig fase. Selv etter diagnose kan den som blir rammet være helt uten symptomer i flere år. Hvert år får rundt 170-200 mennesker i Norge diagnosen KLL ifølge Helsedirektoratet. Ifølge blodkreftforeningen ligger dette tallet rundt 340 mennesker. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 72 år. Kjønnfordeling er 2:1 (menn:kvinner) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen [3] [4].

SLL er langt sjeldnere enn KLL. Diagnosen stilles ved lymfeknutebiopsi. SLL og KLL er ulike kliniske presentasjoner av samme sykdom. Sykdommen kan vise et svært heterogent forløp. Noen pasienter rammes av en svært aggressiv sykdom som fører til død i løpet av 2-3 år, mens andre pasienter blir aldri behandlingstrengende, og dør ikke av sykdommen [5].

FL kan være både indolent (grad 1, 2 og 3A) og aggressivt (grad 3B). Som regel er det biopsi av forstørrede lymfeknuter som leder til diagnosen, pasientene er ellers oftest symptomfrie. Det registreres årlig 250 nye tilfeller med FL i Norge. Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år, og median levetid er over 15 år fra diagnosetidspunkt [7].

Dagens behandling

Ved diagnose er flertallet av pasientene symptomfrie og trenger ikke behandling. Pasienter uten symptomer følges opp og begynner med behandling når de får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første- og senere linjer. Hva slags type kjemoimmunterapi man får avhenger av alder, hvilken behandlingslinje man er i og hvilket stadium man er i sykdommen. Noen av de aktuelle kjemoimmunterapiene er fludarabin, cyklofosamid, bendamustin og klorambucil. Signalveishemmere som ibrutinib og venetoklaks blir også brukt. Allogen stamcelletransplantasjon kan være kurativt, men vurderes først og fremst hos yngre pasienter. De fleste pasientene relapserer etter initiell respons, og tilbys deretter flere terapilinjier etter opplevd respons og relaps. Duvelisib er en fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) hemmer som idelalisib. Idelalisib er godkjent til behandling av FL som er refraktært mot dagens standardbehandling, og i kombinasjon med rituksimab til behandling av pasienter med KLL som har fått minst én behandling tidligere, eller som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019 [7].

Virkningsmekanisme	Duvelisib hemmer fosfatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K δ) og -gamma (PI3K γ). PI3K-hemmere er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg. Duvelisib gis peroralt som tablett [2] [8].
Tidligere godkjent indikasjon	Nei, nytt virkestoff.
Mulig indikasjon	Treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) and relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> 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 kliniske studier (RCTer og en studie uten kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (>18 år) med KLL eller SLL (N=319)	Duvelisib	Ofatumumab	<u>Primært:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære:</u> totalrespons (ORR), antall pasienter med hematologiske forbedringer, totaloverlevelse (OS), sikkerhet, ++	NCT02004522 Åpen fase III studie	Resultater foreligger
Voksne pasienter (>18 år) med indolent NHL (FL, SLL og MZL) (N=129)	Duvelisib	-	<u>Primært:</u> ORR <u>Sekundære:</u> sikkerhet, varighet av respons, PFS, OS, ++	NCT01882803 Åpen fase II studie	Resultater foreligger
Voksne pasienter (>18 år) med CD20+ FL (grad 1, 2 eller 3a) (N=13)	Duvelisib + rituximab	Placebo + rituximab	<u>Primært:</u> PFS <u>Sekundært:</u> ORR	NCT02204982 Fase III studie	Resultater foreligger, men ikke for det primære utfallsmålet (studien ble avsluttet)
Voksne pasienter (>18 år) med KLL eller SLL som har deltatt i NCT02004522 studien (over) og har opplevd sykdomsprogresjon	Duvelisib	Ofatumumab	<u>Primært:</u> ORR <u>Sekundære:</u> sikkerhet, varighet av respons, PFS	NCT02049515 Åpen fase III studie (extension study)	Estimert fullføringsdato er juli 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	For indikasjonen KLL og SLL (når det gjelder refraktær sykdom) er ingen relevante metodevurderinger blitt identifisert. For indikasjonen FL (refraktær sykdom) har 2 bestillinger blitt identifisert; idelalisib (ID2014_020), og obinutuzumab (ID2016_013).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst to relevante metodevarsler [9] [10].

4. Referanser

- [1] Duvelisib for adult patients with relapsed or refractory CLL or SLL. FDA. [oppdatert 24 september 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/duvelisib-copiktra-verastem-inc-adult-patients-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>
- [2] Duvelisib. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 27 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/duvelisib/#new-medicines>
- [3] Til deg som har kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Informasjon om årsaker, symptomer og behandling. Blodkreftforeningen. [oppdatert 17 desember 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.blodkreftforeningen.no/wp-content/uploads/2019/12/KLL-brosjyre-nett.pdf>
- [4] Introduksjon til pakkeforløp for kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Helsedirektoratet. [oppdatert 29 mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi>
- [5] Småcellet lymfocytært lymfom/kronisk lymfatisk leukemi. Oncolex. [oppdatert 12 mars 2012]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Smacellet-lymfocytart>
- [6] Non-Hodgkins lymfom – animasjon. NHI.no. [oppdatert 17 oktober 2018]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/animasjoner/blod-og-lymfe/non-hodgkins-lymfom/>
- [7] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747. Helsedirektoratet. [oppdatert 09 januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- [8] Preparatomtale Zydelig. EMA. [hentet 25 mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_no.pdf
- [9] Duvelisib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia – second and subsequent line. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. [oppdatert april 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Duvelisib-relapsed-CLL-April-2016.pdf>
- [10] Duvelisib for relapsed follicular lymphoma – second line and beyond. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. [oppdatert april 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Duvelisib-relapsed-follicular-lymphoma-April-2016.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06..2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden