

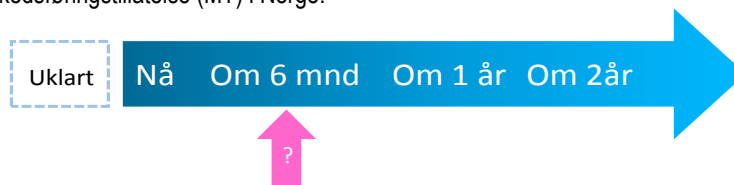


Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft
Virkestoffnavn: Ibrutinib
Handelsnavn: Imbruvica
ATC-kode: L01XE27 (Protein kinase inhibitors)
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med obinutuzumab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent «orphan drug» status (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ibrutinib (Imbruvica) er et lite molekyl som fungerer som en selektiv irreversibel Brutons tyrosinkinase (Btk) inhibitor. Legemiddelet bryter signalveien som stimulerer til vekst og overlevelse av modne B-celler. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler (2, 3, 4). Ibrutinib gis peroralt som tablett.

Ibrutinib er fra tidligere godkjent blant annet til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende (residiverende) eller behandlingsresistent (refraktær) mantelcellelymfom (MCL), behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) både som monoterapi og i kombinasjoner, og behandling av voksne pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi (WM) både som monoterapi og i kombinasjoner. For fullstendig oversikt over tidligere godkjente indikasjoner henvises til preparatomtalen (2). Den nye metoden omfatter en kombinasjon av ibrutinib og obinutuzumab til pasientene med KLL.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. I starten er dette begrenset til lymfeknuter og annet solid lymfevev, men med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet ondartede (maligne), ikke-funksjonelle B-celler i blodet øker. B-celler produserer antistoffer og er viktige for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-celler fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifeller hos pasienter over 65 år. Kjønn (menn: kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2018 (6). Behandlingsmålene ved KLL er å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. I sykdommens symptomfrie fase følges utviklingen med undersøkelser og blodprøver. Behandling starter når pasientene får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Standardbehandlingen er kombinasjoner av purinanaloger, alkylerende legemidler og monoklonale antistoffer. Valg av behandling styres av pasientens alder og helsestatus, tidligere behandlinger og kreftcellenes egenskaper.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert fem tidligere metodevurderinger av ibrutinib på nyemetoder.no. To av disse omfatter behandling av KLL ([ID2013_030](#) og [ID2016_002](#)). For indikasjonen som helhet har vi identifisert 13 bestillinger for seks ulike legemidler.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-69 år) med KLL (N=720)	Ibrutinib + obinutuzumab	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS),	NCT03701282 Åpen fase III	Oktober 2025
Eldre pasienter (≥ 70 år) med KLL (N=454)	Ibrutinib + obinutuzumab	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> Benmarg minimal restsykdoms (BMRS)-responsrate (CR), totaloverlevelse (OS), hematologisk forbedring, bivirkninger	NCT03737981 Åpen fase III	Juni 2027
Voksne pasienter med KLL (N=212)	Ibrutinib 140mg + obinutuzumab 1000 mg/40 mL	Chlorambucil 0,5 mg/kg kroppsvekt + obinutuzumab 1000 mg/40 mL	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), total responsrate (OSS), hematologisk forbedring, tid til neste behandling, bivirkninger	NCT02264574 Åpen fase III	

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av KLL. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til ulike behandlingsalternativ for KLL.

Hovedkilder til informasjon

- 1) Imbruvica: Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - first-line in combination with obinutuzumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16. januar 2019 fra; <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/>
- 2) Statens Legemiddelverk. «Preparatomtale ibrutinib». Hentet 16. januar 2019 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf
- 3) Ibrutinib in combination with obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 16. januar 2019 fra; http://www.io.nihr.ac.uk/?s=ibrutinib+with+obinutuzumab+&search_speciality=0&search_year=0&search_category=0
- 4) Hurtig metodevurdering. Ibrutinib (Imbruvica) – til behandling av kronisk lymfatisk leukemi 2015. Hentet 16. januar 2019 fra; https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Imbruvica_KLL_2015.pdf
- 5) Helsedirektoratet 2016. «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» Hentet 16. januar 2019 fra; <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/lymfoproliferative-sykdommer/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi>
- 6) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2014. Hentet 16. januar 2019 fra; https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1470/IS-2746_Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20maligne%20blodsykdommer.pdf
- 7) [*Ibrutinib in combination with obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma in elderly – first line.*](#) (oktober 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019