

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med rituksimab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X E27
Virkestoffnavn: Ibrutinib
Handelsnavn: Imbruvica
Legemiddelform: kapsler
MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag International NV (1)

1.3 Type metode

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

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Blod; kreft

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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på 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

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor lymfocytter (en type hvite blodceller) vokser og deler seg uhemmet. Disse lymfocytene tar opp plassen til andre normale blodceller og dette vil føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. I tillegg vil antallet ondartede (maligne), ikke-funksjonelle B-celler i blodet øke som fører til en lavere produksjon av antistoffer (som er viktige for å bekjempe infeksjoner). 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 tilfeller. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 72 år. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (3, 4).

Dagens behandling

Anbefalinger for behandling er beskrevet i Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av KLL som er oppdatert i 2019 (5). 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. Behandlingen gjennomføres som oftest poliklinisk, og er forskjellig fra pasient til pasient og avhenger blant annet av alder, allmenntilstand, symptomer og sykdommens utvikling. Vanligst er kombinasjoner av kjemoterapi og antistoffer rettet mot leukemicellene, med månedlige kurer gjentatt til maksimal respons.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler. Ibrutinib gis peroralt som tablett (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Ibrutinib er fra tidligere godkjent:

- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL);
- Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzmab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL;
- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling;
- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglubulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi; og
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med WM (6).

Mulig indikasjon

Den nye metoden omfatter en kombinasjon av ibrutinib og rituksimab. Ibrutinib vil også bli godkjent som *monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL*.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- 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 kliniske studier (RCTer).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe 1	Kontrollgruppe 2	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-70 år) med KLL (N=519)	Ibrutinib + rituksimab	Rituksimab + fludarabin + cyklofosamid	-	<u>Primært:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), endring i QoL <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), insidens av toksisitet, ++	NCT02048813 Åpen fase III	Resultater foreligger
Eldre pasienter (≥65 år) med KLL (N=547)	Rituksimab + bendamustin	Rituksimab + ibrutinib	Ibrutinib	<u>Primært:</u> PFS <u>Sekundære:</u> PFS rate ved 2 år, OS ved 2 år, ++	NCT01886872 Åpen fase III	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- For indikasjonen som helhet har vi identifisert 14 bestillinger for seks ulike legemidler. Tre av disse omfatter ibrutinib (ID2013_030 , ID2016_002 og ID2019_026). - Behandlingen med ibrutinib, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014_001 , ID2015_010 , ID2019_016 og ID2018_039).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i National Institute for health and Care Excellence (ID2708).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Agenda for the meeting on 24-27 February 2020. European Medicines Agency. Hentet 16. mars 2020 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-february-2020-meeting_en.pdf.
- (2) Imbruvica. European Medicines Agency. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
- (3) Til deg som har kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Informasjon om årsaker, symptomer og behandling. Blodkreftforeningen. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.blodkreftforeningen.no/wp-content/uploads/2019/12/KLL-brosjyre-nett.pdf>.
- (4) Introduksjon til pakkeforløp for kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Helsedirektoratet. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi/introduksjon-til-pakkeforlop-for-kronisk-lymfatisk-leukemi-kl>.
- (5) Kapittel 4. Behandling av KLL. Helsedirektoratet. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi/behandling-av-kl>.
- (6) Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica. Hentet 16. mars 2020 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.05.2020	Publisert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden