

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med bendamustin og rituksimab for førstelinjebehandling av mantelcellelymfom (MCL) når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonstvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EL01

Virkestoffnavn:  
ibrutinib

Handelsnavn: Imbruvica

Legemiddelform:  
Tablett, kapsel

MT-søker/innehaver:  
Janssen- Cilag International  
N.V. (1)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet

#### 1.4 Tag (merknad)

- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 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  
 Kan være egnet for FINOSE

##### Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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 metodevarslere. Metodevarslere 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 metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Mantelcellelymfom (MCL) er en sjelden undergruppe av non-Hodgkins lymfom, som karakteriseres av diffus eller vagt knutet vekst bestående av relativt små centrocyttliknende celler. Viktige undergrupper av MCL består av større eller blastiske celler, og er kalt henholdsvis polymorf eller blastoid variant av MCL. Sykdommen er ofte aggressiv med hyppig affeksjon av benmarg, milt og gastrointestinal traktus. Median overlevelse ved tradisjonell CHOP-basert terapi er ca. 3 år, med 20–30 % i live etter 5 år. Nye regimer er nå i bruk og har bedret prognosen for pasienter med MCL betraktelig. (2)

De vanligste symptomene er smertefrie hevelser i lymfeknutene i nakken, armhulen eller lysken (3). Median alder ved sykdomsdebut er 63 år, og tre av fire pasienter er menn (2).

I 2020 ble det registrert 1062 nye personer med non-Hodgkins lymfom i Norge, og MCL utgjør om lag 6 % av alle non-Hodgkins lymfomer (2,4).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer (2). Den vanligste behandlingsformen er cellegift i kombinasjon med rituksimab. For yngre pasienter (under 65-70 år) med utbredt sykdom, anbefales i tillegg høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS).

Eldre pasienter som ikke er aktuell for HMAS behandles med CHOP-rituksimab, bendamustin-rituksimab, evt. alternerende CHOP og høydose cytarabin og med tillegg av rituksimab. Deretter vedlikeholdsbehandling med rituksimab hver 2. mnd inntil sykdomsprogresjon (2).

### Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et viktig signalmolekyl i en signalvei som er involvert i utviklingen av flere typer B-cellekreft, deriblant MCL. Gjennom å hemme enzymaktiviteten til BTK, hemmer Ibrutinib proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler. (5)

### Tidligere godkjent indikasjon

Ibrutinib er fra tidligere godkjent som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL.

Ibrutinib er også godkjent:

- Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL);
- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab 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. (5)

### Mulig indikasjon

Extension of indication to include treatment with Imbruvica in combination with bendamustine and rituximab (BR) of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma who are unsuitable for autologous stem cell transplantation (1).

### 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)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert fase III klinisk studie

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner 65 år eller eldre med MCL stadie II-IV, som ikke har mottatt tidligere behandling  n = 523	Ibrutinib 560 mg (4x140 mg kapsler) oralt 1 gang daglig kontinuerlig til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller studieslutt  Bendamustin 90 mg/m <sup>2</sup> intravenøst dag 1-2 i syklus 1-6  Rituksimab 375 mg/m <sup>2</sup> intravenøst dag 1, i syklus 1-6; ved respons 375 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 annenhver syklus til maksimalt ytterligere 12 doser	Placebo 4 kapsler oralt 1 gang daglig kontinuerlig til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller studieslutt  Bendamustin 90 mg/m <sup>2</sup> intravenøst dag 1-2 i syklus 1-6  Rituksimab 375 mg/m <sup>2</sup> intravenøst dag 1, i syklus 1-6; ved respons 375 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 annenhver syklus til maksimalt ytterligere 12 doser	Progresjonsfri overlevelse (PFS)  Viktige sekundære: totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR), bivirkninger	<a href="#">NCT01776840</a> Fase III	Pågående, estimert avsluttet desember 2025

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt</b>	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for MCL i senere linjer, se Nye metoder <a href="#">ID2014_001</a> (ibrutinib) og <a href="#">ID2020_063</a> (brexucabtagene autoleucel; (CAR) T-celleterapi)
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Ingen relevante identifisert
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), European Medicines Agency; Draft agenda for the meeting on 19-22 April 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2022-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2022-meeting_en.pdf)
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2747.
3. Lymfekreftforeningen – mantelcellelymfom <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/mantelcellelymfom/>
4. Lymfom [nettdokument]. Krefregisteret. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/lymfom/>
5. Imbruvica. Felleskatalogen. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/imbruvica-janssen-589781>
6. Ibrutinib: Imbruvica · Mantle cell lymphoma (MCL), newly diagnosed in adults aged >64 years [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.06.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.