



Ivosidenib til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) R132 mutasjon

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Ivosidenib

Handelsnavn:

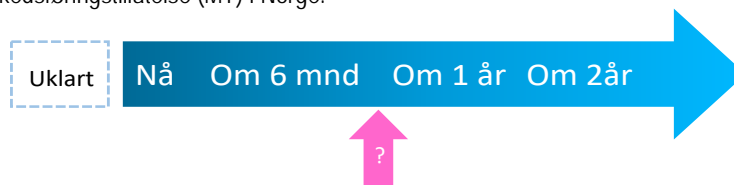
ATC-kode: L01

MT-søker/-innehaver: FGK Representative Service GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ivosidenib er en ny målrettet behandling ved akutt myelogen leukemi (AML) hvor det har oppstått R132-mutasjoner i enzymet isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1). Ivosidenib virker ved å hemme det muterte IDH-1-enzymet, som fører til reduserte nivåer av d-2-hydroksyglutarat, en onkometabolitt som hemmer myelogen differensiering, øker profilering av myeloblaster og blokkerer cellulær differensiering (3). Det antas at ivosidenib vil bli brukt til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær AML med IDH-1 R132-mutasjon (1). Ivosidenib administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor 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 (4, 5).

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 (5). Mutasjoner i IDH-1-genene kan detekteres hos om lag 6-10 % av voksne pasienter med AML, og involverer i de fleste tilfeller substitusjon av arginin ved R132. IDH-1-mutasjonspositiv AML er ofte assosiert med dårlig prognose (6, 7). Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). 6-10 % av pasientene har IDH-mutasjoner, det vil si om lag 10-15 pasienter hvert år. Hvor mange av disse som vil progrediere til relapsert eller refraktær sykdom, og dermed være aktuelle for behandling med ivosidenib, er usikkert.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling, med mål om

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremskilles et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

å eliminere gjenværende sykdom og å redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (pasienten svarer ikke på standard behandling), kan ulike kjemoterapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt utfra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel allogen stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å oppnå tilbakegang av sykdommen for å kunne bli aktuell for transplantasjon (5). I gjeldende behandlingsretningslinjer er det ikke omtalt noen spesifikk målrettet behandling for pasienter med IDH-1-mutasjonspositiv AML.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er identifisert flere foreslåtte og pågående norske metodevurderinger av legemidler til behandling av AML, se Nye metoder ID2019_003, ID2017_087, ID2018_063, ID2017_025, ID2019_039, ID2019_057, ID2016_074.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er identifisert ett pågående internasjonalt prosjekt (8).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (9).

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 med dokumentert IDH-1 R132 mutasjonspositiv avansert hematologisk malignitet (n=258, hvorav 179 pasienter var diagnostisert med AML). | Ivosidenib peroralt administrert daglig inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller hematopoietisk stamcelletransplantasjon. | Ingen. | Sikkerhet og tolerabilitet, dosetitrering, klinisk aktivitet av ivosidenib i avanserte maligniteter ihht. IWG-kriteriene for AML. | NCT02074839 , Fase I-studie. | Estimert mai 2021. Publikasjon foreligger. |

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

| | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme, ny målrettet behandling. |
| Sikkerhet relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkningsprofil. |
| Kostnader/ressursbruk | <input type="checkbox"/> | |
| Kostnadseffektivitet | <input type="checkbox"/> | |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> | |
| Etikk | <input type="checkbox"/> | |
| Juridiske konsekvenser | <input type="checkbox"/> | |
| Annet | <input type="checkbox"/> | |

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

| | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Hurtig metodevurdering | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/> | |

Hovedkilder til informasjon

- (1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-27-29-may-2019-meeting_en.pdf
- (2) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivosidenib/>
- (3) <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/09/24129-ivosidenib-for-IDH1-mutation-AML-V1.0-SEP2018-NONCONF.pdf>
- (4) <https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
- (5) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (6) <https://www.nature.com/articles/leu2016275>
- (7) [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716984?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Aocrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716984?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aocrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
- (8) Ivosidenib for treating relapsed or refractory IDH1-positive acute myeloid leukaemia ID1548. (2019). (In development [GID-TA10416]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10416>
- (9) Ivosidenib for acute myeloid leukaemia with IDH1 mutation. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ivosidenib-for-acute-myeloid-leukaemia-with-idh1-mutation/>

Dato for første publisering 23.08.2019

Siste oppdatering 23.08.2019

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremslitter et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

