

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

#### 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) (5).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EL01

Virkestoffnavn:  
ibrutinib

Handelsnavn: Imbruvica

Legemiddelform:  
Tablett, filmdrasjert

MT-søker/innehaver:  
Janssen-Cilag (5)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet

#### 1.4 Tag (merkna)

- 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

##### Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator | <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator      | <input type="checkbox"/> Etske vurderinger            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk               | <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet                  | <input type="checkbox"/> 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 metodevarsler. Metodevarsler 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 metodevarsler 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 indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er former for blodkreft som skyldes at B-lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. KLL og SLL er i praksis samme sykdom med samme diagnose, behandling og prognose, men gis forskjellig navn avhengig av om de maligne lymfocytene primært finnes i blod og benmarg (KLL) eller i lymfeorganer (SLL) (1,2,3). SLL er langt sjeldnere enn KLL. I Norge diagnostiseres om lag 350 pasienter med KLL årlig og de fleste som får diagnosen er eldre personer med en snittalder på 72 år. Det er uklart hvilke faktorer som forårsaker KLL, men arvelighet ser ut til å ha en viss innvirkning. (1,2,3)

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for maligne blodsykdommer, oppdatert i 2021 (4). Ved diagnosetidspunktet har omtrent 80 % av pasientene asymptomatisk sykdom som ikke krever behandling. Når det foreligger indikasjon for behandling, vil førstelinjebehandling avhenge av blant annet pasientens alder, allmenntilstand, symptomer og sykdommens grad av alvorlighet. Behandling vil da ofte bestå av kjemoterapi eller kjemoimmunterapi. Signalhemmere som BTK-hemmeren ibrutinib og Bcl-2-hemmeren venetoklax kan også være aktuelt. Ved tilbakefall av sykdom er signalhemmere, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi eller kjemoimmunterapi aktuelt. Enkelte pasienter kan vurderes for allogen stamcelletransplantasjon (4).

### 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.

### Tidligere godkjent indikasjon

Ibrutinib er fra tidligere godkjent som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzmab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Ibrutinib er også fra tidligere godkjent som:

- monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling;
- 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

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic leukaemia (SLL) - first-line in combination with venetoclax (5).

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller lymfolytisk lymfom (SLL)  n=211	Ibrutinib + venetoclax  Initielt ibrutinib 420 mg p.o. daglig over 3 sykluser a 28 dager  Venetoclax fra syklus 4, doseopptrapping 20-400 mg over 5 uker  Kombinasjonsbehandling ibrutinib + venetoclax over 12 sykluser	Obinutuzumab + klorambucil  Obinutuzumab 1000 mg IV dag 1, 8 og 15 i syklus 1, og dag 1 i syklus 2-6  Klorambucil 0,5 mg/kg dag 1 og 15 i syklus 1-6	Progresjonsfri overlevelse (PFS)  Viktige sekundære: Totaloverlevelse (OS), sikkerhet	<a href="#">NCT03462719</a> GLOW  Fase III	Estimert avsluttet april 2024
Voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL eller SLL  n=323  Fixed duration (FD) kohort n=159	FD kohort:  Ibrutinib 420 mg p.o. daglig første 3 sykluser, deretter ibrutinib 420 mg daglig og venetoclax 400 mg daglig i 12 sykluser	Ingen	FD kohort: Komplet responsrate	<a href="#">NCT02910583</a> CAPTIVATE  Fase II	Estimert avsluttet mars 2023  <a href="#">Resultater foreligger</a>

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt</b>	- Førstelinjebehandling med ibrutinib, men som monoterapi eller i andre kombinasjoner, er bestilt til vurdering, se Nye metoder <a href="#">ID2019_035</a>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6) - Metoden er under vurdering hos NICE (UK) (7)
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5,8)

### 4. Referanser

1. Blodkreftforeningen: <https://www.blodkreftforeningen.no/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
2. Oncolex, småcellet lymfocytært lymfom <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Smacellet-lymfocytart?lg=print>
3. NHI: Kronisk lymfatisk leukemi <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodkreft/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
4. Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/> I
6. Ibrutinib as initial therapy in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta analysis <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957067/>
7. Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (ID3860) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10746). [oppdatert 29.07.2021; lest 09.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10746/documents>
8. [Ibrutinib in combination with venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24051.

### 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	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](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.