

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) (2). Ivosidenib er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX62  
Virkestoffnavn: ivosidenib  
Handelsnavn: -  
Legemiddelform: tablett, filmdrasjert  
MT-søker/innehaver: Les Laboratoires Servier (3)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet:
- #### 1.4 Tag (merkna)
- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr  
 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  
**Kommentar:**
- Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](http://Legemiddelverkets.nettsider).

\*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

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet (4). Den ukontrollerte veksten 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 (4, 5). Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme (5). Årsaken til AML hos den enkelte pasient er oftest ukjent, men tidligere stråleterapi og cytostatikabehandling kan være medvirkende faktorer (6).

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 til stede, er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling (6). Mutasjoner i IDH-1-genene kan detekteres hos om lag 6-10 % av voksne pasienter med AML. IDH-1-mutasjonspositiv AML er ofte assosiert med dårlig prognose (7).

Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av akutt myelogene leukemi (AML) i Norge (6). Median alder ved diagnosetidspunktet er i underkant av 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2021 (6). Behandlingen av AML består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling, med mål om 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.

Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv induksjonsbehandling tilbys behandling som sannsynligvis ikke vil gi fullstendig tilbakegang av kreften, men som forhåpentligvis kan stabilisere sykdommen og gi akseptabel livskvalitet for en tidsbegrenset periode (6). Blant slik ikke-intensiv behandling angis azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC). I gjeldende behandlingsretningslinjer er det ikke omtalt noen spesifikk målrettet behandling for pasienter med IDH-1-mutasjonspositiv AML.

### Virkningsmekanisme

Isocitrat dehydrogenase type 1 (IDH1) er et enzym i sitronsyresyklusen og mutasjoner i dette genet er vanlig i flere typer kreft (8). Den muterte formen av IDH1 produserer onkometabolitten 2-hydroksyglutarat (2HG) noe som fører til at cellene utvikler seg til tumorceller (3,8). Ivosidenib virker ved å inhibere det muterte IDH-1 enzymet, som fører til reduserte nivåer av 2HG og dermed redusert differensiering av tumorceller.

### Tidligere godkjent indikasjon

-

### Mulig indikasjon

Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi med isocitrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling (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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med tidligere ubehandlet IDH-1-mutasjonspolitiv AML som anses som aktuelle kandidater for ikke-intensiv behandling (N = 148)	Ivosidenib 500 mg oralt én gang daglig  +  Azacitidin 75mg/m <sup>2</sup> /dag subkutant eller intravenøst i uke 1 av hver 28-dagers syklus	Placebo oralt én gang daglig  +  Azacitidin 75mg/m <sup>2</sup> /dag subkutant eller intravenøst i uke 1 av hver 28-dagers syklus	<u>Primært</u> : hendelsesfri overlevelse (EFS)  <u>Sekundære</u> : komplett remisjonsrate (CR Rate), totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), ++	<a href="#">NCT03173248</a> AGILE Fase III	Estimert studieavslutning: juni 2024  <a href="#">Resultater foreligger.</a>

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt</b>	Det er identifisert flere foreslåtte, igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger av legemidler til behandling av AML hos voksne, se Nye metoder <a href="#">ID2020_110</a> , <a href="#">ID2021_104</a> , <a href="#">ID2017_087</a> , <a href="#">ID2019_095</a> , <a href="#">ID2019_131</a> , <a href="#">ID2022_085</a> , <a href="#">ID2018_063</a> , <a href="#">ID2017_025</a> , <a href="#">ID2019_039</a> , og <a href="#">ID2020_087</a> . Ingen av dem gjelder IDH-1-mutasjonspolitiv AML.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

## 4. Referanser

1. Ivosidenib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivosidenib/>
2. FDA approves ivosidenib as first-line treatment for AML with IDH1 mutation, U.S. Food and Drug Administration [Oppdatert 03. Mai 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-first-line-treatment-aml-idh1-mutation>
3. EU/3/16/1802: Orphan designation for the treatment of acute myeloid leukemia, European Medicines Agency (EMA) [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161802>
4. Akutt myelogen leukemi (AML), NHI [Oppdatert 14. Juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/kreftsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-oversikt/>
5. Akutt myelogen leukemi, NEL [Oppdatert 14. Juli 2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi>
6. Maligne blodsykdommer – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging, Helsedirektoratet [Oppdatert 23. Desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
7. Issa G.C et al Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. Blood Cancer 2021 J.11, 107

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	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.