

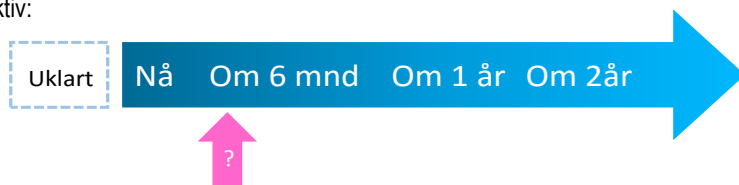


# Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi

Legemiddel, Spesialisthelsetjenesten, Kreft  
Ibrutinib /Imbruvica (Janssen Cilag)

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Legemiddelet har markedsføringstillatelse (MT) for tre indikasjoner i Norge, inkludert behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. Det er levert inn søknad til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) om godkjenning av legemiddelet til førstelinjebehandling for alle voksne pasienter med KLL.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

Norske metodevurderinger for bruk av Ibrutinib for tre ulike indikasjoner er igangsatt eller ferdigstilt (se [www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)). Vurderingene omfatter ikke ubehandlede pasienter med KLL.

Vi kjenner ikke til relevante internasjonale systematiske oversikter eller metodevurderinger. En engelsk tidlig-vurdering ble publisert i 2014 (1).

### Publisert forskning

Publisert forskning omfatter en fase III studie hvor Imbruvica sammenlignes med klorambucil hos behandlingsnaive pasienter ( $\geq 65$  år) (RESONATE2, NCT01646021 (2)), og data fra en fase II studie med en oppfølgingsstudie (se registrerte og pågående studier).

### Registrerte og pågående studier

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe <sup>1</sup>	Hovedutfall	Studienummer <sup>2</sup>	Forventet ferdig
Alder $\geq 65$ år behandlingsnaive KLL eller SLL (269)	Ibrutinib 420 mg/dag	Klorambucil 0,5mg/kg	Primærendepunkt: PFS Sekundærendepunkt: OS, ORR, EFS, Livskvalitet mm.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01722487">NCT01722487</a> fase III	Ferdig Juni 2015
Behandlingsnaive pasienter med KLL/SLL alder $\geq 65$ år (31 (av totalt 200))	Ibrutinib 420 eller 840 mg/dag	Ingen kontroll	Primærendepunkt: Sikkerhet Tilleggsendepunkt: ORR, CR, PFS og OS.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01105247">NCT01105247</a> fase 1/2b	Ferdig
Samme som over	Samme som over		Langtidssikkerhet	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01109069">NCT01109069</a> oppfølgingsstudie	Forventet ferdig April 2017

<sup>1</sup>Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT), <sup>2</sup> [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), PFS= progresjonsfri overlevelse, OS = totaloverlevelse, ORR= generell responsrate, CR = fullstendig respons, EFS = hendelsesfri overlevelse.

## Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

### Metoden

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). KLL manifesterer seg ved uhemmet vekst av B-Lymfocytter (B-celler). BTK spiller en viktig rolle i utvikling og vekst av B-celler. Hemming av BTK påvirker vekst, overlevelse og migrasjon av B-celler. Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. Legemiddelet gis oralt.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ibrutinib er tidligere godkjent i førstelinjebehandling av pasienter som har 17p delesjon eller TP53 mutasjon. Det søkes nå om indikasjonsutvidelse for alle voksne pasienter med KLL. KLL anses som en kronisk sykdom med gode behandlingsmuligheter for de fleste pasientene. Det finnes ingen kurativ behandling for KLL. Hos noen pasienter er sykdommen hissig, mens den hos andre ikke gir symptomer. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i Norge med antatt insidens på nærmere 4/100 000 innbyggere/år og en mann-kvinne-ratio på 1,5. Det er 150-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år og 80 % av pasientene er da asymptomatiske (3).

#### Alvorlighetsgrad

De kliniske forløpene ved KLL er svært variable fra raskt utviklende sykdom som svarer dårlig på behandling og fører til død i løpet av to til tre år (5 til 10 % av pasientene), og symptomsvak (indolent) sykdom som aldri blir behandlingstrengende og unntaksvis går i spontan tilbakegang (remisjon). Median overlevelse fra diagnosetidspunktet er ca 10 år ved KLL, men det er betydelig individuell variasjon (3).

#### Dagens tilbud

Basert på nasjonale retningslinjer oppdatert desember 2014 er behandlingen ved KLL forskjellig fra pasient til pasient, og avhenger blant annet av alder, allmentilstand, symptomer og sykdommens utvikling. Yngre (ca <65 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet med behandlingstrengende KLL bør behandles med fludarabin, cyklofosamid og rituximab (FCR). Eldre (ca >65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør i tillegg behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling. For de med god funksjonsstatus er bendamustine og rituximab (BR) det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med rituximab aktuelt. Pasienter med 17p delesjon og behandlingsindikasjon bør vurderes for alemtuzumab-basert behandling, uavhengig av alder (3).

**Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)**

#### Klinisk effekt

Overlevelse: I studien NCT01646021 ble det rapportert at progresjonsfri overlevelse (PFS) ved 18 måneder var 93,9 % for ibrutinib mot 44,8 % for klorambucil (HR 0,16 95 % KI 0,09 til 0,28), P<0.0001). Etter 24 måneder ble det rapportert om en totaloverlevelse (OS) på 97,8 % i Imbruvica-gruppen mot 85,3 % i klorambucil-gruppen (HR 0,16, 95% CI 0,05-0,56, P=0,0010) (2).

#### Risiko/bivirkninger

Følgende bivirkninger ble rapportert som de mest hyppige (≥20 % av pasientene) i ibrutinib-gruppen: diaré, fatigue, hoste og kvalme. Til sammenligning opplevde ≥20 % av pasientene i kontrollgruppen fatigue, nøythropeni, anemi, kvalme og oppkast. Det var færre pasienter i ibrutinib-gruppen som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger sammenlignet med kontrollgruppen (9 % versus 23 %).

#### Kostnader

Ibrutinib har følgende norske maksimalpris: 140 mg 90 tabletter **61689,50 NOK**; 140 mg 120 tabletter **82238,90 NOK**

#### Finansiering

Legemidlet forventes finansiert via sykehus dersom det besluttet tatt i bruk på følgende indikasjon.

#### Andre konsekvenser

Metoden kan gi behov for endring av Nasjonale faglige retningslinjer (3).

#### Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varselet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under arkfanen [mer om oss](#). Metodevarsler om legemidler er utformet av Statens legemiddelverk i samarbeid med Kunnskapssenteret. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

1. [The National Horizon Scanning Centre, Ibrutinib \(Imbruvica\) for newly diagnosed chronic lymphocytic leukaemia – first line](#) Okt 2014
2. [Burger JA et al RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373\(25\):2425-37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388. Epub 2015 Dec 6.](#)
3. Tjennfjord 2012. <http://tidsskriftet.no/article/2869719>
4. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl>

Første varsel

Tittel med lenke til engelsk tidlig vurdering (1) ble lagt ut i MedNytt i januar 2015

Siste oppdatering

Oppdatert med norsk metodevarsel, Januar 2016. Lenker sjekket 18.01.2016

<b>Konklusjon fra Statens legemiddelverk (egnethetsvurdering)</b>	
<b>Metoden er ny og potensielt viktig, metodevurdering anbefales før metoden tas i bruk</b>	
<b>Type metodevurdering:</b>	
Hurtig	X
Fullstendig	
<b>Følgende bør vurderes:</b>	
Klinisk effekt og sikkerhet	X
Kostnader/ressursbruk	X
Kostnadseffektivitet	X
Organisatoriske konsekvenser	
Juridiske konsekvenser	
Etiske konsekvenser	
<b>Begrunnelse og kommentarer</b>	