



Bosutinib (Bosulif) for behandling av nylig diagnostisert kronisk myelogen leukemi

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft; Blod

Generisk navn: bosutinib

Handelsnavn: Bosulif

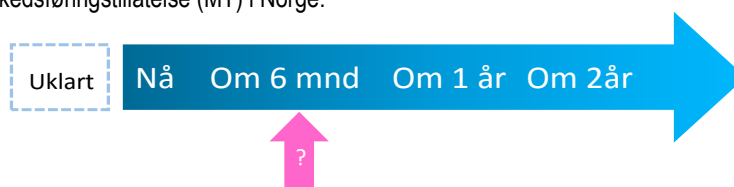
MT søker/innehaver: Pfizer Limited

Synonymer virkestoff: bosutinib; Bosulif; SKI-606; SKI-758; PF-5208763

Synonymer indikasjon: Kronisk myelogen leukemi, BCR-ABL-positiv; Kronisk myelogen leukemi

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Den søkte indikasjonen er foreløpig ikke godkjent i EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Forventet finansieringsordning

- | | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Blå resept | <input type="checkbox"/> |
| Egenfinansiering | <input type="checkbox"/> |
| Usikkert | <input type="checkbox"/> |

Beskrivelse av den nye metoden

Bosutinib er en tyrosin kinase hemmer som virker ved å hemme aktiviteten til onkoproteinet Bcr-Abl. Bcr-Abl er en vedvarende aktiv (konstitutivt aktiv) tyrosin protein kinase som er oppstått ved en translokasjon mellom deler av kromosom 9 og kromosom 22 (2). Dette endrede kromosom 22 refereres til som philadelphiakromosom (Ph+) og påvises i 90 % av KML pasientene. Den høye og vedvarende kinaseaktiviteten resulterer i ukontrollert celledeling og dannelsen av Bcr-Abl er alene tilstrekkelig for å utvikle KML.

Legemiddelet har markedsføringstillatelse (MT) i Norge til behandlingen av voksne pasienter med philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF), akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke ansees som egnede behandlingsalternativer(3). Indikasjonsutvidelsen omfatter førstelinjebehandling av nylig diagnostisert kronisk fase KML.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

KML beskrives som klonal ekspansjon i en eller flere av de hematopoetiske cellerekkene i benmargen og ofte også milt, med differensiering til modne celler. Sykdommen er progressiv, og uten adekvat behandling utvikler den seg ofte til akutt leukemi i løpet av 4–6 år. KML anses som en kronisk sykdom og ved behandling er sykdommen stabil i kronisk fase. Median overlevelse fra diagnosetidspunktet er med TKI behandling mer enn 10 år. Yngre pasienter har noe bedre prognose en eldre (4).

I Norge er insidens av generell KML rundt 1/100000 med ca 45 nye tilfeller per år (2). KLM utgjør rundt 6 % av det totale antallet leukemier.

Dagens behandling

I førstelinje behandles KML med tyrosinkinasehemmer (TKI). Det er i hovedsak to strategier for TKI-behandling. 1) Imatinib fra start og raskt bytte ved dårlig respons. 2) 2TKIene Dasatinib eller Nilotinib gis i førstelinje ved imatinibresistens- eller intoleranse. 2TKI induserer varige responser hos noe mindre enn halvparten av slike pasienter. Bivirkningsprofilen på disse

midlene er ulik og må veies inn i valget av strategi. Uavhengig av TKI valg ved diagnose, vil de fleste pasienter måtte behandles livslangt med TKI (2).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5,6)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase, kronisk myelogen leukemi (planlagt N = 530)	Bosutinib, 400 mg (administrert oralt en gang daglig)	Imatinib 400 mg (administrert oralt en gang daglig)	Andel pasienter med major molekylær remisjon (MMR) ved 12 mnd. Dvs andel pasienter hvor nivå av Bcr-Abl1 kinase er under 0.1%	NCT02130557 , Fase III	2020
Voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase, kronisk myelogen leukemi (N = 502)	Bosutinib, 500 mg (administrert oralt en gang daglig)	Imatinib 400 mg (administrert oralt en gang daglig)	Andel pasienter med komplett cytotogen respons (CCyR) etter 1 år. CCyR er definert som totalt fravær av kreftceller i blodet eller i benmargen	NCT00574873 , fase III	Avsluttet 2015, publiserte resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

1. *Bosutinib*. (21. desember 2016). [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 11.10.2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bosutinib/>
2. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. (2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 11.10.2017 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
3. Statens Legemiddelverk, Preparatomtale Bosulif, hentet 09.10.17 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf
4. Oncolex, Leukemi, hentet 09.10.17 fra: <http://oncolex.no/Leukemi>
5. Douxfils J, et al. (2016). Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2(5),625-632.
6. Gurion R, et al. (2016). First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 55(9-10),1077-1083.

7. *Bosutinib (Bosulif) for Philadelphia positive chronic myeloid leukaemia – first line.* (2017). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 11.10.2017 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/bosutinib-bosulif-for-philadelphia-positive-chronic-myeloid-leukaemia-first-line/>

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel Utkast fra Legemiddelverket 09.10.2017

Siste oppdatering 11.10.2017