



Glasdegib til behandling av akutt myelogen leukemi

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Glasdegib

Handelsnavn:

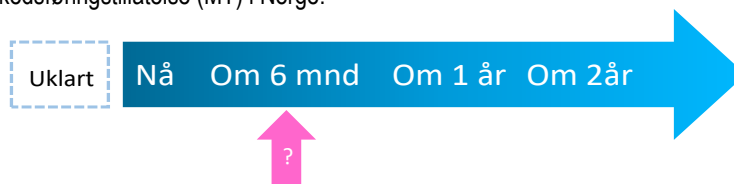
ATC-kode: L01XX63 (Andre antineoplastiske midler)

MT søker/innehaver: Pfizer Ltd. (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (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) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent metoden for bruk i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) både i Europa og i USA (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Overaktivitet i en av signalveiene i kroppens celler kalt *sonic hedgehog* (Shh)-signalvei kan sees ved mange former for kreft. Glasdegib hemmer et protein kalt Smoothened (SMO) som er en driver i denne signalveien, og reduserer dermed den overaktive Shh-signalleringsveien ved kreft. Dette leder til redusert uttrykk av gener som er assosiert med vekst av kreftcellene og kan slik bremse progresjon av sykdommen (1,2). Glasdegib forventes brukt som førstelinjebehandling av pasienter med tidligere ubehandlet AML (de novo eller sekundær), som tillegg til mindre intensiv behandling når intensiv kjemoterapi er uegnet (1). Metoden har siden november 2018 vært godkjent i USA for behandling av AML hos pasienter ≥ 75 år med komorbiditet som utelukker intensiv kjemoterapibehandling (3).

Glasdegib gis som tablett en gang daglig.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der 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 fremgår 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. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med glasdegib.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av 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 legemidler og/eller stamcelletransplantasjon, med mål om å eliminere gjenværende sykdom

og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på vanlig behandling).

Foretrukket induksjonsbehandling der det er mulig er intensiv kjemoterapibehandling i henhold til 3+7-regimet (cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen dag 1-3 + cytarabin 200 mg/m² dag 1-7). Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv behandling 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. Blant slik ikke-intensiv behandling angis Azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om legemidler til bruk ved AML, men med andre virkestoffer og for andre subpopulasjoner av pasienter (se Nye metoder [ID2017_025 Midostaurin \(Rydapt\)](#) og [ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin \(Mylotarg\)](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7).

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
Tidligere ubehandlede pasienter ≥18 år med AML (de novo eller sekundær) eller høyrisiko MDS (N=255)	<u>Ikke-intensiv pop:</u> Glasdegib 100 mg tabl. 1x daglig i 28 dager + LDAC dag 1-10 (20 mg subkutant 2x daglig) <u>Intensiv pop:</u> Glasdegib 100 mg tabl. 1x daglig i 28 dager + intensiv kjemo 3+7 (DNR 60 mg/m ² dag 1-3, AraC 100 mg/m ² dag 1-7) Ublindet	<u>Ikke-intensiv pop:</u> LDAC dag 1-10 (20 mg subkutant 2x daglig)	<u>Ikke-intensiv pop:</u> 1) Totaloverlevelse 2) Komplett respons <u>Intensiv pop:</u> 1) Komplett respons 2) Totaloverlevelse	NCT01546038 Fase 2	Avsluttet mars 2019
Tidligere ubehandlede pasienter ≥18 år med AML (de novo eller sekundær) aktuelle for intensiv kjemoterapi (intensiv pop) eller mindre intensiv behandling grunnet komorbiditet (ikke-intensiv pop) (N= estimert 720)	<u>Intensiv pop:</u> Glasdegib 100 mg tabl. 1x daglig i inntil 2 år + intensiv kjemo 3+7 <u>Ikke-intensiv pop:</u> Glasdegib 100 mg tabl. 1x daglig + azacitidin 75 mg/m ² i 7 dager i 28-dagerssykluser Dobbelblindet	<u>Intensiv pop:</u> Placebo tabl. 1x daglig i inntil 2 år + intensiv kjemo 3+7 <u>Ikke-intensiv pop:</u> Placebo tabl. 1x daglig + azacitidin 75 mg/m ² i 7 dager i 28-dagerssykluser	1) Totaloverlevelse 2) Bl.a komplett respons, hendelsesfri overlevelse, bivirkninger	NCT03416179 BRIGHT AML1019 Fase 3	Pågående Estimert avsluttet juli 2025

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 fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

--	--	--	--	--	--

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" 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. Glasdegib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 02. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/glasdegib/>
2. Rimkus TK, et al. Targeting the Sonic Hedgehog Signaling Pathway: Review of Smothered and GLI Inhibitors. *Cancers (Basel)* 2016; 8(2):22. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773745/>
3. Daurismo; Drugs.com. [Oppdatert juni 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.drugs.com/nda/glasdegib_180627.htm
4. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 20. mai 2019). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (oppdatert 31. januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
6. *Glasdegib with chemotherapy for untreated acute myeloid leukaemia [ID1334]*. (2019). (In development [GID-TA10314]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 30. september 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10314/documents>
7. *Glasdegib for Acute Myeloid Leukaemia (AML) – first line*. (2017). (Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 11424). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory

Dato for første publisering 15.11.2019
Siste oppdatering 15.11.2019