

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Kopanolisib til behandling av voksne pasienter med residivert/refraktær marginalsonelymfom

##### 1.1 Oppsummering\*

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

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EM02

Virkestoffnavn: kopanolisib

Handelsnavn: -

Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Bayer AG, Germany (2)

##### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

##### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

##### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

##### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

##### 1.7 Bestillingsanbefaling

###### Metodevurdering

Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

**Kommentar:**

##### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

**Kommentar:**

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 metodevarslere. Metodevarslere 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 metodevarslere 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

Marginalsone B-celle lymfom er en av hovedtypene av indolente (langsomt voksende) non-Hodgkins lymfomer. Sykdommen kan ikke kureres dersom den er utbredt. Kun i noen tilfeller der kreften finnes et sted kan den kureres helt. Sykdomsforløpet varierer fra pasient til pasient. Med rett behandling og støtte kan de fleste leve et ganske normalt liv i flere år. Ettersom sykdommen vokser langsomt, er det ikke alltid nødvendig med behandling når den oppdages. I mange tilfeller vil man avvente og observere til sykdommen gir symptomer (3).

Prognosen for pasienter med marginalsone lymfom varierer med alder og sykdomshistorien til den enkelte. Ifølge lymfekreftforeningen er den gjennomsnittlige overlevelsen for lymfomer i denne gruppen ca. 9 år (3). Tilbakefall er veldig vanlig selv etter vellykket behandling (4).

Det finnes tre typer av marginalsone lymfomer; ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT), splenisk marginalsone B-celle lymfom og nodalt marginalsone B-celle lymfom (5).

- Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT lymfom) utgår fra slimhinner, hud, orbita eller kjertelvev (for eksempel lunge, mamma, thyroidea og GI traktus) og har bedre prognose enn de øvrige indolente lymfomene.
- Splenisk marginalsone B-celle lymfom har regelmessig miltaffeksjon, ofte benmargs-affeksjon, men sjeldnere affeksjon av perifere lymfeknuder. Sykdommen kan være dominert av anemi forårsaket av autoimmunitet, splenomegali og/eller margfortrengning.
- Nodalt marginalsone B-celle lymfom affiserer lymfeknuder og i enkelte tilfeller benmarg og blod. Behandlingen er som for andre indolente lymfomer (se over), men respons på kjemoterapi kan være dårlig.

Ifølge lymfekreftforeningen er forekomsten av marginalsonelymfomer stigende og det er nå målt rundt 100 nye tilfeller årlig i Norge (3).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2021 (5). Behandling for residivert marginalsonelymfom er basert på pasientens alder, generelle helse, symptomer og varigheten av remisjon fra siste behandling (7). Anbefalt behandling varierer også avhengig av hvilken type marginalsonelymfom pasienten har. Behandling av marginalsonelymfom er krevende med tanke på den underliggende heterogeniteten og de karakteristiske tilbakefallene forbundet med sykdommen (6).

De nasjonale retningslinjene anbefaler følgende behandling ved de forskjellige typene (5):

#### Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT):

Anbefaling ved lokalisert sykdom (stadium Pe I-II): strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait». Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab, rituximab monoterapi, R-C(H)OP eller R-Bendamustin.

#### Splenisk marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: splenektomi eller rituximab monoterapi.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait» ved lite symptomer. Ved behandlingsindikasjon vil fortsatt splenektomi kunne være nyttig. Alternativt kan man velge klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller ved mer avansert sykdom CHOP eller bendamustin i kombinasjon med rituximab.

#### Nodalt marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: Watch and wait. Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller C(H)OP-R eller Bendamustin-R.

<b>Virkningsmekanisme</b>	Kopanlisib er en PI3K-hemmer med hemmende aktivitet mot alle de fire isoformene inkludert PI3K-alfa- og PI3K-delta-isoformene uttrykt i ondartede B-celler (1). PI3K-enzymet regulerer vekst og overlevelse av celler. Det er vist at PI3K er overaktivt i marginalsonelymfomceller og ved å hemme enzymet vill man kunne muligens forsinke eller stoppe progresjonen av kreften (2).
<b>Tidligere godkjent indikasjon</b>	-
<b>Mulig indikasjon</b>	Kopanlisib til behandling av voksne pasienter med residivert marginalsonelymfom (8).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Det er på nåværende tidspunkt <b>uavklart</b> om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode  Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase III- og en fase II-studie. Legg merke til at marginalsonelymfom er en subgruppe i studiene.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med residivert/refraktær indolent eller aggressiv non-Hodgkins lymfom (n=227)	Kopanisib	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> Objektiv responsrate (ORR)  <u>Sekundære utfallsmål:</u> Varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), livskvalitet, ++	<a href="#">NCT01660451</a>  CHRONOS-1  Fase-II	Avsluttet. <a href="#">Resultater foreligger.</a>
Voksne pasienter (≥18 år) med residivert/refraktær indolent B-celle non-Hodgkins lymfom (n=458)	Kopanisib + rituximab	Placebo + rituximab	<u>Primært utfallsmål:</u> PFS  <u>Sekundære utfallsmål:</u> DOR, OS, sikkerhet, ++	<a href="#">NCT02367040</a>  CHRONOS-3  Fase-III	Avsluttet. <a href="#">Resultater foreligger.</a>

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (9).

## 4. Referanser

1. Bayer. Bayer submits regulatory applications for oncology treatment combination of kopanlisib and rituximab in the U.S. and EU [oppdatert 01.08.2021; lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/A0D8666BF569C0E8C12586FB00252BB4?open&ref=irrefndcd>
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Kopanlisib for the treatment of marginal zone lymphoma. 2018. EMA/533263/2018. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182064>
3. Lymfekreftforeningen. Marginalsone lymfom [lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/marginalsone-lymfom/>
4. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):295-305.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer, 26.5.2021[lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/behandling-ved-non-hodgkin-lymfom/b-celle-lymfom/moden-b-celle-neoplasier>
6. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, Nagler A, Ozcan M, Santoro A, et al. Efficacy and safety of kopanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Blood Adv 2021;5(3):823-8.
7. Lymphoma Research Foundation. Marginal Zone Lymphoma: Relapsed/Refractory[lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/mzl/relapsedmzl/>
8. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes for the meeting on 11-14 October 2021. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
9. Specialist Pharmacy Service. Copanlisib. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/copanlisib/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	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.