

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCLB), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden har MT i USA (2).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn:  
lisokabtagen maraleucel

Handelsnavn: Breyanzi

Legemiddelform:  
Infusjonsvæske, dispersjon  
(infusjon)

MT-søker/innehaver:  
Bristol Myers Squibb  
Pharma EEIG (1)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet

#### 1.4 Tag (merknad)

- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever tilhørende diagnostikk 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  
 Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

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 metodevarsler. Metodevarsler 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 metodevarsler 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

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35 % av NHL. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50–60 % av pasienter med DLBCL vil kunne kureres med kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på behandling eller få tilbakefall (RR-DLBCL). RR-DLBCL pasientene har svært dårlig prognose, med en median overlevelse på under 1 år. For RR-DLBCL pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) blitt sett på som den beste sjansen for kurasjon eller langsiktig palliasjon. Ca. halvparten av pasienter med RR-DLBCL er aktuelle for HMAS, men til tross for dette, vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år (3, 4).

Mediastinalt storcellet B-cellelymfom er en undergruppe av DLBCL som opptrer i mediastinum. Det kliniske bildet kan være aggressivt med tendens til vena cava superior syndrom og trombose av store vener i mediastinum, på hals og i overekstremiteter (3).

Storcellete lymfomer med MYC-aberrasjon og/eller samtidig BCL2- og/eller BCL6-aberrasjon klassifiseres i egen gruppe (høygradig B-cellelymfom) (3).

Follikulært lymfom grad 3B er en aggressiv undergruppe av follikulært lymfom som klinisk og prognostisk ligner mer på DLBCL (3).

Samlet ble det diagnostisert ca. 1000 nye tilfeller av NHL i Norge i 2021 (5). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021 (3). Standardbehandling for pasienter med DLBCL og follikulært lymfom grad 3B er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje, eventuelt etterfulgt av stråleterapi. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen at residiv/progresjon hos pasienter < 65–70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med HMAS for de som responderer. Behandling for mediastinalt storcellet B-cellelymfom er som DLBCL for øvrig (3). Høygradige B-cellelymfomer er spesielt aggressive og kan være aktuell for annen behandling enn standardbehandlingen for DLBCL (3).

### Virkningsmekanisme

Lisokabtagen maraleucel er en immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor som fører et gen inn i T-cellene slik at de kan feste seg til CD19-proteinet. Når T-cellene med de CD19-spesifikke reseptorene ekspanderes og deretter infuseres tilbake i pasienten vil T-cellene eliminere B-cellene som uttrykker CD19 (6).

### Tidligere godkjent indikasjon

Breyanzi er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) etter to eller flere systemiske behandlinger.

### Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (1, 7)

### 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 med DLBCL, HGBCL, PMBCL T-celle/histocyttrik storcellet B-lymfom, eller FL3B, | Lisokabtagen maraleucel, måldose 100 x 10 <sup>6</sup> CAR+ T-celler | Standardbehandling (SOC) bestående av kjemoterapi (R-DHAP, RICE eller R-GDP) før høydosebehandling | Hendelsesfri overlevelse (EFS): Tid fra randomisering til hendelsen som kommer først av: | <a href="#">NCT03575351</a><br>TRANSFORM<br>Fase III | Estimeres avsluttet desember 2023<br><br><a href="#">Resultater fra en interimanalyse</a> foreligger |

|   |  |                              |  |  |  |
|---|--|------------------------------|--|--|--|
| tilbakevendende eller refraktært innen 12 måneder etter rituksimab- og antrasyklinholdig førstelinjebehandling, og som er aktuelle for stamcellebehandling. |  | og stamcelle-transplantasjon | død, progresjon, ikke oppnådd komplett eller partiell respons, eller ny behandling på grunn av effektbekymring |  |  |
| n = 184   |  |                              |  |  |  |

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

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Metodevurdering</b> | - Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder <a href="#">ID2021_027</a> (Behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL)) og <a href="#">ID2021_050</a> (behandling av follikulært lymfom grad 3B (FL3B))<br>- Det er bestilt en metodevurdering for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL): se NyeMetoder <a href="#">ID2022_020</a> |
| <b>Metodevarsel</b>    | - Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (8).  |

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. 20 June 2022 EMA/CHMP/298604/2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf)
2. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) | FDA. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
4. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis and prognosis of follicular lymphoma. UpToDate. Lest 14 Jul 2022. Tilgjengelig fra: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
5. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
6. Breyanzi preparatomtale. Tilgjengelig fra: [Breyanzi, INN-lisocabtagene maraleucel \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi/breyanzi)
7. Specialist Pharmacy Service. [Lisocabtagene maraleucel](https://www.sps.nhs.uk/medicines/breyanzi). Lest 26.08.2022.
8. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) for transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas [ID3887]. Lest 14 Jul 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10778>

## 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](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.