

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektebar, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har fått MT i USA og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01ED01 Virkestoffnavn: Crizotinib Handelsnavn: Xalkori Legemiddelform: Harde kapsler MT-søker/innehaver: Pfizer Ltd (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> 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. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se 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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom (lymfekreft) er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Den deles inn i to hovedgrupper: Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL), som videre deles inn i mer enn 30 undergrupper med ulik behandling og prognose. Non-Hodgkin lymfom er systemisk og kan oppstå i kroppens lymfeceller overalt i kroppen. Anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) tilhører undergruppen av T-/NK-cellelymfomer (T-NHL) og er en rasktvoksende og aggressiv sykdom med hyppig forekomst av tilbakefall etter behandling. ALCL oppstår når T-celler (også kjent som T-lymfocytter) blir unormal. ALCL deles inn i undergruppene kutan og systemisk ALCL (sALCL), og kan videre skilles ut ifra om kreftcellene har ALK-protein på celleoverflaten (ALK+) eller ikke. Symptomer ved ALK+ALCL inkluderer B-symptomer (nattesvette, feber og vekttap) og kan videre variere avhengig av utbredelsen av metastaser (1,4). I 2019 var det 28 barn og unge (0–17 år) som fikk diagnosen lymfom i Norge, hvorav 10 ble diagnostisert med NHL. Ca. 15% av alle NHL hos barn er perifere T-celle NHL inkludert ALCL (> 90 % av T-NHL) (4,5). I Norge er det antagelig ca. 2 barn og unge rammet av sykdommen årlig.

Bløtvevssvulster er svulster, både benigne og maligne, som vokser ut fra forskjellige typer binde- og støttevev. De maligne bløtvevssvulstene kalles sarkomer. Inflammatorisk myofibroblastisk svulst (IMT) er en sjelden og som oftest godartet type bløtvevssvulst. Imidlertid kan IMT invadere nærliggende vev og kan til slutt vokse i veien for viktige organer som lunger eller i svært sjeldne tilfeller spre seg til fjerne organer. Selv om sarkom opptrer sjeldnere hos barn enn hos voksne, er de likevel den mest vanligste formen for solid, malign svulst utenfor sentralnervesystemet i barnealder (1,7). Bløtvevsarkom kan gi smerter hvis andre strukturer presses på grunnet tumors lokalisasjon. Vanligvis gir den sjelden uttalte symptomer og oppdages ofte tilfeldig grunnet tumors størrelse. Allmenn sykdomsfølelse og vekttap forekommer hyppigere ved avansert sykdom. I Norge er ca. 140 barn som får diagnosen kreft hvert år, og 9,5 % av barna som får en kreftdiagnose har sarkom. Bløtvevsarkom er hyppigst og forekommer hos 6 % av de kreftsyke barna (7,8). Det er uklart hvor mange av disse som er aktuelle for metoden.

Dagens behandling

I Norge behandles ALCL hos barn etter den internasjonale protokollen ALCL99. Standardarmen i protokollen (ingen randomisering) brukes nå som «best available treatment». Kombinert intratekal og systemisk cytostatikabehandling som inkluderer deksametason, cyklofosamid, cytarabin, ifosfamid, methotrexat, etoposide og doksorubicin, ingen randomisering. Behandlingsintensiteten tilpasses sykdomsutbredelsen (stadium). Stråling inngår ikke. En ny europeisk behandlingsprotokoll for ALCL er i avsluttende planleggingsfase, men det er usikkert om Norge vil kunne delta aktivt i denne. Ved tilbakefall av ALCL må behandlingen individualiseres, etter nasjonal og eventuelt internasjonal diskusjon (5).

Sarkom i barnealder utredes og behandles i henhold til internasjonale protokoller som krever samtykke fra foreldrene (5). De mest vanlige behandlingsmetodene ved bløtvevsarkom er operasjon, strålebehandling og kjemoterapi. Valg av behandling er avhengig av pasientens almenntilstand, alder, histologisk undergruppe, tidligere organotoksisitet og utbredelsen av metastaser (8).

Virkningsmekanisme

Crizotinib er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter (dvs. ALK-fusjoner og utvalgte ALK-mutasjoner). Den virker selektivt veksthemmende og induserer kontrollert celledød i tumorceller med ALK-fusjoner eller økt ALK-uttrykk. Crizotinib er i tillegg en hemmer av hepatocytvekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfokinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
Monoterapi til behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfokinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
Monoterapi til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Mulig indikasjon

Treatment of paediatric patients (age ≥ 6 years-old <18 years-old) with relapsed or refractory systemic ALK-positive ALCL and with unresectable, recurrent, or refractory ALK-positive IMT (2).

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [åpent, uten kontrollgruppe]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (<18 år) med ikke-resektabel, residivert eller refraktær IMT (Estimert N= 25)	Crizotinib	Ingen	Total responsrate	NCT03874273 Fase 2 & 3	Estimert avsluttet mars 2021
Pasienter (1-21 år) med residiverte eller refraktære solide svulster eller ALCL (N= 122)	Crizotinib	Ingen	Maksimal tolerert dose Farmakokinetikk	NCT00939770 Fase 1 & 2	Avsluttet. Publikasjon foreligger (9,10)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Crizotinib, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2017_041 , ID2017_90 og ID2017_091). - Andre behandlingsmetoder som omfatter indikasjonen anaplastisk storcellet lymfom er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_002 og ID2019_114)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,3).

4. Referanser

1. Crizotinib: Xalkori · ALK-positive anaplastic large cell lymphoma - second line or greater [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2021; lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/crizotinib/>
2. Minutes of the CHMP meeting 21-24 June 2021, EMA/CHMP/442451/2021 [Publisert 09. August 2021; lest 03. September 2021]. Tilgjengelig fra: [Committee for medicinal products for human use \(CHMP\) minutes for the meeting 21-24 June 2021 \(europa.eu\)](#)
3. [Crizotinib for paediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma or inflammatory myofibroblastic tumour](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 30531.
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn \(helsedirektoratet.no\)](#) Oslo: Helsedirektoratet, 2021. IS-2999.
5. [arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-barnekreft.pdf \(kreftregisteret.no\)](#). Oslo: Kreftregisteret, 2020. ISBN 978-82-473-0081-7. [lest 03. september 2021].
6. Preparatomtale Xalkori, EMA. [oppdatert 21.07.2021; lest 06. september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_no.pdf
7. [Årsrapport 2019 Resultater og forbedringstiltak fra Kvalitetsregister for sarkom](#) Oslo: Kreftregisteret, 2020. ISBN 978-82-473-0089-3. [lest 03. september 2021].
8. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom \(helsedirektoratet.no\)](#) Oslo: Helsedirektoratet, 2018. IS-2697.
9. Balis, Frank M., et al. "First-dose and steady-state pharmacokinetics of orally administered crizotinib in children with solid tumors: a report on ADVL0912 from the Children's Oncology Group Phase 1/Pilot Consortium." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 79.1 (2017): 181-187.
10. Mossé, Yael P., et al. "Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study." *The lancet oncology* 14.6 (2013): 472-480.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	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.