

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM)

##### 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) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent Zanubrutinib for behandling av mantelcellelymfom (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation i EU (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01EL03  
(implementeres 2021)  
Virkestoffnavn:  
Zanubrutinib  
Handelsnavn:  
NA  
Legemiddelform:  
Kapsler  
MT-søker/innehaver:  
BeiGene Irland Limited (1)

##### 1.3 Metodetype

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

##### 1.4 Tag (merkna)

- 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

###### Metodevurderinger

- 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  
 Ethiske 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 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://OmMedNytt).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Waldenströms makroglobulinemi er en sjelden, kronisk lymfoproliferativ sykdom der B-lymfocytene produserer store mengder protein i form av immunglobulin M (IgM). Sykdommen utvikler seg langsomt og mange pasienter er symptomfrie og trenger ikke behandling initielt. Indikasjon for behandling vil være klinisk anemi eller annen benmargsvikt, hyperviskositet (eventuelt med retinopati) eller klinisk blødningstendens (4). Median alder ved sykdomsdebut er 71 år. Medianoverlevelse er 10 år. Blant de som ikke responderer på behandling er median overlevelse 2 år. Sykdommen er sjelden, med færre enn ett nytt tilfelle per 100 000 per år, med vel dobbelt så mange tilfeller hos menn som hos kvinner. 90-95% av pasientene har mutasjon i MYD88 (5). Den kliniske studien tar sikte på å fastslå om behandlingsrespons er knyttet til mutasjon (7).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (4):

1.linje: R-Benda (Rituximab+bendamustin) eller BDR (Bortezomib+deksametason+rituximab)

2.linje: Det førstelinjeregimet pasienten ikke har fått tidligere eller

FC (Fludarabin+cyklofosamid) eller FCR (FC+rituximab) eller RCD (Rituximab+cyklofosamid+deksametason) eller Ibrutinib

Residivbehandling:

Alternativ 1: Ved god respons på førstelinjebehandlingen gjentas denne

Alternativ 2: 2.linje kjemoimmunoterapi

Alternativ 3: Ibrutinib

Ibrutinib er en Brutons tyrosin kinasehemmer og er komparator i den identifiserte fase 3 studien med zanubrutinib.

### Virkningsmekanisme

Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon (6).

### Tidligere godkjent indikasjon

NA

### Mulig indikasjon

Behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM) (1).

### 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)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, aktivt kontrollert, åpen fase III klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med bekreftet WM Kohort 1: med MYD88-mutasjon (n=199) Kohort 2: pasienter med MYD88-wild type (n=22)	Zanubrutinib 160mg to ganger daglig peroralt.	Ibrutinib 420mg daglig peroralt.	Andel pasienter med fullstendig respons (CR) Andel pasienter med Very good partial response (VGPR)	<a href="#">NCT03053440</a> ASPEN-studien (Fase III)	Studien fullføres juni 21 ( <a href="#">7</a> ).

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	Ingen relevante identifisert for zanubrutinib.  En metodevurdering om indikasjon, men med annet virkestoff, Ibrutinib (komparator) ved Waldenströms makroglobulinemi pågår, (for status se Nye metoder <a href="#">ID 2019_016</a> )
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - <i>internasjonalt</i> -	Metoden er under vurdering av NICE: Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia (ID1427) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10705). [oppdatert 27. oktober 2020; lest 03.11.20]. Tilgjengelig fra: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705/documents</a> (8)
<b>Metodevarsel</b>	To relevante internasjonale metodevarsel er identifisert: Zanubrutinib [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29.07.20; lest 04.11.20]. Tilgjengelig fra <a href="https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/">https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/</a> (1) <a href="#">Zanubrutinib for Waldenström's Macroglobulinemia</a> . Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13636. (10)

## 4. Referanser

1. Zanubrutinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 03.11.2020 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/>
2. Brukina. U.S. Food and Drug administration, approved drugs. Hentet 03.11.2020 fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=213217>
3. Public summary of opinion on orphan drug status. EMA. Hentet 03.11.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/19/2167-public-summary-opinion-orphan-designation-zanubrutinib-treatment-lymphoplasmatic-lymphoma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/19/2167-public-summary-opinion-orphan-designation-zanubrutinib-treatment-lymphoplasmatic-lymphoma_en.pdf)
4. Waldenströms makroglobulinemi. I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet 2020. Hentet 03.11.20 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/lymfoproliferative-sykdommer/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi>
5. Waldenströms makroglobulinemi. Norsk Helseinformatikk. Hentet 04.11.2020 fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/lymfekreft/waldenstroms-makroglobulinemi/?hp=true>
6. Tam CS et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019; 134(11): 851-859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742923/>
7. Tam CS et al. A randomized phase # trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136(28): 2038-2050. <https://ashpublications.org/blood/article/136/18/2038/461625/A-randomized-phase-3-trial-of-zanubrutinib-vs>
8. Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia (ID1427) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10705). [oppdatert 27. oktober 2020; lest 28. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705/documents>
9. [Zanubrutinib for Waldenstrom's Macroglobulinemia](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13636. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/13636-Zanubrutinib-for-Waldenstroms-macroglobulinaemia-V1.0-NONCONF.pdf>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden