

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig kun MT i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EL03

Virkestoffnavn: zanubrutinib

Handelsnavn: brukinsa (1)

Legemiddelform: Kapsel, hard

MT-søker/innehaver: BeiGene Ireland Ltd (1)

1.3 Metodetype

Legemiddel

Annet:

1.4 Tag (merknad)

Vaksine

Avansert terapi (gen-/celleterapi)

Medisinsk stråling

Krever diagnostisk metode 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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator

Sikkerhet relativ til komparator

Kostnader / Ressursbruk

Kostnadseffektivitet

Kommentar:

Juridiske konsekvenser

Etske 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. 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

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 (2).

Prognosen for pasienter med marginalsone lymfom (MZL) varierer med alder og sykdomshistorien til den enkelte. Ifølge lymfekreftforeningen er den gjennomsnittlige overlevelsen for lymfomer i denne gruppen ca. 9 år (2). Tilbakefall er veldig vanlig selv etter vellykket behandling (3).

Det finnes tre typer av marginalsone lymfomer; ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT), splenisk marginalsone B-celle lymfom og nodalt marginalsone B-celle lymfom (4).

- 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 lymfeknuter. Sykdommen kan være dominert av anemi forårsaket av autoimmunitet, splenomegali og/eller margfortrengning.
- Nodalt marginalsone B-celle lymfom affiserer lymfeknuter 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 (2).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2021 (3). Behandling for MZL hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig respons på tidligere behandling er basert på pasientens alder, generelle helse, symptomer og varigheten av remisjon fra siste behandling (5). Anbefalt behandling varierer også avhengig av hvilken type MZL pasienten har. Behandling av MZL 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 (3):

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.

Virkningsmekanisme	Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon (7).
Tidligere godkjent indikasjon	BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi.
Mulig indikasjon	<i>Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling (8).</i>
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> 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 tre kliniske studier.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥18 år) med MZL som tidligere har mottatt systemisk behandling uten tilstrekkelig respons (N=68)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt	N/A	<u>Primærendepunkt:</u> overall response rate (ORR) <u>Sekundærendepunkt:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03846427 , Fase II, MAGNOLIA-studien	Fullført. Resultater foreligger.
Voksne (≥18 år) med MZL som har deltatt i fase II-studie og zanubrutinib-naive pasienter som oppfyller definerte kriterier for inklusjon (estimert n=500)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt (pasienter i Australia får zanubrutinib i kombinasjon med tislelizumab)	N/A	<u>Primærendepunkt:</u> Forekomst av bivirkninger <u>Sekundærendepunkt:</u> PFS, duration of response (DOR), OS, ++	NCT04170283 , Fase III	Pågående rekruttering. Estimert fullført i desember 2024.
Voksne (≥18 år) med MZL som tidligere har mottatt systemisk behandling uten tilstrekkelig respons (estimert n=372)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt + intravenøs rituximab 375 mg/m ² på dag 1, 8, 15 og 22, og dag 1 ved 2. – 5. syklus (1 syklus tilsvarer 28 dager)	Intravenøs rituximab 375 mg/m ² på dag 1, 8, 15 og 22, og dag 1 ved 2. – 5. syklus (1 syklus tilsvarer 28 dager) + lenadilomide 20 mg daglig peroralt	<u>Primærendepunkt:</u> PFS (uavhengig vurderingskomité) <u>Sekundærendepunkt:</u> PFS (utprøvervurdert), OS, DOR, helserelatert livskvalitet (HRQoL), ++	NCT05100862 , Fase III	Ikke påbegynt. Estimert fullført i mai 2028.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for en annen indikasjon: se NyeMetoder ID2021_010 . - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_054 og ID2022_019 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Rundskriv R-109/14. https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf
2. Lymfekreftforeningen. Marginalsone lymfom [lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/marginalsone-lymfom/>.
3. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):295-305. .
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747). Oslo: Helsedirektoratet. [Oppdatert 2021] Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
5. Lymphoma Research Foundation. Marginal Zone Lymphoma: Relapsed/Refractory[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/mzl/relapsedmzl/>
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. 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/>.
8. Zanubrutinib: Brukina · Relapsed or refractory marginal zone B-cell lymphoma [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert desember 2021; lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	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.