

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B)

#### 1.1 Oppsummering

Metoden er tilkjent orphan drug designation. Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [1, 2][6].

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01  
Virkestoffnavn:  
lisocabtagene maraleucel  
Handelsnavn: NA  
Legemiddelform: Intravenøs infusjon  
MT-søker/innehaver:  
Celgene Europe [1, 6].

#### 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

##### 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](#).

## 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 kombinasjons-kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på førstelinjebehandlingen eller får tilbakefall (RR-DLBCL) [2, 3].

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 den beste sjansen for kurasjon. Til tross for behandling med stamcelletransplantasjon vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år.[4] Halvparten av RR-DLBCL pasientene vil heller ikke være kandidater for stamcelle-transplantasjon som følge av f. eks høy alder og/eller komorbiditeter [5].

Mediastinalt storcellet B-cellelymfom er en undergruppe av DLBCL som opptrer i mediastinum, og kan gi vena cava superior-syndrom og blodproppdannelse i store blodårer i mediastinum [3].

En annen vanlig undergruppe av NHL er follikulært lymfom. Det tar ofte tid før symptomene debuterer. Risiko øker med økende alder, og flere kvinner enn menn rammes. I overkant av 200 får diagnosen årlig i Norge, men det er usikkert hvor mange pasienter som vil være i undergruppen 3b [7].

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2019. For pasienter med DLBCL er standardbehandling rituximab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje. 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 rituximab. Konsolidering med HMAS for de som responderer. Det er også forventet at behandling med genterapi (CAR-Ts) kan komme inn som et alternativ for disse pasientene [3]. Behandling for mediastinalt storcellet B-cellelymfom er som DLBCL for øvrig [3]. Follikulært lymfom behandles ofte med en kombinasjon av cellegift og immunterapi. Stamcelletransplantasjon kan være aktuelt for noen pasienter [7].

### Virkningsmekanisme

Lisocabtagene 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 [2].

### Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

### Mulig indikasjon

Behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) [6].

### 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:

Legemidlet er et CAR (chimeric antigen receptor) T-celle-legemiddel til behandling av lymfom. Behandlingsprinsippet går ut på at en spesifikk reseptor tilføres pasientens egne T celler slik at disse skal kunne angripe via spesifikt protein (reseptorligand) på kreftcellene. FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, men antar likevel at det vil være behov å teste for tilstedeværelse av gitt protein (reseptorligand) i kreftform, og anser derfor denne potensielle testen som «uavklart».

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Subjects who have relapsed from, or are refractory to, two lines of immunochemotherapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the outpatient setting (N=80)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Proportion of subjects experiencing cytokine release syndrome, neurotoxicity, prolonged cytopenias, infections AE of Grade 3 or higher	Phase 2 <a href="#">NCT03744676</a>	Active: Recruiting  Estimated Study Completion Date: October 30, 2023
Adult subjects who have relapsed from, or are refractory to, a single line of immunochemotherapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) and are ineligible for hematopoietic stem cell transplant (based on age, performance status, and/or comorbidities) (N=56)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Antitumor activity [ Time Frame: Through Month 24 ] Overall response rate (complete response + partial response) based on "Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification"	Phase 2 <a href="#">NCT03483103</a>	Active: Recruiting  Estimated Study Completion Date: April 30, 2021
Adult patients with relapsed or refractory B-cell NHL (N=314)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Treatment-related adverse events (AEs) as assessed by CTCAE v4.03	Phase 1 <a href="#">NCT02631044</a>	Active: Recruiting  Estimated Study Completion Date: December 2022
Pediatric subjects aged ≤ 25 years with CD19+ r/r B-ALL and B-NHL (N=121)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Recommended Phase 2 Dose of JCAR017  Overall response rate	Phase 1/2 <a href="#">NCT03743246</a>	Active: Recruiting  Estimated Study Completion Date: October 27, 2022
Adult subjects with Relapsed or refractory (R/R) aggressive Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	Standard of care (SoC)	Event-free survival (EFS)	Phase 3 <a href="#">NCT03575351</a>	Active: Recruiting  Estimated Study Completion Date: January 31, 2024

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal metodevurdering: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <a href="#">ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)</a></li> <li>- <a href="#">ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - Revurdering</a></li> <li>- <a href="#">ID2019_035 Polatuzumab vedotin, bendamustin og rituksimab</a></li> <li>- <a href="#">ID2020_111 Tafasitamab</a></li> <li>- <a href="#">ID2020_060 Duvelisib</a></li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lisocabtagene maraleucel for treating relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (ID1444) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10477). [oppdatert 31. juli 2020; lest 27. november 2020]. Tilgjengelig fra: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477</a></li> </ul>

<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger flere relevante metodevarsler: <ul style="list-style-type: none"><li>- Lisocabtagene maraleucel [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 18. november 2020; lest 27. november 2020]. Tilgjengelig fra: <a href="https://www.sps.nhs.uk/medicines/lisocabtagene-maraleucel/">https://www.sps.nhs.uk/medicines/lisocabtagene-maraleucel/</a></li><li>- <a href="#">Lisocabtagene maraleucel for transplant-eligible and ineligible, relapsed or refractory, aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma – second-line</a>. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24260.</li><li>- <a href="#">Lisocabtagene maraleucel for relapsed or refractory, aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma – second line</a>. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 25477.</li><li>- <a href="#">Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma</a>Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID: 13585.</li></ul>
---------------------	--

## 4. Referanser

1. *Relapsed or refractory large B cell lymphoma - third-line plus including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), and follicular lymphoma grade 3B (FL3B)*. 2019 2nd December 2020; Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lisocabtagene-maraleucel/>.
2. *Public summary of opinion on orphan designation - Lisocabtagene maraleucel for the treatment of primary mediastinal large Bcell lymphoma*. 2019; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2099-public-summary-opinion-orphan-designation-lisocabtagene-maraleucel-treatment-primary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2099-public-summary-opinion-orphan-designation-lisocabtagene-maraleucel-treatment-primary_en.pdf).
3. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer*. 2019; Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/\\_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handling%20program%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handling%20program%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf).
4. McMillan, A., et al., *Post Relapse Survival Rates in Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Blood, 2016. 128(22): p. 4204-4204.
5. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*. Blood, 2015. 125(1): p. 22-32.
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 09-12 November 2020. [Publisert 09.11.2020]. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf)
7. Follikulært lymfom, Lymfekreftforeningen [Hentet 16.12.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/follikulaert/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden