

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Bruk av belatacept (Nulojix) i konvertering fra et kalsinevrinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (7)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA28
Virkestoffnavn: Belatacept
Handelsnavn: Nulojix
Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske
MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (5)

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

Immunologi

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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pasienter som blir henvist til nyretransplantasjon lider av nyresvikt i ulik grad. Noen har startet i dialyse, blod- eller posedialyse (PD), mens andre blir transplantert før oppstart av dialyse. Nyre kan transplanteres fra både levende donor - som oftest en person i nær familie med pasienten - eller fra avdød anonym donor (1). Det utføres nå årlig 250-300 nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet, og overlevelsen blir stadig bedre (3).

Dagens behandling

Ved transplantasjon av et organ er det nødvendig med livslang immundempende behandling. Hvis dette ikke gjøres kan immunforsvaret avvise det transplanterte organet. Standardbehandling på transplantasjons-tidspunktet er i dag en kombinasjon av prednisolon, takrolimus og mykofenolat. Denne behandlingen velges uavhengig av immunologisk risikoprofil, men «terapeutisk vindu» justeres opp ved økt risiko. Takrolimus er en type kalsinevrinhemmer (CNI), og disse betraktes som de viktigste immundempende legemidlene. Dette er T-celle-spesifikke medikamenter som hindrer celleaktivering. CNI undertrykker ikke hematopoiesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon (3, 4). Nulojix er allerede godkjent til bruk som et immundempende legemiddel for nyretransplantasjon. Det administreres intravenøst over en 30 minutters periode i en dose på 5–10 mg/kg (5). Dosering og doseringsintervall bestemmes av spesialister med erfaring i transplantasjonsmedisin.

Virkningsmekanisme

Aktiverte T-celler er de dominerende mediatorene av immunologisk respons på den transplanterte nyren. Belatacept hindrer T-celle immunaktivering og fører til et nivå av immundemping som er nødvendig for å hindre at kroppen avstøter nyren (5).

Tidligere godkjent indikasjon

NULOJIX er, i kombinasjon med kortikosteroider og en mykofenolsyre (MPA), indisert ved profylakse mot organreksjon hos voksne nyretransplanterte (se pkt. 5.1 i produktinformasjonen for data om nyrefunksjon). Innledningsvis er det anbefalt å bruke en interleukin (IL)-2-reseptorantagonist i kombinasjon med det belatacept-baserte regimet (5).

Mulig indikasjon

Utvidelse av indikasjonen til å omfatte bruk av belatacept i konvertering fra et kalsineurinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon (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)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fem randomiserte, åpne kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studie-nummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 18 og 75 år som har mottatt nyretransplantat i tiden mellom 6-60 måneder før studiestart (N = 449)	Belatacept 5 mg/kg intravenøst, 30 minutters infusjon på dag 1, 15, 29, 43, 57 deretter hver 28. dag i 24 måneder	Takrolimus 4-11 ng / mL tablett oralt i henhold til pakningsvedlegget i 24 måneder Ciklosporin 50-250 ng / ml tablett oralt i henhold til pakningsvedlegget i 24 måneder	Andel deltakere som overlever med et fungerende transplantat 24 måneder etter randomisering	NCT01820572 , Fase III	Fullført Oktober 2019
Pasienter over 18 år som gjennomgår sin første nyretransplantasjon (N = 595)	Belatacept mindre intensivt regime: 10 mg / kg intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 8 og 12, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 84 måneder Belatacept mer intensivt regime: løsning, IV, 10 mg / kg: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 6, 8, 10,12, 16, 20 og 24, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 84 måneder	Ciklosporin A tablett, oral, 1.månedsmål: 150-300 ng / ml, etter 1.månedsmål: 100-250 ng / ml, daglig i 36 måneder, 100-250 ng / ml, daglig, 84 måneder	Andel deltakere som overlevde med et transplantat 12 måneder etter transplantasjon	NCT00114777 , Fase III	Fullført September 2014
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon (N = 48)	Belatacept 250 mg intravenøst, pulver til oppløsning Fase 1 (fra 3 til 12 måneder etter transplantasjon): konvertering til belatacept (IV, 5 mg / kg dag 1, 15 og 30 deretter hver måned) og CNI-seponering. Fase 2 (fra 12 til 18 måneder etter transplantasjon): stans av belatacept og CNI-gjenopptakelse (takrolimus-mål 6 ng / ml)	N/A	Mulighet for forbigående erstatning av CNI med belatacept hos nyretransplanterte pasienter med tidlig graftdysfunksjon. Kreatininclearance reduserte ikke med mer enn 25% fra opphør av belatacept 6 måneder etter gjeninnføring av CNI.	NCT04013620 , Fase III	Skal rekruttere, estimert fullført Juli 2022
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon (N = 738)	Belatacept mindre intensivt regime: 10 mg / kg intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 8 og 12, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 24 måneder Belatacept mer intensivt regime: 10 mg / kg	Ciklosporin (CsA) tablett, oral, 1. måneds mål: 150-300 ng / ml, etter 1. måneds mål: 100-250 ng / ml, daglig, 36 måneder (ST), 100-250 ng / ml, daglig, 24 måneder (LT)	Prosent av deltakerne som overlever med et transplantat etter 12 måneder	NCT00256750 , Fase III	Fullført April 2015

	intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 6, 8, 10,12, 16, 20 og 24, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 24 måneder				
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon som viser tegn til å ha nedsatt nyretransplantatfunksjon (N = 13)	Belatacept (Nulojix) intravenøst 10mg/kg på dag 0, ved 2 uker, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder; påfølgende doser 5 mg / kg månedlig gjennom studietiden eller til ny transplantasjon, avhengig av hva som er først. Kombinert med mycophenolate mofetil og prednisone.	Kalsineurinhemmerbasert behandling (ciklosporin eller takrolimus): Ved studiestart, avvennes pasienten kalsineurinhemmer (CNI). Ved oppstart av hemodialyse, avbrytes CNI-behandlingen i løpet av 5 dager. Kombinert med mycophenolate mofetil og prednisone.	Sammenligning av utvikling av donorspesifikt antistoff mellom gruppene	NCT01921218 , Fase III	Fullført Desember 2019

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i>	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Det er identifisert minst én relevant internasjonal systematisk oversikt/metodevurdering (6)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

- (1) Seksjon for transplantasjonskirurgi – Nyretransplantasjon. Oslo Universitetssykehus. Hentet 15. oktober 2020 fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/nyretransplantasjon>
- (2) Vartdal, Frode: nyretransplantasjon i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 12. oktober 2020 fra <https://sml.snl.no/nyretransplantasjon>
- (3) Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon. Indremedisineren. Publisert 16. oktober 2019. Hentet 15.oktober 2019 fra <https://indremedisineren.no/2019/10/dagens-og-fremtidens-immunsuppresjon-etter-nyretransplantasjon/>
- (4) Protokoll for Nyre-, pancreas- og øycelle-transplantasjon. Oslo Universitetssykehus. Hentet 15. oktober 2020 fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Protokoll%20for%20nyre%20pancreas%20og%20C3%B8ye%20transplant%202015.pdf>
- (5) Preparatomtale – Nulojix. Europeisk Legemiddelverk. Hentet 15. Oktober 2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information_no.pdf
- (6) Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, Mujica-Mota R, Peters J, Varley-Campbell J, Huxley N, Moore J, Allwood M, Lowe J, Hyde C, Hoyle M, Bond M, Anderson R. [Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model](#). Health technology assessment (Winchester, England). 2016;20(62):1-594.
- (7) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda of CHMP written procedure 17-20 August 2020, European Medicines Agency [oppdatert 25.08.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-august-2020-written-procedure_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden