

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kimærisk antigenreseptor T-celleterapi (CAR-T) (Tecartus) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,14).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X

Virkestoffnavn: Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured (brexucabtagene autoleucel, KTE-X19)

Handelsnavn: Tecartus

Legemiddelform:
Infusjonsvæske, dispersjon

MT-søker/innehaver: Kite Pharma EU B.V (1,2)

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
 Etske 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. 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

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Leukemi deles både inn i akutte og kroniske former og etter hvilken celletype som er utgangspunktet for kreftcellene. Ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) oppstår det en hurtig, ukontrollert vekst av umodne, hvite blodceller, kalt lymfoblaster. Disse lymfoblastene ville vanligvis utviklet seg til modne NK-celler, T-celler eller B-celler, men på grunn av den ukontrollerte veksten modnes ikke disse cellene slik som de skal. Dette fører til at kroppens immunforsvar får en redusert motstandskraft mot infeksjoner. Ved akutte leukemier kan sykdomsforløpet være stormende. Uten behandling kan sykdommen være dødelig innen uker til noen få måneder (3,4).

ALL er den vanligste leukemiformen blant barn, men forekommer også hos voksne. Voksne med ALL har mindre muligheter til å bli kurert og sannsynligheten for å bli frisk synker jo eldre man er (4). Hos voksne utvikles 75 % av ALL fra forstadier til B-celler (5). Estimert forekomst av ALL i Europa er 1,28 per 100 000, hvor det er betydelige aldersrelaterte forskjeller (6). ALL utgjør om lag 10 prosent av akutte leukemier hos voksne (7). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som inkluderer retningslinjer for behandling av ALL. Ved mistanke om ALL skal universitetssykehus kontaktet umiddelbart med tanke på overføring til øyeblikkelig-hjelp utredning og behandlingsstart (8).

Behandlingen er inndelt i flere behandlingsfaser, og består av flere ulike cellegifter i induksjonsfasen (intensiv kombinert cytostatikabehandling). Konsolideringsfase og vedlikeholdsbehandling inkluderer også bruk av ulike cellegifter. I dag anbefales bruk av den enhver tid gjeldende behandlingsprotokollen NOPHO, som er utarbeidet for barn, men som har vist seg å ha bedre effekt også hos voksne opp til ca. 45 år. For pasienter mellom 46-65 år anbefales en doseredusert NOPHO protokoll. Eldre pasienter over 65 år vil også ha nytte av cellegiftbehandling, men individualisering med dosereduksjoner etter behov og klinisk skjønn er viktig (8,9).

Ved residiverende sykdom må ny remisjon induseres, og allogen stamcelletransplantasjon er nødvendig for kurasjon. For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon blir behandlingen palliativ (8).

Virkningsmekanisme

Produktet er en kimærisk antigenreseptor T-celleterapi (CAR-T) som benytter pasientens egne T-celler. T-celler isoleres og genmodifiseres til å uttrykke reseptorer mot antigener på kreftceller. Cellene får satt inn, ved hjelp av et såkalt vektorvirus, et gen som koder for en kimærisk antigenreseptor (CAR) som er laget for å gjenkjenne CD19 på B-celler og forstadier til B-celler (10).

Tecartus er en CD19-innrettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler som bindes til kreftceller som uttrykker CD19 og normale B-celler. Etter at anti-CD19 CAR T-celler er bundet til målceller som uttrykker CD19, aktiveres nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til drap av målceller som uttrykker CD19 (2).

Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Tecartus er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosin kinase-hemmer (BTK) (2).

Mulig indikasjon

Tecartus til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær akutt lymfatisk B-celleleukemi (B-ALL) (1,14).

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, åpen klinisk studie uten kontrollgruppe.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med residivert eller refraktær B-ALL (n=125)	KTE-X19, syklofosamid, fludarabin	Ingen	Overall komplett responsrate opp til 24 måneder Andelen pasienter som opplevde dosebegrensende toksisitet	Fase I/II NCT02614066 ZUMA-3	Resultater foreligger (11)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2020_063). - Andre behandlingsmetoder med delvis overlappende indikasjon er tidligere metodevurdert (for status se Nye metoder ID2017_093).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (12).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (13).

4. Referanser

- 1) Autologous anti CD19 transduced CD3+ cells (Tecartus). Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert august 2021]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/autologous-anti-cd19-transduced-cd3-cells/>
- 2) Preparatomtale Tecartus. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_no.pdf
- 3) Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Norsk Helseinformatikk [oppdatert 14.07.2021]. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/kreftsykdommer/akutt-lymfoblastisk-leukemi/?page=1>
- 4) Leukemi. Store medisinske leksikon [oppdatert 25.10.2020]. Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/leukemi>
- 5) Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30. doi:10.1038/bcj.2017.53
- 6) D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J.M. Ribera, C. Buske, Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, Annals of Oncology, Volume 27, Supplement 5, 2016, Pages v69-v82, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
- 7) Akutt lymfatisk leukemi (ALL). Blodkreftforeningen. Tilgjengelig fra <https://www.blodkreftforeningen.no/akutt-lymfoblastisk-leukemi-all/>
- 8) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 27.05.2020. Helseidirektoratet. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>
- 9) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, 26.05.2020. Helseidirektoratet. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/leukemier>
- 10) Aagard I. Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser. Bioingenøren (2019) 9:20-23. Tilgjengelig fra <https://www.bioingenioren.no/contentassets/99b8cde3dfe84db182c303b25cf83ca3/immunterapi---behandlingsformer-bivirkninger-og-konsekvenser.pdf>
- 11) Shah, Bijal D et al. "KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study." Lancet (London, England) vol. 398,10299 (2021): 491-502. doi:10.1016/S0140-6736(21)01222-8
- 12) KTE-X19 for previously treated B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ID1494) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10424). [oppdatert 08. april 2021; lest 04. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10424/documents>
- 13) KTE-C19 for relapsed/refractory B-precursor acute lymphocytic leukaemia in adults. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 12802. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/14979-Axicabtagene-ciloeucel-for-ALL-V1.0-MAY-2018-NON-CONF.pdf>
- 14) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes for the meeting 21-24 June 2021. European Medicines Agency. [hentet 31 august 2021]. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-june-2021_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	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](http://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.