



## Donor T-celler som tilleggsbehandling ved hematopoetisk stamcelletransplantasjon for maligne blodsykdommer

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft; Blod

Generisk navn:

Handelsnavn:

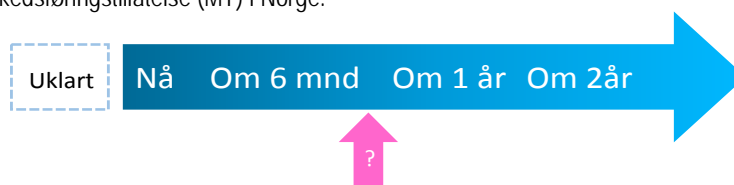
MT søker/innehaver: Kiadis Pharma Netherlands B.V. (1)

Synonymer virkestoff: NO: Donor T-lymfocytter rensset for alloreaktive T-celler ved hjelp av fotodynamisk terapi; donor T-celler rensset for reaktivitet mot mottakers celler (alloreaktivitet); donor T lymfocytter der alloreaktive T-celler blir fjernet *ex vivo* ved hjelp av fotodynamisk behandling. ENG: Donor T-cells *ex vivo* depleted of alloreactive T-cells; add-back of donor T-cells to accelerate immune reconstitution (ATIR).

Synonymer indikasjon:

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blå resept	<input type="checkbox"/>	
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>	
Usikkert	<input type="checkbox"/>	

### Beskrivelse av den nye metoden

Metoden, referert til som ATIR (fra engelsk: add-back of donor T-cells to accelerate immune reconstitution) er levende T-celler fra allogene stamcelledonor der T-celler reaktive mot pasientens celler er fjernet *ex vivo* ved bruk av fotodynamisk terapi. Ved allogene stamcelletransplantasjon overføres stamceller fra en frisk giver til en pasient med malign sykdom i blod eller beinmarg. I de tilfeller der giver bare er delvis vevsforlikelig med mottaker (kalt haploidentisk stamcelletransplantasjon) er det høy risiko for at det oppstår en transplantat-mot-vert reaksjon, det vil si at mottakerens immunsystem støter fra seg de transplanterte stamcellene. I ATIR er de T-cellene som vil angripe pasientens egne celler (kalt alloreaktive T-celler) fjernet med fototerapi før de gis til pasienten. T-cellene i ATIR kan dermed bedre den transplanterte pasientens immunfunksjon i påvente av at de transplanterte stamcellene gjenoppretter et velfungerende immunsystem uten å forårsake transplantat-mot-vert sykdom. ATIR produseres til hver enkelt pasient med celler fra den samme giveren som donerte de hematopoetiske stamcellene og antas gitt til pasienten en måneds tid (28-42 dager i kliniske studier) etter stamcelletransplantasjonen (1, 3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Allogene stamcelletransplantasjon er et potensielt kurativt behandlingstilbud til pasienter med maligne blodsykdommer der det er små eller ingen utsikter til kurasjon ved konvensjonell behandling. Pasienten behandles med høydosert kjemoterapi og bestråling før transplantasjon med blodstamceller (hematopoetiske stamceller) fra en giver. En immunreaksjon fra givers T-celler mot mottakerens vev i form av transplantat-mot-vert-sykdom forekommer hos 30 til 70 %. Transplantat-mot-vert-sykdom kan være både akutt og kronisk, og affiserer hyppigst hud, lever og/eller tarm, øyne og slimhinner. I perioden frem til mottakers immunsystem fungerer normalt er det vanlig å få bakterielle infeksjoner, og dersom det oppstår behandlingstrengende transplantat-mot-vert-sykdom kan reaktivering av latente virusinfeksjoner og invasive soppinfeksjoner også forekomme. I 2015

og 2016 ble det utført henholdsvis 119 og 92 allogene stamcelletransplantasjoner i Norge. Det er ikke identifisert noe estimat for hvor mange av disse pasientene som ville vært aktuelle for behandling med ATIR (4-7).

### Dagens behandling

Immunsystemet til stamcelletransplanterte pasienter trenger minst 12 måneder før det fungerer normalt, forutsatt at pasienten ikke har kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Pasientene krever derfor langtidsoppfølging og eventuell behandling ved infeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom og organsvikt. Transplantat-mot-vert-sykdom kan forebygges med immunsuppresjon, vanligvis ved bruk av ciklosporin, eventuelt i kombinasjon med metotreksat, mykofenolatmofetil eller sirolimus. Som profylaktisk behandling mot opportunistiske infeksjoner gis vanligvis antibakterielle, antivirale og antimykotiske midler (6, 7).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (3)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Voksne med hematologisk malign sykdom som får allogen stamcelle-transplantasjon fra haploidentisk familiedonor (N=40)	ATIR (2×10 <sup>6</sup> celler/kg) som en enkelt intravenøs infusjon 28-42 dager etter transplantasjon	-	Mortalitet relatert til transplantasjon (6 og 12 mnd etter transplantasjon)	<a href="#">NCT00967343</a> , (fase II / III)	Avsluttet
Voksne med hematologisk malign sykdom som får allogen stamcelle-transplantasjon fra haploidentisk familiedonor (Estimert N=195)	ATIR (2×10 <sup>6</sup> celler/kg) som en enkelt intravenøs infusjon 28-32 dager etter transplantasjon av allogene stamceller der T-cellene er fjernet	Cyklofosamid (50 mg/kg/dag) som intravenøs infusjon 3 og 4/5 dager etter transplantasjon av allogene stamceller der T-cellene ikke er fjernet	Transplantat-mot-vert tilbakefallsfri overlevelse* (inntil 2 år etter transplantasjon)  *relapse-free survival	<a href="#">NCT02999854</a> , (fase III)	2022

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra FHI: Metoden er en prosedyre regulert som legemiddel, organisatoriske konsekvenser bør utredes*
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	*organisatoriske konsekvenser

### Hovedkilder til informasjon

- 1) Public summary of opinion on orphan designation. London: European Medicines Agency (publisert 25.07.2016). Hentet 06.11.2017 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/07/WC500210965.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/07/WC500210965.pdf)
- 2) Draft agenda for the meeting on 11-14 September 2017. London: Committee for medicinal products for human use (CHMP). Hentet 27.11.2017 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2017/09/WC500234636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2017/09/WC500234636.pdf)

- 3) ATIR101 for patients with haematological malignancy who are candidates for haematopoietic stem cell transplantation – adjunctive therapy. September 2016. Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 06.11.2017 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/atir101-for-patients-with-haematological-malignancy-who-are-candidates-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-adjunctive-therapy/>
- 4) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2016. (Nasjonalt faglig retningslinje IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 06.11.2017 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
- 5) Årsrapport 2016. Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon. Helse Bergen RHF og Oslo Universitetssykehus. Hentet 06.11.2017 fra <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/FF-HB-OUS1/2016>
- 6) Oppfølging av pasienter etter allogen stamcelletransplantasjon. Oncolex. Hentet 06.11.2017 fra <http://oncolex.no/PROSEDYRER-ONCOLEX/Oppfolging/Leukemi-myelo-Benmargstransplanterte?procedureSearchText=stamcelletransplantasjon>
- 7) Husøy et al., Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012. Tidsskr Nor Legeforen, 2014, 134:1569-75. Hentet 27.11.2017 fra <http://tidsskriftet.no/2014/09/originalartikkel/allogen-stamcelletransplantasjon-hos-voksne-1985-2012#reference-1>

Dato for første publisering	25.01.2018
Siste oppdatering	25.01.2018

#### Om metodevarslingsfunksjonen

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslingsfunksjonen. Metodevarslingsfunksjonen skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).