

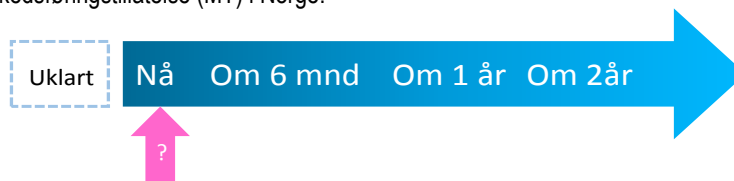


# Tocilizumab (RoActemra) til behandling av alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR T-celleterapi

Type metode: Legemiddel  
 Område: Blod; kreft  
 Virkestoffnavn: Tocilizumab  
 Handelsnavn: RoActemra (EU), Actemra (USA)  
 ATC-kode: L04AC07 (Interleukin hemmere)  
 MT søker/innehaver: Roche (1)  
 Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men fikk positiv opinion hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i juni 2018. Metoden er godkjent av FDA (Food and Drug Administration) i USA og ble tilkjent «orphan drug» betegnelsen (legemiddel for en sjelden sykdom) i 2017 (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, et humanisert rekombinant monoklonalt antistoff. Antistoffet hemmer interaksjoner mellom et spesifikt signaliseringsprotein (cytokin), som kalles interleukin-6 (IL-6), og dets reseptor (IL-6R). IL-6/IL-6R interaksjoner er involvert i kroppens betennelsesprosesser og ved å blokkere disse interaksjonene kan betennelsen (inflammasjonen) i kroppen reduseres. RoActemra har norsk markedsføringstillatelse for behandling av reumatoid artritt (RA), aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA), polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) (2). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av alvorlig eller livstruende CRS ved CAR T-celleterapi (1). Legemidlet administreres som intravenøs injeksjon for behandling av CRS (4).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CAR T-celleterapi (både Kymriah og Yescarta) fikk nylig positiv anbefaling for godkjenning hos EMA (1,5). CAR T-celleterapi innebærer isolering og modifisering av pasientens egne immunceller, dvs T-celler, slik at disse bedre kan gjenkjenne og følgelig bidra til å eliminere kreftcellene etter at de er ført tilbake i kroppen. Kymriah er indikert for pediatriske og unge voksne pasienter opp til 25 år med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), samt voksne pasienter med tilbakevendende/behandlingsrefraktært diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Yescarta er kun indikert til voksne pasienter med tilbakevendende/behandlingsrefraktært DLBCL eller primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL). Både DLBCL og PMBCL er former av non-Hodgkins lymfom. Cytokinfrigjøringsyndrom ('cytokine release syndrome' – CRS) er en kjent bivirkning av CAR T-celleterapi og symptomer kan variere fra mild (grad 1-2), moderat (grad 3) til alvorlig eller livstruende (grad 4-5) (3).

Pasientgrunnlaget for denne indikasjonsutvidelsen blir det samme som for CAR T-celleterapi. I følge Norsk Helseinformatikk (6) utgjør ALL rundt 85 prosent av alle blodkrefttilfeller hos barn der B-celle ALL er hyppigere enn T-celle ALL. Hos voksne utgjør ALL rundt 20 prosent av alle leukemier. Totalt i 2015 fikk 40 barn under 15 år diagnosen ALL.

I følge kreftregisteret var det 1016 tilfeller av non-Hodgkin lymfom i 2016 (587 menn og 429 kvinner) (7). Disse tallene inkluderer både B- og T-celle lymfom.

## Dagens behandling

Per i dag behandles CRS med kortikosteroider som demper inflammasjon, men disse vil også kunne dempe effekten av selve CAR T-celle behandlingen. Studier har vist at tocilizumab, derimot, kan reversere CRS uten at dette går ut over effekten av CAR T-celleterapien (8).

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslor om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslor. For mer informasjon om metodevarslor, se [Om MedNytt](#).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2017\\_023](#))

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante systematiske oversikter identifisert
- Ingen relevante pågående prosjekter identifisert

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel(1).

#### Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
B-ALL hos barn/ungdom (n=39)	Tocilizumab og CAR T 19 2 armer. Studerer det optimale tidspunktet for tocilizumab behandling.	Ingen	Frekvensen av CRS grad 4	<a href="#">NCT02906371</a>	Pågående.  Estimert studieslutt: juli 2019

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

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
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"/>	Inngår i metodevurdering for CAR T-celleterapi
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

### Hovedkilder til informasjon

1. RoActemra (EU), Actemra (US) · CAR T cell-induced cytokine release syndrome (CRS) in patients aged 2 years and older. Specialist Pharmacy Service, NHS. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tocilizumab/> (Hentet 09.08. 2018)
2. Pakningsvedlegg RoActemra <https://www.felleskatalogen.no/ir/medisin/pasienter/pil-roactemra-roche-563574> (Hentet 11.07.2018)
3. Shimabukuro-Vornhagen et al. Cytokine Release Syndrome. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2018; 6:56 (<https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>).
4. Actemra. Tilgjengelig fra <https://www.drugs.com/pro/actemra.html#s-34067-9> (Hentet 12.07.2018)
5. First two CAR T cell medicines recommended for approval in the European Union. EMA. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/06/news\\_detail\\_002983.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/06/news_detail_002983.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
6. Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).Norsk Helseinformatikk. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/bam/kreftsykdommer/akutt-lymfoblastisk-leukemi/?page=2> (Hentet 12.07.2018).
7. Cancer in Norway 2016. The Cancer Registry in Norway. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2016/> (Hentet 12.07.2018).
8. Maude et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer J. 2014; 20(2):119-122.
- 9.

Dato for første publisering 20.08.2018

Siste oppdatering 20.08.2018