

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til behandling av voksne med residiv eller refraktær mantelcellelymfom

1.1 Oppsummering

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) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

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 (KTE-X19 CAR)
Handelsnavn: NA
Legemiddelform: Autologe celler for infusjon
MT-søker/innehaver: Kite Pharma EU B.V. (1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
- Diagnostikk
- Medisinsk utstyr
- Annet: *Genterapi*

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
- Folketrygd: blåresept
- Kommune
- Annet:

1.5 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft

1.6 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
- Fullstendig metodevurdering
 - Hurtig metodevurdering (CUA)
 - Forenklet vurdering
 - Avvente bestilling
 - Ingen metodevurdering
- Kommentar:**

1.7 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Mantelcellelymfomer (MCL) er en distinkt type av non-Hodgkin lymfom (NHL) som karakteriseres ved translokasjonen t(11;14) der immunoglobulin promotorgener på kromosom 14 flyttes til kromosom 11 og gir overekspressjon av proliferasjonsproteinet cyclin D1. Dette igjen er sannsynligvis viktig for malign transformasjon. MCL utgjør 3-10 prosent av alle tilfeller av NHL. (2)

Viktige undergrupper av MCL består av større eller blastiske celler, og er kalt henholdsvis polymorf eller blastoid variant av mantelcellelymfom. Ved siden av morfologi og karyotypi stilles diagnosen ved immunhistokjemi (CD5+, CD23-, Cyclin D1+). Median alder ved sykdomsdebut er relativt høy (63 år) og tre av fire pasienter er menn. Denne subgruppen utgjør bare 6 % av alle NHL. Sykdommen er som regel utbredt med hyppig affeksjon av benmarg, milt og GI – traktus. Det finnes også en leukemisk ikke-nodulær variant av MCL som kan ha et fredelig forløp og der observasjon eller mindre intensiv behandling kan være å anbefale (2). MCL har en årlig insidens på 1 per 200 000 personer (3).

Dagens behandling

Klorambucil eller CHOP (cyclofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednisolon) kjemoterapi har lenge vært standardbehandling, og målet har vært livsforlengende palliasjon, ikke kurasjon. Det er vist at man bedrer behandlingseffekten ved å legge rituksimab til forskjellige regimer ved MCL f.eks. som R-CHOP. Median overlevelse ved tradisjonell CHOP-basert terapi er ca. 3 år, med 20–30 % i live etter 5 år.

Ved residiv MCL vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon. Aktuelle regimer er FC-R (fludarabin, cyklofosfamid, rituksimab), BR (bendamustin, rituksimab) og rituksimab-trofosfamid. Pasienter som er yngre enn 65–70 år og uten vesentlig komorbiditet kan imidlertid henvises til allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering ved Oslo Universitetssykehus (2).

Virkningsmekanisme

Produktet er en CAR T-celleterapi der blod er tatt fra pasienten. Leukocytter er isolert ved bruk av en blodcelleseparator (leukocyttafærese) og sendt til et produksjonssenter. Celler som uttrykker henholdsvis CD4 og CD8 celler blir isolert og dyrkes i cellekultur. Cellene får deretter 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. Vektorvirusets DNA inkorporeres i cellens DNA slik at cellene uttrykker CAR reseptoren på cellens overflate. CAR har både antigen bindende og T-celleaktiverende funksjoner. CAR-T-cellene er sendt tilbake til sykehuset der de blir tilbakeført til pasienten. Når disse CAR-T-cellene binder CD19 på målcellene, blir målcellene destruert ved bruk av ordinære mekanismer til cytotoksiske T-celler. (4)

Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon. (8)

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Treatment of adult patients with relapsed or refractory (r/r) mantle cell lymphoma (MCL).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- 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 en klinisk studie [open label, single arm study without a control group]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients with r/r MCL > 18 years of age, both male and female N=105	KTE-X19 Fludarabine Cyclophosphamide	None (open label)	Overall response rate (ORR) up to 24 months	NCT02601313 Phase 2	Active, not recruiting Estimated Study Completion Date: May 2034 Results available (5)
Patients with r/r MCL > 18 years of age, both male and female. Number of patients for enrollment is not specified.	KTE-X19 Fludarabine Cyclophosphamide	None (open label)	Expanded Access Study (compassionate use)	NCT04162756	Ongoing

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_001 og ID2018_039)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7,8).

4. Referanser

1. Orphan designation: 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 (KTE-X19) for: Treatment of mantle cell lymphoma. Date of decision 13.11.2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192220>
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer.](#) Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2747.
3. Lynch DT, Acharya U. Cancer, Mantle Cell Lymphoma. [Updated 2019 Feb 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/>
4. Aagard I. [Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser.](#) Bioingenøren (2019) 9:20-23.
5. Wang M. et al. [KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma.](#) N. Eng. J. Med (2020) 382:1331-1342.
6. KTE-X19 for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ID1313) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10312). [oppdatert 25. oktober 2019; lest 10. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10312/documents>
7. KTE-C19 for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 11846.
8. KTE-X19 [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 21. april 2020; lest 10. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/kte-x19/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden