

Nye Metoder - Helse Sør-Øst
Sekretariatet Nye Metoder

Deres ref.:
Vår ref.: 18/27323-12
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 16.11.2018

Dette er en kopi. Originalbrevet er sendt til Novartis Norge AS.

Godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi - Kymriah/CAR-T celleterapi

Novartis Norge AS har søkt om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3. Behandlingen omfatter overføring av genetisk materiale til humane celler og genmodifisering av pasientens T-celler. Helsedirektoratet mottok søknad og dokumentasjon fra Novartis 31. august 2018 og ytterligere dokumentasjon 12. september 2018. Vi har hatt løpende dialog med Novartis om saken.

Kymriah har sentral markedsføringstillatelse fra EMA, og fikk norsk markedsføringstillatelse 31.08.2018. Markedsføringstillatelsen (MT) gjelder indikasjonene refraktær eller tilbakevendende

- akutt lymfoblastisk B-celle leukemi (B-ALL) hos barn og unge voksne opp til 25 år
- diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne over 18 år

Markedsføringstillatelsen (MT) innebærer at genterapi med Kymriah/tisagenlecleuce, kan brukes i ordinær klinisk virksomhet for behandling av B-ALL og DLBCL, i tråd med markedsføringstillatelsen.

Genterapier må i tillegg ha godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 før de tas i bruk.

Om metoden/behandlingen

Kymriah er en immunogenterapi som kan brukes ved behandling av B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL) hos barn og unge voksne pasienter opp til 25 år, og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne over 18 år. Markedsføringstillatelsen gjelder, som nevnt over, for behandling av refraktær eller tilbakevendende sykdom.

Kymriah må lages spesielt for hver enkelt pasient. Pasientens egne T-celler høstes fra perifert blod og sendes til et sentralt produksjonslaboratorium. Her blir T-cellene genmodifisert ved hjelp av en virusvektor (basert på HIV-virus) til å uttrykke en kimær antigenreseptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) rettet mot CD-19. CD-19-proteinet uttrykkes på overflaten av de ondartede B-cellene som forårsaker kreft (og på andre B-celler). Når genmodifiserte T-celler føres tilbake til pasienten, kan de gjenkjenne og angripe B-celler som uttrykker CD-19.

Helsedirektoratet

Avdeling helserett og bioteknologi

Anne Forus, tlf.:

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

Viruset som brukes for genoverføring er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdom i mennesker.

De modifiserte T-cellene dyrkes i kultur (ekspanderes) før de settes tilbake til pasienten som intravenøs infusjon. Det kan ta 3 til 4 uker å lage Kymriah. I denne perioden kan det være nødvendig å behandle pasienten med kjemoterapi. Pasientene får behandling med kjemoterapi for å redusere antall hvite blodceller før infusjon med Kymriah - såkalt lymfodepleterende behandling. Kymriah er en engangsbehandling som gis i form av infusjon. Pasientene følges tett opp av sykehuset i minst 10 dager etter behandlingen er gitt.

Uttalelse fra Bioteknologirådet

Det følger av bioteknologiloven § 6-3 annet ledd at søknad om godkjenning av genterapi skal legges fram for Bioteknologirådet før direktoratet avgjør om det kan gis godkjenning for metoden.

Helsedirektoratet har tidligere godkjent den aktuelle genterapimetoden for bruk i kliniske studier, jf. vår sak 15/7257. Genterapimetoden gikk da under navnet CTL019. Bioteknologirådet ga en uttalelse om CTL019 i november 2015. Spørsmål om godkjenning av den aktuelle genterapiformen for ordinær klinisk bruk ble oversendt til Bioteknologirådet i september 2018. I brev datert 15. oktober 2018 skriver Bioteknologirådet at de er enige i at vilkårene for genterapi er oppfylt. Rådet viser for øvrig til uttalelsen fra november 2015, om bruk av den aktuelle genterapiformen i kliniske studier, og har ingen flere merknader.

Kort om metodevurderingen fra Legemiddelverket: Kymriah mot B-ALL

Legemiddelverket ferdigstilte metodevurdering av Kymriah for behandling av B-ALL 8.11.2018¹. Metodevurderingen gjelder den ene indikasjonen som omfattes av MT.

I følge metodevurderingen vil behandlingen hvert år være aktuell for om lag 5 barn og unge voksne med refraktær eller tilbakevendende B-ALL. Barn og unge med denne sykdommen har dårlig prognose med dagens behandling, og det finnes i dag ikke noen ensartet behandlingspraksis for pasientgruppen. Studiene viser en tre-måneders remisjonsrate på 82 % og hendelsesfri overlevelse på 65 % etter 6 måneder, og 46 % etter 12 måneder. Totaloverlevelse var 70 % ved 12 måneder. Rapporten peker på at de kliniske studiene som dokumenterer effekt og sikkerhet var små, manglet kontrollarm og hadde kort median oppfølgingsstid. Derfor er resultatene noe usikre.

Det tar 3-4 uker å lage Kymriah. I denne perioden kan noen av pasientene bli for syke til å tolerere behandlingen. De fleste pasientene opplever alvorlige bivirkninger.

Dokumentasjon for Kymriah mot DLBCL

Metodevurderingen for DLBCL er ikke ferdigstilt. Helsedirektoratet har lagt til grunn dokumentasjonen fra European Medicines Agency (EPAR) og norsk MT.

I følge EPAR viste 24 % av pasientene som fikk Kymriah komplett respons og 34 % viste delvis respons tre måneder etter behandlingen. Total overlevelse etter 12 måneder var 40 %.

¹ Single Technology Assessment: Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult patients. Norwegian Medicines Agency 08-11-2018.

Pasientene som responderte på behandlingen viste vedvarende respons også etter 19 måneder.

Helsedirektoratets vurdering

I følge bioteknologiloven § 6-3 skal behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd godkjennes av departementet

Behandlingsformen i denne sammenheng vil etter vår vurdering være: Genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD-19) på kreftceller - som leveres til pasientens T-celler ved hjelp av en svekket lentivirusvektor. Behandling av pasientens T-celler skjer utenfor kroppen (ex-vivo).

Vilkår for genterapi framgår av bioteknologiloven § 6-2: "*Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår..(..)*".

Refraktær eller tilbakevendende B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL) og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er svært alvorlige sykdommer. Kymriah er godkjent for bruk hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandlinger eller der sykdommen har kommet tilbake. Metodevurderingen fra Legemiddelverket viser at totaloverlevelse på 70 % etter 12 måneder for barn og unge voksne med refraktær eller tilbakevendende B-ALL som har fått Kymriah. EPAR viser totaloverlevelse på 40 % etter 12 måneder for voksne over 18 år med refraktær eller tilbakevendende DLBCL.

I uttalelsen fra 2015 konkluderte Bioteknologirådet med at de potensielle helse- og samfunnsmessige gevinstene ved utprøving og utvikling av CTL019 genterapi oppveier risikoen for bivirkninger og utilsiktede genetiske effekter.

Helsedirektoratet har gått gjennom dokumentasjonen som nå foreligger for indikasjonen B-ALL og DLBCL. Vi mener at vilkårene for å gi godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 er oppfylt og at Kymriah kan godkjennes for bruk i ordinær klinisk behandling, i tråd med MT.

Vedtak

Med hjemmel i bioteknologiloven § 6-3 godkjenner Helsedirektoratet Kymriah som behandlingsform for ordinær klinisk bruk. Behandlingen innebærer genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD-19) på kreftceller - som leveres til pasientens T-celler ved hjelp av en lentivirusvektor. Denne form for genterapi kan brukes i behandling av B-ALL og DLBCL i tråd med markedsføringstillatelsene som er gitt.

Avsluttende kommentarer

Hvis Kymriah får norsk MT for nye indikasjoner skal dette meldes til Helsedirektoratet før legemiddelet tas i bruk. Helsedirektoratet vil ha en forenklet saksbehandlingsprosess siden behandlingsformen allerede er godkjent.

Vi minner om at virksomheter som ønsker å tilby behandling med Kymriah må være godkjent for dette. Det følger av bioteknologiloven § 7-1. Søknad må inneholde kopi av informasjon og samtykkeskriv som skal gis til pasientene, jf. bioteknologiloven § 6-4. Virksomhetene må

redegjøre for kompetanse og erfaring med behandlingen og pasientgruppen, og må kunne følge anbefalte rutiner for bruk av legemiddelet.

Offentlige virksomheter kan søke om godkjenning etter bioteknologiloven § 7-1, jf. § 6-3, når Beslutningsforum har avgjort om legemiddelet skal tas i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten.

Kymriah er basert på uttak og bearbeiding av humane celler. Det ferdige produktet er regulert i legemiddelovgivningen, men celleforskriften gjelder for donasjon, uttak og testing, jf. celleforskriften § 2 andre ledd bokstav b andre setning. Virksomheter som skal bruke Kymriah i behandling av pasienter må være godkjent for donasjon, uttak og testing i henhold til celleforskriften. Mer informasjon om dette finner dere her: <https://helsedirektoratet.no/celler-vev-og-organer/godkjenning-av-virksomheter-for-celler-og-vev>. Pasienter som skal få Kymriah må testes for potensiell smitterisiko i tråd med celleforskriften § 17.

Når cellene skal bearbeides i et land utenfor EØS må virksomheten ha en skriftlig avtale med tredjepart, jf. celleforskriften § 9 og godkjenning for overføring til utlandet etter celleforskriften § 44. Sporbarhet i alle ledd må sikres.

Vennlig hilsen

Anne Louise Valle e.f.
avdelingsdirektør

Anne Forus
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

Nye Metoder - Helse Sør-Øst, Sekretariatet Nye Metoder; Bioteknologirådet; Statens legemiddelverk; Helse- og omsorgsdepartementet; Miljødirektoratet