

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi

#### 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, 7).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
-  
Virkestoffnavn:  
elivaldogene autotemcel  
Handelsnavn:  
-  
Legemiddelform:  
Intravenøs infusjon  
MT-søker/innehaver:  
Bluebird Bio (1, 7)

#### 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

Nevrologi  
Endokrine sykdommer

#### 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  
**Kommentar:**

Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

X-bundet adrenoleukodystrofi (ALD/ X-ALD) er en sjelden X-bundet metabolsk genetisk tilstand. Sykdommen påvirker spesielt nervesystemet og binyrebarken. Gutter/unge menn påvirkes i mye større grad enn unge kvinner/jenter. I Norge kan minst 19 % av tilfellene av ALD tilskrives nyoppståtte mutasjoner, noe som betyr at genfeilen oppstår spontant ved unnfangelse av barnet, og at genfeilen ikke er å finne hos noen av foreldrene. ALD er forårsaket av mutasjoner i ABCD1-genet, og pasienter har ofte progressivt tap av fettbelegget (myelin) som omgir nervene i hjernen og ryggmargen. De fleste av pasientene med denne mutasjonen er asymptomatiske ved fødsel, hvorav de fleste vil utvikle binyrebarkinsuffisiens i tidlig barndom. Mens ikke alle pasientene vil ha påvirkninger i nervesystemet, vil omtrent 40-60% av gutter med med ALD utvikle cerebral adrenoleukodystrofi (CALD). Så langt er ikke CALD beskrevet hos kvinner. Utvikling fra ALD til CALD skjer vanligvis i tidsrommet mellom pasienten er 3 til 12 år, hvorav majoriteten (ca. 1/3) forekommer i alderen 4-8 år. CALD er den mest alvorlige formen for ALD, hvorav de tidlige stadiene av CALD er klinisk asymptomatiske, men detekterbare gjennom tidlige MR-undersøkelser. Ved de senere stadiene av CALD vil pasientene være sterkt påvirket med blindhet, inkontinens og være ute av stand til å bevege seg, høre eller snakke. Hvis sykdommen forblir ubehandlet/kun støttebehandling, dør ca. 50 % av pasientene med CALD innen 5 år etter første tegn til kliniske symptomer (2, 3, 4, 5).

Forekomsten av ALD i Norge er til en viss grad kartlagt, og det oppgis en prevalens (hos begge kjønn) til 0,8 per 100 000. Det er antatt at det årlig blir det født ca. 1 barn med ALD i Norge, hvorav antall pasienter som utvikler CALD vil være ca. 1 annen hvert år. Det er ikke kartlagt noen kvinner/jenter med CALD (2, 5).

### Dagens behandling

Dagens behandling av CALD består av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon, helst med matchede søskendonorer. Denne formen for behandling er hovedsakelig aktuell i den presymptomatiske fasen. Behandlingen vil ikke reversere allerede inntrufne lidelser, men vil kunne forhindre videre sykdomsprogresjon. Hvis pasienten har utviklet kliniske symptomer kan det være uaktuelt med stamcelletransplantasjon, og behandlingen består dermed av støttebehandling og symptomrettet behandling (2, 3, 4, 5).

### Virkningsmekanisme

Behandlingen er en genterapi, hvor det foregår en produksjon av funksjonelt adrenoleukodystrofi-protein (ADLP) av pasientens egne hematopoetiske stamceller som er transdusert ex vivo (utenfor kroppen) med Lenti-D Lentivirus Vektor (LVV). LVV inneholder deretter en fungerende kopi av ABCD1-genet som muliggjør lokal nedbryting av langkjedete fettsyrer (VCLFA) for å adressere den underliggende genetiske årsaken til sykdommen (8).

### Tidligere godkjent indikasjon

-

### Mulig indikasjon

Behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi (7).

### 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:

Legemidlet er genbehandling som benytter virusvektor (lentivirus). Det er rimelig å anta at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren, men FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, og anser derfor potensiell test som «uavklart».

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Gutter <17 år, med cerebral adrenoleukodystrofi N=32	Genterapi med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel	-	Primærfallsmål: - Andelen pasienter i live og er uten store funksjonshemninger (MDF) (manglende kommunikasjon, kortikal blindhet, sondeavhengig for mat, fullstendig inkontinens, rullestolavhengig, fullstendig tap av bevegelse) ved 24 måneder - Andelen pasienter som opplever akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD) innen 24 måneder	<a href="#">NCT01896102</a> Fase II/III ALD-102	Estimert studieslutt i mai 2021
Gutter <17 år, med cerebral adrenoleukodystrofi N=35	Genterapi med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel	-	Primærfallsmål: - Andelen pasienter i live og er uten store funksjonshemninger (MDF) (manglende kommunikasjon, kortikal blindhet, sondeavhengig for mat, fullstendig inkontinens, rullestolavhengig, fullstendig tap av bevegelse) ved 24 måneder - Andelen pasienter med nøytrofile inntrenging etter infusjon av Lenti-D Lentivirus Vektor innen 42 dager etter infusjon	<a href="#">NCT03852498</a> Fase III ALD-104	Estimert studieslutt i februar 2024
Pasientene behandlet med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel som deltok i ALD-102 og ALD-104 N=50	Oppfølging av pasientene behandlet med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel som deltok i ALD-102 og ALD104		Primærfallsmål: - Andelen pasienter som opplever akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD) innen 15 år etter infusjon - Pasienter som må gjennomgå en ytterligere stamcelletransplantasjon innen 15 år etter infusjon - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger innen 15 år etter infusjon -MDF-overlevelse	<a href="#">NCT02698579</a> Observasjonsstudie LTF-304 (13 års oppfølging av pasienter fra ALD-102 og ALD-104)	Estimert studieslutt i mai 2037

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA – PTJA17 (6)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

## 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy services (sist oppdatert 01.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elivaldogene-tavalentivec/>
2. Tidsskriftet for den norske legeforening (publisert 05.06.2016). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2016/07/legelivet/x-bundet-adrenoleukodystrofi-i-norge>
3. Tidsskriftet for den norske legeforening (publisert 29.11.2007). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/11/noe-laere-av/kunnskap-assosiasjonsevne-og-arvakenhet>
4. Clinical and radiographic course of arrested cerebral adrenoleukodystrophy, Neurology (publisert 16.05.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455338/>
5. Kompetansesenter for sjeldne diagnoser, FRAMBU (sist oppdatert 20.06.2016). Tilgjengelig fra: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/beskrivelse-av-adrenoleukodystrofi-adrenoleukodystrofi/>
6. European Network for Health Technology Assessments – PTJA17. Tilgjengelig fra: <https://eunetha.eu/rapid-reas/>
7. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Agenda for the meeting on 12-15 October 2020 [Publisert 12.10.2020]. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf)
8. Innspill fra legemiddelets rettighetshaver - Mottatt 02.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](https://www.legemiddelverket.no/innspill-til-metodevarsel-for-legemidler)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden