

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. 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) (1,2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X71

Virkestoffnavn:
tisagenlecleucel

Handelsnavn: Kymriah

Legemiddelform:
infusjonsvæske, dispersjon

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharm Limited
(2)

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

Specialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; blod-
beinmargs- og lymfekreft

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
- 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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom er kreft i lymfesystemet, som er en del av kroppens immunforsvarssystem. Lymfom deles i hovedgruppene Hodgkin og non-Hodgkin lymfom (NHL) som igjen deles i flere undergrupper. NHL er en kreftform som er kjennetegnet av ukontrollert vekst i lymfevev. Lymfevev er vev som deltar i infeksjonsforsvaret, og det dreier seg hovedsakelig om lymfeknuder, beinmarg og blod, men lymfevev finnes også i andre organer, for eksempel i tarmslimhinnen. Follikulært lymfom (FL) er en form for non-Hodgkins B-cellelymfom, og kan være både indolent (langsomt voksende) og aggressivt.

FL grad 1, 2 og 3A regnes som lite aggressive lymfomer. Cytogenetiske forandringer ses i de fleste tilfeller, og cellene er som regel positive for immunglobulin-, CD10 og B-celle markører som CD19. Sykdommen affiserer typisk både perifere og sentrale lymfeknuder, og hos 40 % beinmarg. Pasientene er ofte symptomfrie i tidlige stadier, men kan blant annet få forstørrede lymfeknuder, B-symptomer (nattesvette, feber og vekttap) og nedsatt allmenntilstand.

Median debutalder for follikulære lymfom er rundt 60 år, og median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt. I 2019 ble det registrert 1128 nye pasienter med NHL hos Kreftregisteret hvorav follikulære lymfomer utgjør ca. 20%. Ifølge tall fra perioden 2011-2019 ble det i gjennomsnitt diagnostisert 222 pasienter med FL i Norge årlig (4,5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer oppdatert i 2021 (4). Ved lokalisert FL kan det gis strålebehandling lokalt med kurativ intensjon. De fleste pasientene har imidlertid utbredt, ikke-kurabel sykdom ved diagnosetidspunkt. Behandlingsindikasjon og terapivalg kan variere alt etter alder, klinikk, FLIPI-score (prognostisk faktor) og eventuelt senere behandlingsmuligheter. Rituksimab (R) brukes som førstelinjebehandling når det ikke kreves rask respons. Klorambucil, evt. i kombinasjon med rituksimab, brukes ofte hos eldre. Hos yngre, og særlig de med mer aggressiv sykdom brukes CHOP kombinert med rituksimab. Andre aktuelle regimer inkluderer R-COP og R-bendamustin.

I residivituasjoner finnes det mange behandlingsmuligheter. Ved andre og senere residiv bør man vurdere om pasienten er rituksimab-refraktær (dårlig eller kortvarig respons < 6 måneder på siste behandling). For pasienter med god effekt av R-kjemoterapi i første linje vil det være naturlig å rebehandle også med R-kjemoterapi. O-Bendamustin eller O-CHOP etterfulgt av vedlikehold med obinutuzumab (O) anbefales for rituksimab-refraktære pasienter med residiv. Zevalin radioimmunterapi er godkjent for pasienter med residiv etter eller manglende respons på rituksimab. Idelalisib er godkjent ved tilbakefall etter minst to tidligere systemiske behandlinger. Pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand, og fortrinnsvis ved 2. eller senere residiv, kan være aktuelle kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS, som også kalles autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (H SCT)). Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes i enkelte tilfeller for kurasjon (4).

Virkningsmekanisme

Tisagenlecleucel er en autolog, immuncellulær kreftbehandling hvor pasientens egne T-celler hentes ut og reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av alle B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler. Når de rekombinerte T-cellene med CD19-spesifikke reseptorer føres tilbake til pasienten, vil de binder seg til celler som uttrykker CD19 og overføre et signal som fører til T-celleekspansjon og persistens av tisagenlecleucel. Metoden gis som en enkelt intravenøs infusjon (6).

Tidligere godkjent indikasjon

- Pедиатriske og unge voksne pasienter opptil, og inkludert, 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.
- Voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger (6).

Mulig indikasjon

Tisagenlecleucel til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom (1).

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:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med CD19 positiv non-Hodgkins B-cellelymfom (en del av disse pasientene har FL) (N = 63)	Tisagenlecleucel	Ingen	Antall pasienter med komplett- eller delvis respons	NCT02030834 Fase IIa	Avsluttet september 2020. Resultater foreligger.
Voksne pasienter (≥ 18 år) med refraktær/residiv FL (N = 97)	Tisagenlecleucel	Ingen	Komplett responsrate, progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03568461 Fase II	Estimert avsluttet mai 2022.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2017_093 , ID2017_116 og ID2019_141). - Andre behandlingsmetoder som omfatter FL er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_020 , ID2016_013 , ID2017_004 , ID2019_054 , ID2020_060 , ID2021_114).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7,10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1,8).

4. Referanser

1. Tisagenlecleucel: Kymriah · Relapsed or refractory follicular lymphoma [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2021; lest 29. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tisagenlecleucel/>
2. Draft agenda for CHMP 16-19 August 2021, EMA/CHMP/455051/2021. [Publisert 16. August 2021; lest 5. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [CHMP Agenda of the August 2021 meeting - written procedure \(europa.eu\)](#)
3. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation, EMA/COMP/462312/2018. [Publisert 25. juli 2018; lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [COMP Monthly Report from 17-19 July 2018 meeting \(europa.eu\)](#)
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2999
5. [Årsrapport 2019 – Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter](#). Oslo: Kreftregisteret, 2020. [lest 05. oktober 2021].
6. Preparatomtale Kymriah. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 06. juli 2021; lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [Kymriah, INN-tisagenlecleucel \(europa.eu\)](#)
7. Tisagenlecleucel for treating follicular lymphoma after 2 or more therapies (ID3950) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10849). [lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10849>
8. [Tisagenlecleucel for relapsed or refractory follicular lymphoma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26557.
9. Ernst, Moritz, et al. "Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma." Cochrane Database of Systematic Reviews 9 (2021).
10. Wu X, Zhang X, Xun R, Liu M, Sun Z, Huang J. [Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel Administration in Lymphoma Patients With Secondary CNS Involvement: A Systematic Review](#). Front Immunol. 2021 Jul 5;12:693200.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.