

## Regulering af CAR-T i specialeplanen

### Formål

Behandling med Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) er på nuværende tidspunkt i Danmark anbefalet af Medicinrådet til behandling af patienter med akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps. Samtidig er der udviklings- og forskningsaktivitet på flere og større indikationsområder, herunder myelomatose.

Det vurderes, at der fremadrettet vil komme flere sygdomme, hvor det kan være en mulighed for behandling med lægemidlet CAR-T.

Behandling med CAR-T er kompleks. Dette gælder både i forhold til selve behandlingen, men også i forhold til håndtering af de bivirkninger, der kan opstå under behandlingen.

Dette notat beskriver fremadrettet indplacering af behandling med CAR-T i specialeplanen, herunder de krav der skal være opfyldt, for at et sygehus kan varetage behandling med CAR-T.

Sundhedsstyrelsen har tidligere vurderet området i 2019, 2021 og 2022, hvor det har været drøftet på det 57., 67., 70. og det 71. møde i det Rådgivende Udvalg for Specialeplanlægning.

### Rådgivning

Sundhedsstyrelsen har indhentet rådgivning fra en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter fra alle regioner, samt fra de tre lægefaglige specialer: Intern medicin: Hæmatologi, Klinisk Immunologi og Pædiatri. Der har været afholdt et møde i gruppen ultimo 2022.

På mødet blev der af repræsentanter fra CAR-T netværket under Danish Comprehensive Cancer Center holdt oplæg om erfaringer og nuværende status for CAR-T behandling og forventede fremtidige indikationer. Efterfølgende blev der drøftet hvilke behov for lægefaglige kompetencer og erfaring, der er og vil være nødvendige for at varetage behandling med CAR-T, herunder behov for samarbejdende specialer.

Sundhedsstyrelsen har således ifm. udarbejdelse af indeværende notat, rådført sig med specialister på området.

### Om CAR-T behandling

Der er i dag udviklet nye lægemidler til behandling af sygdomme, hvor konventionelle lægemidler har haft begrænset effekt. Disse lægemidler betegnes Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). ATMP kan inddeles i flere undergrupper i hhv. gen-, celle- og vævsterapi, og CAR-T behandling er af Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) defineret til gruppen af genterapi, til trods for at behandlingen baseres på patientens egne T-lymfocytter.

CAR-T behandling indledes ved, at der ved leukoferease foretages en opsamling af patientens immunceller (T-lymfocytter). Efterfølgende overføres genetisk materiale til patientens T-lymfocytter vha. ved hjælp af retrovirus eller lentivirus på et laboratorium. Derved opnår man, at de autologe T lymfocytter (patientens egne lymfocytter) bliver i stand til at genkende kræftcellernes antigen. De genmodificerede T-lymfocytter opformeres og kvalitetssikres. Herefter gives CAR-T produktet til patienten. De genmodificerede T-lymfocytter vil nu genkende kræftcellerne og angribe dem samt aktivere patientens eget immunforsvar mod kræften.

Patienten skal inden modtagelse af CAR-T produktet forbehandles med kemoterapi, som sikrer, at patientens immunforsvar dæmpes og bedst muligt kan acceptere de genmodificerede T-lymfocytter. Denne forbehandling skal nøje koordineres med produktionen af CAR-T-produktet, således, at patienten behandles med kemoterapi de rigtige dage i forhold til den efterfølgende behandling med CAR-T-produktet.

### Bivirkninger

Komplikationer og bivirkningerne til CAR-T behandling er de kendte bivirkninger ved kemoterapi, men derudover to specifikke og begge alvorlige bivirkninger: Cytokine release syndrome (CRS) og neurologiske bivirkninger. CRS er en følge af aktiveringen af patientens immunforsvar og kan kræve intensiv behandling på grund af bl.a. påvirkning af vejtrækning, blodtryksfald og hjerterytmeforstyrrelse. De neurologiske bivirkninger omfatter ændret mental tilstand, somnolens, konfusion og agitation. Bivirkningerne er oftest reversible, men kræver involvering af flere specialer med stort kendskab til behandling af disse bivirkninger. Efter behandlingen skal patienten være indlagt i en kortere periode. I den første måned efter behandlingen bør patienten være inden for 2 timers kørsel fra det behandelende sygehus af hensyn til rettidig håndtering af bivirkninger.

### Effekt på kræftsygdommen

Observationsperioden efter behandling er i Danmark kort. I større internationale undersøgelser ligger langtidsoverlevelsen på ca. 40 % for ALL. De fleste tilfælde af relaps af sygdom kommer inden for det første år.

### Indikationer

CAR-T er godkendt af EMA og anbefalet af Medicinrådet til ALL som er refraktær eller i relaps. Det er på nuværende tidspunkt ikke anbefalet til andre indikationer af Medicinrådet. CAR-T er godkendt af EMA til behandling af forskellige lymfom subtyper til 2. eller 3. linje behandling og til myelomatose som 4. linje behandling. CAR-T behandling kan også være på vej ift. en række andre sygdomsområder. Aktuelt er EMA ved at vurdere CAR-T ift. behandling af malignt melanom. På længere sigt, vurderes det at kunne blive relevant til behandling af CNS tumorer, immunologiske sygdomme og muligvis andre tumorer.

### Regulering og lovgivning af betydning for CAR-T behandling i Danmark

Det Europæiske Lægemiddelagentur godkender lægemidler til afgrænsede indikationer. Lægemiddelstyrelsen er en del af Det Europæiske Lægemiddelagentur. Medicinrådet udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Udredning, behandling og opfølgning af en sygdom, som er klassificeret som en specialfunktion i Sundhedsstyrelsens specialevejledninger, kan kun varetages på sygehusmatrikler, der har godkendelse hertil jf. Sundhedsloven §208. Det er de enkelte regioner, som søger Sundhedsstyrelsen om godkendelse til at varetage en specialfunktion på en specifik matrikel, hvil-

ket primært sker ifm. de ordinære ansøgningsrunder. Den enkelte region har ansvar for at varetage sygehusvæsenets opgaver og yde sygehusbehandling til sine egne borgere (§ 74 og § 79 i sundhedsloven). Hvis en region ikke selv varetager en specialfunktion, skal de sikre en aftale om, at deres borgere kan behandles på en godkendt sygehusmatrikel i en anden region. Specialeplanen sætter desuden rammer for klinisk forskning idet forskning i specialiseret sygdomsbehandling forudsætter godkendelse til den relevante specialfunktion i specialeplanen.

Fremstilling af et leukaferese-produkt (høst af hvide blodlegemer, hvor der benyttes en celleseparator) til CAR-T fremstilling skal godkendes af Styrelsen for Patientsikkerhed iht. Vævsloven og tilladelse efter Vævslovens § 4<sup>1</sup> til aktiviteterne donation, udtagning og testning.

Arbejdstilsynet skal godkende arbejdsgange omkring håndtering og administration af genetisk modificeret materiale (GMO-materiale) på den enkelte afdeling.

I forbindelse med eksperimentel behandling i Danmark skal der desuden være godkendelse fra den videnskabetisk komité.

## Tidligere vurderinger, organisering og samarbejde

I forventning om et begrænset antal patienter som kandidater til behandlingen, kompleksiteten og behovet for et multidisciplinært samarbejde mellem et stort antal specialer placerede Sundhedsstyrelsen i 2019 CAR-T behandling snævert i specialevejledningerne. Sundhedsstyrelsen vurderede på daværende tidspunkt, at bivirkningsbilledet ved CAR-T var sammenlignelig med allogent stamcelletransplantation. CAR-T blev godkendt i intern medicin: hæmatologi (Højt specialiseret funktion 12)<sup>2</sup> og pædiatri (Højt specialiseret funktion 84)<sup>3, 4</sup>.

Efterfølgende er der sket en stor udviklings- og forskningsaktivitet på flere og større indikationsområder, herunder myelomatose. På den baggrund, revurderede Sundhedsstyrelsen i 2022<sup>5</sup> sin oprindelige indstilling og fandt, at CAR-T kan sidestilles med autolog stamcelletransplantation samt, at anvendelsen af CAR-T, både i forskningsprotokoller og i uprotokoleret behandling, fremadrettet vil kunne følge de generelle godkendelser for varetagelse af de specialiserede terapiområder, herunder myelomatose (regionsfunktion 3 i intern medicin: hæmatologi).

Dertil blev det vurderet at der er behov for et tæt samarbejde mellem intern medicin: hæmatologi, pædiatri (ved børn) og klinisk immunologi samt, at der er et behov for et multidisciplinært og tæt samarbejde med anæstesiologi med minimum intensiv terapi niveau 2, neurologi og intern medicin: kardiologi.

## Aktivitet

CAR-T produkter benyttes på nuværende tidspunkt i Danmark i tre forskellige set-up:

---

<sup>1</sup> Direktiv 2004/23/EF om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præserving, opbevaring og distribution af humane væv og celler.

<sup>2</sup> Specialevejledning for intern medicin: hæmatologi, oktober 2022. [Sundhedsstyrelsens Specialeplan](#)

<sup>3</sup> Specialevejledning for Pædiatri, juli 2022. [Sundhedsstyrelsens Specialeplan](#)

<sup>4</sup> [Microsoft Word - Referat fra 57. mÅ\\_de i RU den 4. april 2019 FINAL \(sst.dk\)](#)

<sup>5</sup> [Microsoft Word - Referat fra mÅ\\_de i RU d. 12. maj 2022 \(sst.dk\)](#)

- De kommercielle CAR-T produkter, der produceres af lægemiddelvirksomheder og som er godkendte af EMA og som i klinikken benyttes til behandling af de sygdomme, som de er godkendt til.
- Forskning og klinisk afprøvning af CAR-T produkter fra lægemiddelfirmaer til andre end de godkendte indikationer.
- Forskning og produktion af CAR-T produkter på laboratorier tilknyttet danske universiteter og universitetshospitaler – hvilket benævnes akademisk CAR-T. Disse produkter benyttes også til patienter i et forsknings-setup

Der er i Danmark i alt pr. februar 2023 behandlet 12 patienter med CAR-T siden 2019. Alle er udført på Rigshospitalet.

Der pågår eksperimentel CAR-T behandling med genmodificerede allogene T-lymfocytter (lymfocytter fra en anden patient). Allogene CAR-T celler vil løse nogle udfordringer ved den nuværende autologe CAR-T behandling, herunder give en kortere ventetid på produktion af CAR-T. Der er en del forskning på området, men det forventes, at behandling med allogen CAR-T først vil være en realitet i løbet af nogle år.

## Sundhedsstyrelsens vurdering med henblik på fremadrettet varetagelse af CAR-T behandling

CAR-T behandling er en forholdsmæssig ny behandling, hvor det vurderes, at der vil komme nye indikationsområder. Samtidig er det en behandling til et begrænset antal patienter og høj grad af kompleksitet i behandlingen med behov for et stort antal samarbejdende specialer. Det forventede fremtidige antal patienter der vil være kandidater til behandlingen i Danmark, afhænger af eventuelle godkendelser i EMA og vurderinger og anbefaling ved Medicinrådet.

Sundhedsstyrelsen vurderer således fortsat, at CAR-T behandling er en specialiseret behandling, som forudsætter særlige kompetencer og tæt samarbejde mellem en række specialer. Ibrugtagning af CAR-T til nye indikationer i Danmark skal derfor ske inden for rammerne af specialeplanen, under hensyntagen til at specialeplanen ikke skal være begrænsende for udvikling af nye behandlinger. I forlængelse heraf vurderer Sundhedsstyrelsen, at ibrugtagning af CAR-T følger specialeplanens godkendelser til specialfunktioner for de enkelte sygdomsområder, ligesom der skal være et akutberedskab til at håndtere den pågældende sygdom og bivirkninger til behandling. Dette gælder også, såfremt den primære sygdom, der skal behandles med CAR-T ikke er en hæmatologisk sygdom. Derudover vurderer Sundhedsstyrelsen, at der på sygehuset, skal være erfaring i forhold til behandling af bivirkninger ved stamcelletransplantation, herunder CRS og neurologiske bivirkninger. For børn gælder at der skal være erfaring med allogen stamcelletransplantation. Behandling med CAR-T skal ske på højeste specialiseringsniveau for den pågældende sygdom, der behandles.

Endvidere, skal følgende specialer involveret i behandlingen være tilstede på sygehusematriklen, hvor der tilbydes behandling med CAR-T:

- Intern medicin: Hæmatologi (som minimum godkendt til specialfunktion vedr. varetagelse af autolog stamcelletransplantation/ knoglemarvstransplantation)
- Pædiatri ved behandling af børn (godkendt til specialfunktion vedr. varetagelse af allogen stamcelletransplantation/ knoglemarvstransplantation)
- Anæstesiologi (minimum intensiv terapi niveau 2)
- Neurologi

- Intern medicin: Kardiologi

Det anbefales som udgangspunkt desuden, at Klinisk Immunologi er på samme matrikel, men såfremt Klinisk Immunologi ikke er på samme matrikel, skal der foreligge procedurebeskrivelser for klinisk immunologisk vurdering af patienten før og under leukaferesen, håndtering og frigivelse af leukaferese-komponenten med henblik på fremstilling af CAR-T produktet og for kommunikation af sporbarhedsdata med leverandøren af CAR-T produktet. Endelig skal der være beskrevne procedurer for og faciliteter til modtagelse og opbevaring af CAR-T produktet efter leverandørens retningslinjer på den matrikel, hvor behandlingen skal gives.

Hvis den primære sygdom, der skal behandles med CAR-T ikke er en hæmatologisk sygdom skal den specialfunktion, hvorunder sygdommen hører, være godkendt til varetagelse på samme matrikel som de ovenfor nævnte fem specialer, dog kun pædiatri ved behandling af børn.

Klinisk Immunologi skal desuden have godkendelse til at varetage tolkning, rådgivning (Regionsfunktion 14 i specialevejledning for klinisk immunologi) og udførelse af leukaferese, hvilket indbefatter godkendelse fra Styrelsen for Patientsikkerhed iht. Vævsloven og tilladelse efter Vævslovens § 46 til aktiviteterne donation, udtagning og testning.

Grundet behandlingens og eventuelle bivirkningers kompleksitet, de mange involverede specialer, og de relativt få patienter, bør der foreligge kliniske vejledninger og samarbejdsaftaler mellem de involverede specialer, som beskriver det daglige samarbejde.

Foruden de specifikke krav til varetagelse af specialfunktioner, som fremgår af de enkelte specialevejledninger, samt ovenstående, gælder de generelle krav til varetagelse, som beskrevet i *Specialeplanlægningens -begreber, principper og krav*, herunder, at det pågældende sygehus skal sikre høj kvalitet i varetagelsen af specialfunktionen, og at der sker en løbende dokumentation af indsatsen<sup>7</sup>. Det forudsættes her, at der indberettes til relevante kliniske kvalitetsdatabaser, og at der bliver reageret på lokal og national kvalitetsmonitorering.

Der er desuden en række specifikke krav til laboratoriefaciliteter, som skal fremstille eller håndtere CAR-T produkter, som falder uden for specialeplanens rammer.

---

<sup>6</sup> Direktiv 2004/23/EF om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler.

<sup>7</sup> Specialeplanlægning. Begreber, principper og krav. April 2015. [Rapport \(sst.dk\)](#)