

Kymriah (tisagenlecleucel) vid akut lymfatisk B-cellsleukemi

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-05-17

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Kymriah kan användas till pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation, eller vid andra eller senare recidiv.

Nedanstående bedömning avser Kymriah vid indikationen akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL). NT-rådet har inför rekommendationen rådgjort med Nationella arbetsgruppen för CAR T-behandling.

Tillståndets svårighetsgrad är **mycket hög**.

Åtgärdens effektstorlek är **stor**.

Tillståndet är **mycket sällsynt**.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är **låg**.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är **låg**.

Indikationen för Kymriah vid B-ALL avser en mycket liten patientgrupp med ett mycket svårt sjukdomstillstånd för vilket det är svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier. Kymriah kan ge stora hälsovinster för en patientgrupp för vilken det är angeläget att utöka möjligheten till potentiellt botande behandling. Därför kan den mycket höga osäkerheten i bedömningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår accepteras.

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) sannolikt ligger någonstans mellan 500 000 – 1 100 000 kr jämfört med individualiserad kemoterapibehandling syftande till allogen stamcellstransplantation.

I samband med nationell samverkan har förhandlingar genomförts med företaget. Förhandlingarna har resulterat i ett avtal som förutsätts tecknas av de regioner som avser utföra behandling med Kymriah.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Kymriah kan betraktas som kostnadseffektivt vid behandling av B-ALL.

Om läkemedlet

Kymriah (tisagenlecleucel) är en CAR T-cellsterapi. Kymriah består av patientens egna T-celler som modifieras med en viral vektor innehållande chimär antigenreceptor (CAR). När CAR-T-cellen binder till CD19 stimuleras T-cellsaktivering, proliferation, sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till celledöd av CD-19 uttryckande målceller som kan vara både cancerceller och normala B-celler.

Aktuell indikation för Kymriah (B-ALL):

Behandling av pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation, eller vid andra eller senare recidiv.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-08-23.

Aktuell ICD 10-kod är C91.0B Akut lymfatisk leukemi (pre-B-ALL, B-ALL).

Kymriah är ett rekvisionsläkemedel och administreras som en engångsinfusion där patientens egna modifierade T-celler förs tillbaka. Kymriah måste administreras på en certifierad klinik, med säkerställda kunskaper och resurser att hantera de potentiellt mycket allvarliga biverkningarna.

Bedömning av platsen i terapin

Bedömningen avser Kymriah vid indikationen akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL). NT-rådet har inför rekommendationen rådgjort med Nationella arbetsgruppen för CAR T-behandling.

Tillsvidare bör eventuell användning av Kymriah för individuella patienter diskuteras på nationell nivå. Barn med ALL som kan vara aktuella för Kymriah ska diskuteras på nationell barnonkologisk konferens. Unga vuxna (18–25 år) ska diskuteras i Svenska Vuxen ALL-gruppen SVALL innan behandlingsbeslut tas.

Behandlade patienter ska följas genom regelbundna kontroller och registreras i lokala kvalitetsregister. Behandlande sjukhus kommer att rapportera till EBMT:s (European Society for Blood and Marrow Transplantation) patientregister.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 år med B-ALL som är refraktära, recidiverande efter transplantation, eller vid andra eller senare återfall har en mycket dålig prognos och hög mortalitet. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som stor (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Klinisk säkerhet och effekt av Kymriah har studerats i en huvudstudie ELIANA samt två stödjande studier, ENSIGN och B2101J. TLV betraktar i sin utvärdering ELIANA och ENSIGN som mest relevanta då dosering av Kymriah sker enligt godkänd indikation. Samtliga studier var öppna, icke-randomiserade och saknade kontrollarm.

ELIANA

Enkelarmad fas II-studie som inkluderade 92 patienter (ITT-population) med refraktär eller recidiverande B-ALL, varav 75 patienter (modifierad ITT-population, mITT) genomgick behandling med Kymriah. Data samlades in under ca 2 år (april 2015-april 2017). Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) inkluderande komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning (CRi) bedömt av oberoende kommitté inom tre månader från infusion av Kymriah. Svaret skulle bibehållas i minst 28 dagar för att räknas som giltigt. 61 patienter svarade på behandlingen (ORR 81 % i mITT-populationen, KI 95 % 70,9-90,0). Av dessa uppnådde 45 patienter CR och 16 CRi. Alla patienter som uppnådde CR eller CRi uppvisade också MRD (minimal residual disease) -negativitet. 95 procent av dessa (58 av 61) var MRD-negativa 28 dagar efter infusion med Kymriah. 17 av de 61 patienter som uppnådde CR eller CRi återföll efter behandling med Kymriah enligt bedömning av oberoende kommitté. Återfallen skedde mellan dag 48 och 269 efter remission. Av de patienter som behandlades med Kymriah hade 19 dött. Sannolikheten för överlevnad för ITT-populationen var 77,4 procent vid 6 månader och 70,3 procent vid 12 månader. Cytokinfrisättningsyndrom rapporterades hos 77 procent (47 % av grad 3 eller 4) av patienterna i ELIANA.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Avsaknaden av kontrollarm i studierna gör bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ mycket svår. Med anledning av att uppföljningstiden i studierna av Kymriah är kort bedömer TLV att det finns stora osäkerheter gällande behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnaden. Att patienter genomgick annan cancerbehandling eller stamcells-transplantation i remission på Kymriah ökar osäkerheten i analysen av klinisk effekt av Kymriah.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mycket sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

TLV:s kliniska experter uppskattar antalet patienter som skulle behandlas med Kymriah till mellan 2 och 7 per år vid behandling enligt indikation för B-ALL.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV bedömer att jämförelsealternativ till Kymriah är en individualiserad kemoterapibehandling syftande till allogen stamcellstransplantation. TLV bedömer att underlaget är mycket osäkert och presenterar därför inte ett grundscenariot utan ett spann. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger någonstans mellan 500 000 – 1 100 000 kr jämfört med individualiserad kemoterapibehandling syftande till allogen stamcellstransplantation.

Ett nationellt förhandlat avtal finns framtaget för Kymriah. Avtalet förutsätts tecknas av de regioner som utför behandling med Kymriah.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten i resultaten är mycket hög då underlaget är mycket begränsat vid bedömning av viktiga parametrar i den hälsoekonomiska modellen varför antaganden görs för dessa. Andelen potentiella långtidsöverlevare med både Kymriah och jämförande behandling, omfattning av IVIG-behandling samt den ökade mortaliteten för långtidsöverlevare i förhållande till normalpopulationen är faktorer som har stor påverkan på kostnaden per QALY men där data saknas. Därför bygger dessa faktorer i den hälsoekonomiska modellen på antaganden. Data med mycket begränsad uppföljningstid ligger således till grund för lång extrapolering av effekt då denna behandling är potentiellt botande. Underlaget i TLV:s utvärdering är mycket begränsat och det exakta numerära resultatet av kostnaden per vunnet QALY är därmed mycket osäkert.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[ELIANA](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.