



Zynteglo (autologa cd34-positiva celler, genetiskt modifierade till att uttrycka β A-T87Q-globingenen) vid β -thalassemia

NT-rådets yttrande till regionerna 2020-11-30

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att inte använda Zynteglo

Tillståndets svårighetsgrad är måttlig för den patientgrupp som är aktuell för behandling med Zynteglo.

Åtgärdens effektstorlek bedöms stor, men är osäker.

Tillståndet är mindre vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

Den hälsoekonomiska värderingen av Zynteglo har genomförts genom FINOSE, ett samarbete mellan HTA-myndigheterna i Norge (Legemiddelsverket), Finland (Fimea) och Sverige (TLV). FINOSE har presenterat två hälsoekonomiska scenarier, där kostnaden per vunnet QALY skattas till 1,8 Mkr respektive till 2,1 Mkr. Det finns en rad osäkerheter i den hälsoekonomiska värderingen, bland annat gällande hur länge effekten av behandlingen bibehålls.

Eftersom svårighetsgraden bedöms måttlig för den patientgrupp som omfattas av indikationen för Zynteglo, är betalningsviljan för behandlingen lägre än för ett tillstånd av hög svårighetsgrad. Den stora osäkerheten i den kliniska dokumentationen påverkar också betalningsviljan, trots att effekten av Zynteglo bedöms vara stor.

En förhandling med företaget har genomförts tillsammans med Norge, Danmark, Finland och Island med FINOSE-rapporten som grund. Förhandlingen resulterade inte i villkor för pris eller en avtalsmodell som gör att Zynteglo kan bedömas som kostnadseffektivt.



Om läkemedlet

Zynteglo är en genterapi i form av en genetiskt modifierad autolog CD34+ -cellberikad population som innehåller hematopoetiska stamceller (HSC) transducerade med lentiviral vektor (LVV) som kodar för β A-T87Q-globingenen.

Zynteglo erhöll villkorat marknadsgodkännande i EU den 29 maj 2019.

Fullständig indikation: Zynteglo är avsett för behandling av patienter från 12 år och uppåt med transfusionsberoende β -thalassemia (TDT) som inte har en β^0/β^0 -genotyp, för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig men som saknar en human leukocytantigenmatchad (HLA) HSC-donator.

Zynteglo är ett rekvisionsläkemedel och får endast administreras på sjukhus. Zynteglo ges som en engångsbehandling.

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

Indikationen för Zynteglo omfattar patienter med β -thalassemia intermedia och major, men omfattar inte den svåraste sjukdomsformen som orsakas av β^0/β^0 genotyp där patienten inte producerar något funktionellt β -globin alls. Patienter med transfusionsberoende beta-thalassemi kräver regelbundna blodtransfusioner för överlevnad och för att främja längdtillväxt, fysisk funktionsförmåga, och för att undvika komplikationer som till exempel förstörd mjälte. De kroniska blodtransfusionerna kan leda till järnöverskott och potentiellt skadlig järninlagring i kroppen, vilket gör att behandling med järnbindande läkemedel behövs. Sjukdomen bedöms hos patienter med god följsamhet till nuvarande behandling ha begränsad inverkan på hälsorelaterad livskvalitet och förväntad livslängd, men behandlingen är livslång och har stora praktiska konsekvenser för patienten. Den kliniska expert NT-rådet och TLV har rådgjort med menar att patienter med dålig följsamhet till nuvarande behandling är mest relevant för behandling med Zynteglo.

Åtgärdens effektstorlek

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

Effektdata för Zynteglo grundas på två enkelarmade, öppna fas 1/2-studier (HGB-204 och HGB-205) och två enkelarmade, öppna fas 3-studier (HGB-207 och HGB-212) i sammanlagt 32 patienter över 12 år med transfusionsberoende beta-thalassemi och som inte hade genotyp β^0/β^0 . Primärvariabeln var transfusionsoberoende (TI) definierat som ett viktat genomsnittligt Hb ≥ 9 g/dL utan några erytrocyttransfusioner under en kontinuerlig period av ≥ 12 månader vid vilken tidpunkt som helst

under studien efter infusion av Zynteglo. Data som redovisas i FINOSE-rapporten härrör från ett uttag i juni 2019.

Av de 32 patienterna gick 24 att utvärdera för transfusionsberoende (TI). Av dessa 24 patienter uppnådde 20 (83,3 %) TI. Vid sista uppföljningstillfället hade alla 20 patienter bibehållit detta tillstånd. För de 4 patienter som inte uppnådde TI, observerades en reduktion i transfusionsfrekvens på mellan 20,7 % och 100 % från sex månader efter infusion av Zynteglo tills sista follow-up. 17 patienter hade en uppföljningstid på ≥ 2 år och 7 patienter hade en uppföljningstid på ≥ 4 år.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Det saknas evidens för om effekten av Zynteglo kvarstår över tid. Den kliniska dokumentationen baseras i nuläget på relativt få patienter vilket gör effektstorleken osäker. Behandlingen bedöms kunna medföra en gynnsam indirekt effekt på järninlagring i och med den minskade transfusionsbördan. Enligt TLV är den relativa vinsten med Zynteglo jämfört med blodtransfusioner och järnbindande behandling svårbedömd både vad gäller järnrelaterad morbiditet och mortalitet samt hälsorelaterad livskvalitet eftersom det saknas studier kring detta och eftersom det är osäkert vilken den långsiktiga morbiditeten och mortaliteten är med dagens behandling av β -thalassemi.

Förekomst av tillståndet

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

På grund av avsaknad av register för uppföljning av beta-thalassemi, finns begränsat med information om antal patienter med transfusionsberoende beta-thalassemi. Enligt TLV:s rapport, som hänvisar till Socialstyrelsens patientregister, har 153 patienter fått diagnosen beta-thalassemi och behandlats med blodtransfusion under perioden 2005-2018. FiNoSe-rapporten uppskattar att omkring 20-40% av patienter med transfusionsberoende beta-thalassemi kan vara aktuella för behandling med Zynteglo.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Läkemedelskostnaden för att behandla en patient med Zynteglo är omkring 17 miljoner kronor. Den hälsoekonomiska värderingen baseras på en jämförelse med livslång blodtransfusion i kombination med järnbindande läkemedel. På grund av avsaknad av långtidsdata är det osäkert huruvida alla patienter som omfattas av indikationen kommer att ha en överlevnadsvinst. FINOSE har därför presenterat två hälsoekonomiska scenarier, med och utan överlevnadsvinst. Detta resulterar i en kostnad på 1, 8 miljoner kronor respektive 2, 1 miljoner kronor per vunnet QALY.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

De huvudsakliga osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är huruvida effekten (erhållet transfusionsberoende) för Zynteglo är ihållande på lång sikt, samt storleken på de eventuella överlevnadsvinster som orsakas av att järninlagringsrelaterade komplikationer kan undvikas. Vidare är den hälsoekonomiska modellen även mycket känslig för de nyttovikter som tillskrivs behandling med järnbindande läkemedel.



Referenser

[FINOSE hälsoekonomisk värdering](#)
[TLV:s kompletterande hälsoekonomisk rapport](#)
[Produktresumé](#)
[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)
Pivotala studier:
[HGB-204 och HGB-207](#)
[HGB-204](#)
[HGB-212](#)

Klinisk expert som deltagit i bedömningen

Honar Cherif, Uppsala Akademiska sjukhus

Närvarande vid beslut

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

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.