

Underlag för beslut i regionerna

Libmeldy (autolog CD34⁺-berikad cellfraktion transducerad med genen för arylsulfatas A)

Infusionsvätska

Utvärderad indikation

Libmeldy är avsett för behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:

- hos barn med seninfantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen,
- hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas.

Datum för expediering av underlag: 2022-02-21

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

FINOSE

FINOSE är ett samarbete inom hälsoekonomiska utvärderingar mellan tre nordiska myndigheter i Finland, Norge och Sverige: Fimea, NoMA och TLV.

Samarbetet innebär att myndigheterna gör gemensamma utvärderingar av läkemedel, både avseende relativ effekt och hälsoekonomi.

Detta underlag behöver läsas tillsammans med rapporten som skrivits inom FINOSE för Libmeldy vid den aktuella indikationen. Detta underlag är endast en sammanfattning av utredningens huvuddrag och FINOSE:s bedömningar.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Kliniska experten Göran Solders (docent/överläkare, Neurologkliniken Karolinska Universitetssjukhuset) har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Orchard Therapeutics

Diarienummer: 1786/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Bakgrund

TLV har tillsammans med motsvarande myndigheter i Finland och Norge tagit fram en gemensam utvärderingsrapport för genterapin Libmeldy inom samarbetet FINOSE. Den fullständiga rapporten är skriven på engelska och är publicerad på de tre myndigheternas webbplatser. Det här dokumentet sammanfattar utredningens huvudpunkter och FINOSE:s bedömningar.

Sammanfattning av utredningen och FINOSE:s bedömningar

- Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en sällsynt ärftlig sjukdom som kännetecknas av mutationer i genen som behövs för att tillverka enzymet arylsulfatas A (ARSA). ARSA bryter ner ämnen som kallas sulfatider. Mutationer i ARSA genen leder till att sulfatider ansamlas i cellerna och skadar nervsystemet och andra organ. Symtomen yttrar sig i form av bland annat gångsvårigheter, gradvis försämrad kognition och psykisk hälsa och leder till kraftigt förkortad livslängd.
- Sjukdomen kan delas in i fyra former beroende på vid vilken ålder sjukdomen debuterar. Seninfantil form debuterar före 30 månaders ålder, tidigt juvenil form debuterar mellan 30 månader och sju år, sent juvenil debuterar mellan sju och 16 år samt adult form som debuterar hos personer 17 år eller äldre.
- Libmeldy är avsett för behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:
 - hos barn med seninfantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen,
 - hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas
- Libmeldy är en genterapi där funktionella ARSA-gener förs in i (transduceras) stamceller (CD34 positiva celler) som isolerats från patientens benmärg eller blod. De genmodifierade cellerna förs tillbaka till patienten där de delar sig och producerar nya blodceller som bär genmodifieringen. Läkemedlet ges som en engångsbehandling genom infusion och måste ges på en specialistklinik med erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation. Behandling med Libmeldy syftar till att förhindra sjukdomsutbrott hos patienter som ännu inte fått symtom och till att bromsa sjukdomsförloppet hos patienter som har symtom då behandlingen genomförs.
- Det finns för närvarande ingen botande behandling för MLD men patienterna får symtomlindrande behandling och hjälpmedel som underlättar vardagen. Vården sker initialt i hemmet men i senare skeden av sjukdomsförloppet behöver patienterna vård på sjukhus. Symptomlindrande läkemedel består bland annat av antiepileptiska, smärtlindrande och ångstdämpande läkemedel och patienterna kan behöva hjälpmedel som exempelvis rullstol. I sena skeden av sjukdomen är vården palliativ.
- FINOSE bedömer att relevant jämförelsealternativ till Libmeldy är bästa understödande vård.
- Behandlingseffekten av Libmeldy utvärderas genom en integrerad analys av resultaten från två öppna enkelarmade studier, 201222 (färsk cellberedning) och 205756 (kryoförvarad cellberedning) vilka omfattar totalt 28 patienter. Dessutom

behandlades åtta patienter inom ramen för program för ökad läkemedelstillgång, "compassionate use" och "hospital exemption" program.

- Eftersom studierna saknar kontrollarm jämförs behandlade patienter med obehandlade patienter med naturligt sjukdomsförlopp. Sjukdomens naturliga förlopp beskrivs i studien TIGET NHx, 204949 vilken omfattar totalt 31 patienter.
- I studierna utvärderades två koprimära effektmått två år efter behandling; det grovmotoriska måttet "gross motor function measure", GMFM samt enzymatisk ARSA-aktivitet i blodceller, "peripheral blood mononuclear cells", PBMC. Bland de sekundära utfallsmåtten ingick överlevnad, neurologiska och psykologiska test, bibehållandet av transducerade celler över tid samt det sju gradiga motoriska måttet, "gross motor function classification in MLD", GMFC-MLD. En GMFC-MLD nivå på 0 motsvarar normal motorisk funktion för barnets ålder och en GMFC-MLD nivå på 6 innebär att barnet förlorat viljestyrd rörelseförmåga och inte längre kan röra kropp eller huvud.
- Av de presymtomatiska patienterna, uppnådde 71,0 % (95 % KI: 60,4–81,7; $p < 0,001$) seninfantila och 52,4 % (95 % KI: 25,1–79,6; $p=0,008$) tidigt juvenila det koprimära effektmåttet om en minst tio procent förbättring i GMFM jämfört med obehandlade patienter i TIGET NHx-studien. Hos tidigt juvenila patienter med symptom sågs en tydlig trend (28,7 %, 95% KI: -14,1–71,5; $P=0,350$) men skillnaden mellan behandlade och obehandlade patienter i TIGET NHx-studien var inte statistiskt signifikant.
- Även det andra koprimära effektmåttet uppnåddes, då en statistiskt signifikant ökning av ARSA-aktiviteten i PBMC sågs två år efter behandling, jämfört med baslinjen före behandling hos både presymtomatiska patienter (20,0 gånger högre; $p < 0,001$) och tidigt symtomatiska patienter (4,2 gånger högre; $p=0,004$).
- Vid långtidsuppföljning av studierna var alla seninfantila patienter som behandlats med Libmeldy fortfarande vid liv. Som jämförelse hade samtliga obehandlade patienter i TIGET NHx-studien avlidit mellan fyra och sex års ålder. Flera av de behandlade seninfantila patienterna hade äldre syskon med sjukdom vilka alla avlidit före sju års ålder. Resultaten var inte lika tydliga för tidigt juvenila patienter vilket kan bero på att gruppen innehåller få patienter.
- Utav 15 behandlade seninfantila patienter bibehöll [-----] en GMFC-MLD nivå på 0, vilket motsvarar en nivå som är normal för jämnåriga, friska barn. Jämfört med jämnåriga, obehandlade patienter hade [-----] behandlade patienter en lägre GMFC-MLD nivå vid uppföljningsperiodens slut. Utav [---] behandlade presymptomatiska tidigt juvenila patienter bibehöll [---] en GMFC-MLD nivå på 0, vilket var en lägre GMFC-MLD nivå än hos obehandlade patienter i TIGET NHx-studien samt hos obehandlade syskon. [---] de tidigt juvenila patienter som hade symptom när behandlingen genomfördes hade en GMFC-MLD nivå på 0 vid uppföljningsperiodens slut.
- FINOSE bedömer att det föreligger osäkerheter kring hur jämförbara de behandlade patienterna och patienterna i TIGET NHx-studien är, då patienterna i TIGET NHx-studien verkar ha ett långsammare sjukdomsförlopp.
- Till följd av den begränsade uppföljningstiden bedömer FINOSE att det föreligger osäkerheter kring biverkningar som kan uppträda på längre sikt. Den enda biverkan som i studierna rapporterats som en direkt följd av behandling med Libmeldy är uppkomsten av antikroppar riktade mot ARSA enzymet. FINOSE bedömer att

studiernas låga patientantal medför stora osäkerheter kring vilka ovanliga biverkningar behandling med Libmeldy kan orsaka.

- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell (en så kallad "partitioned survival model") för att skatta kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) för behandling med Libmeldy jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. Företaget har valt att modellera den kliniska effekten främst med utgångspunkt från det sekundära utfallsmåttet från den kliniska registreringsstudien 201222, som var förbättring av motorisk förmåga utifrån GMFC-MLD nivå specifikt för patienter med MLD. Dessa jämfördes med patienter med naturligt sjukdomsförlopp för en MLD-population som utvärderas efter 24 månader. Klassificeringen av klinisk effekt i den hälsoekonomiska modellen baserades på hur väl patienterna svarade på behandling och delades in i fyra nivåer, full respons (nivå 0), partiell stabil respons (nivå 1–2), partiell respons och instabil/ofullständig respons.
- Företagets pris för Libmeldy är cirka 30 miljoner kronor (NOK) för en engångsbehandling. Till detta tillkommer kostnader för skörd och transplantation av celler på cirka 1,2 miljoner kronor (NOK). Detta ska jämföras med kostnaden för omfattande livslång vård i hemmet och sjukhusinläggning. I företagets scenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 1 246 000 NOK.
- FINOSE presenterar två scenarier, i den första analysen har klinisk effekt (de patienter som svarar på behandling) klassificerats om för de patienter som har alltför kort uppföljningsdata för att kunna konstatera om den kliniska effekten har stabiliserats (scenario 1), i den andra analysen har klinisk effekt kategoriserats med utgångspunkt från företagets scenario, men effekten antas endast vara ihållande i 15 år, och därefter antas effekten vara samma som i jämförelsearmen (scenario 2).
- Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) skattas till 3 225 000 kronor (NOK) för scenario 1 respektive 3 151 000 kronor för scenario 2. Resultat för samtliga subgrupper presenteras också i rapporten. När scenario 1 och scenario 2 kombineras skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 6 360 000 kronor (NOK).
- FINOSE har identifierat flera osäkerheter i företagets scenario. En osäkerhet är klassificeringen av klinisk effekt, det vill säga klassificeringen av de patienter som svarar på behandling med Libmeldy. Enligt FINOSE är uppföljningstiden för kort för att kunna dra slutsatser om vilka patienter som kommer att ha ihållande effekt av behandling med Libmeldy. Behandlingseffekten relaterad till sjukdomsprogressionen kan därför inte med säkerhet avgöras. Dessa osäkerheter har adresserats i FINOSE:s scenarier.
- FINOSE har utfört flera envägs-känslighetsanalyser för att undersöka hur resultatet påverkas av justeringar i enskilda parametrar. De parametrar som har störst betydelse för resultatet i modellen, förutom företagets pris, är antaganden avseende klassificeringen av klinisk effekt (de som svarar på behandling) och vid vilken GMFC-MLD nivå effekten stabiliserar och vidare om effekten kommer att vara ihållande under en livstids tidshorisont.
- Sammantaget leder det begränsade patientantalet som observerats i de kliniska studierna, den begränsade uppföljningstiden samt att studierna är icke-randomiserade och saknar kontrollarm till osäkerheter i företagets underlag.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.