

Underlag för beslut i regionerna

Zynteglo (autolog CD34+ -cellberikad population som kodar för β A-T87Q- globingenen)

Infusionsvätska, dispersion

Utvärderad indikation

Skrivning enligt produktresumén: 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.

Datum för expediering av underlag: 2020-04-30

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.

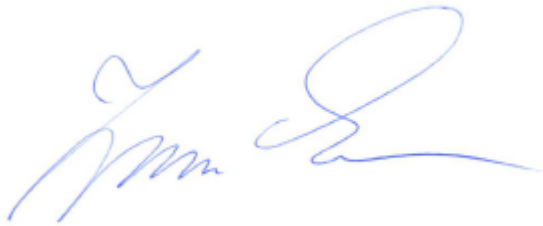
FINOSE

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

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

Detta underlag behöver läsas tillsammans med rapporten som skrivits inom FINOSE för Zynteglo vid den aktuella indikationen. Huvuddelen av utredningen redovisas i FINOSE-rapporten. Endast nationella delar av utvärderingen ingår i detta underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Inger Erlandsson
TF generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (hälsoekonom), Anna Strömgren (medicinsk utredare) och Elin Borg (jurist)

Kliniska expert Honar Cherif, docent, överläkare. Han 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: Bluebird bio (Netherlands) B.V.

Diarienummer: 687/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Utvärderingen av Zynteglo har gjorts inom ramen för det nordiska FINOSE-samarbetet. En gemensam utvärderingsrapport finns publicerad på www.tlv.se.

β -thalassemie är en ovanlig ärftlig blodsjukdom som leder till anemi med symtom som trötthet, svaghet och andnöd. Patienter med β^0/β^0 -genotyp producerar inget β -globin och har en svår form av sjukdomen som debuterar tidigt i barndomen. Patienter som inte har genotypen β^0/β^0 producerar lite β -globin och i denna grupp varierar symtom och svårighetsgrad mellan individer. Vid transfusionsberoende β -thalassemie behöver patienterna regelbundna blodtransfusioner för överlevnad samt för att främja längdtillväxt, fysisk funktionsförmåga, hälsorelaterad livskvalitet och för att undvika komplikationer som till exempel förstörd mjälte. De kroniska blodtransfusionerna kan leda till järnöverskott och potentiellt skadlig järninlagring i kroppen med följdkomplikationer som levercirros, hjärtsjukdom och endokrina sjukdomar som diabetes och sterilitet. Med de idag tillgängliga behandlingarna kan många symtom och komplikationer förhindras.

Zynteglo är en genterapi och autolog hematopoietisk stamcellsterapi. Zynteglo har sär läkemedelsstatus och erhöll villkorat marknadsgodkännande den 29 maj 2019 för behandling av patienter från 12 år och uppåt med transfusionsberoende β -thalassemie som inte har en β^0/β^0 -genotyp för vilka hematopoietisk stamcellstransplantation är lämplig men som saknar en donator.

Svårighetsgraden bedöms vara medelhög på gruppnivå.

Relevant jämförelsealternativ till Zynteglo är regelbundna blodtransfusioner och järnbindande läkemedel. Detta i linje med finska, norska och svenska behandlingsriktlinjer.

Behandling med Zynteglo har i kliniska studier visats ge transfusionsberoende i en majoritet av patienterna (20 av 24 patienter) och hos övriga (4 av 24 patienter) ett minskat transfusionsbehov. Effektens storlek är osäker på grund av det låga patientantalet i studierna. Effektens varaktighet förväntas vara livslång men även detta är förknippat med osäkerhet eftersom långtidsdata bortom två år efter transplantations-tillfället är begränsad. Behandlingen bedöms kunna medföra en gynnsam indirekt effekt på järninlagring i och med den minskade transfusionsbördan. TLV har dock svårt att bedöma den relativa vinsten med Zynteglo jämfört med jämförelsealternativet både vad gäller järnrelaterad morbiditet och mortalitet samt hälsorelaterad livskvalitet eftersom det saknas studier och eftersom det är osäkert vilken den långsiktiga morbiditeten och mortaliteten är dagens behandling av β -thalassemie.

Företagets pris för Zynteglo är cirka 17 miljoner kronor för en engångsbehandling. Detta ska jämföras med kostnaden för livslång behandling med blodtransfusioner och järnbindande läkemedel på nästan 7,2 miljoner kronor med en diskonteringsränta på 3 procent.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en DICE¹-simulering. I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 1 389 000 kronor jämfört med livslånga blodtransfusioner och järnbindande läkemedel.

TLV/FINOSE bedömer att det finns osäkerheter med företagets grundscenario avseende antaganden kring antalet blodtransfusioner per år, de nyttovikter som tillskrivs järnbindande läkemedel, andelen som använder subkutan respektive oralt järnbindande läkemedel, samt skillnader i överlevnadsvinst mellan behandlingarna.

TLV/FINOSE presenterar två scenarioanalyser med och utan överlevnadsvinster, samt justeringar av de övriga ovanstående osäkra parametrarna, med resultaten 1 761 000 kronor respektive 2 137 000 kronor per vunnet QALY.

FINOSE har utfört flera envägs känslighetsanalyser för att undersöka hur resultatet påverkas av individuella parametrar. Det råder stor osäkerhet gällande antagandet om ihållande effekt det vill säga om uppnått transfusionsberoende (TI) eftersom det saknas långtidsdata. Om effekten antas behålls vara ihållande i 10 år, ökar kostnaden per vunnet QALY till 5 372 000 kronor.

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.

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

¹ DICE=Discretely Integrated Condition Event

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
	2.1 Svårighetsgrad.....	1
3	Hälsoekonomi	2
4	Uppföljning	2
5	Den etiska plattformen.....	2
6	Referenser.....	3
7	Appendix	3
	7.1 Information för att kunna bedöma hur många patienter som kanske kan behandlas med Zynteglo.....	3

1 Bakgrund

TLV har tillsammans med motsvarande myndigheter i Finland och Norge tagit fram en gemensam utvärderingsrapport för Zynteglo inom samarbetet FINOSE. Den rapporten har legat till grund för TLV:s utredning av Zynteglo.

2 Medicinskt underlag

Se FINOSE-rapport för Zynteglo, avsnitt 2 och 3.

2.1 Svårighetsgrad

Sjukdomsbilden vid β -thalassemia beror på vilka mutationer man bär i generna för β -globin och i vilken grad produktion av funktionellt β -globin hämmas. I informationen från Socialstyrelsen om β -thalassemia, senast reviderad 2018, används den äldre svårighetsgradsindelningen *silent carrier*, *minor*, *intermedia* och *major* [1]. Den form av sjukdomen som omfattas av Zynteglos indikation spänner över *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. I och med att Zynteglo är indicerat för patienter som är lämpliga för allogen human stamcellsterapi (HSCT) faller även patienter med svårare hjärt- eller leverkomplikationer bort från behandling med Zynteglo [2].

Vid *β -thalassemia intermedia* är inte anemin så uttalad och regelbundna blodtransfusioner behövs bara undantagsvis vid otillfredsställande längdtillväxt, skelettutveckling eller hjärtpåverkan. Järnöverskottet kan vid denna sjukdomsform leda till komplikationer som hjärtsvikt och hormonbrist. Det är också vanligt att personer med *thalassemia intermedia* har förstörd mjälte och lever. Vid *β -thalassemia major* är längdtillväxt, skelettutveckling eller hjärtpåverkan vanligare och benskörhet ger ökad risk för benbrott. Lever- och mjälteförstoring uppkommer också tidigare. Med regelbundna erytrocyttransfusioner går det dock att undvika de flesta av symtomen som orsakas av anemi. Transfusionerna ger dock ett järnöverskott som med bristfällig behandling kan orsaka organskador och exempelvis diabetes, underfunktion av sköldkörteln och bisköldkörteln, muskelskramper, brist på tillväxthormon och försenad pubertet. Järnbindande läkemedelsbehandling kan förebygga järninlagring och dess komplikationer och med nya läkemedel och en längre erfarenhet av att använda dem så är prognosen idag betydligt förbättrad och därmed också den förväntade livslängden [ref SoS]. Vid TLV:s utvärdering av subvention för det järnbindande läkemedlet Exjade (dnr 2986/2009) redovisade företaget data för hälsorelaterad livskvalitet vid transfusionsberoende β -thalassemia från 274 patienter i en internationell klinisk studie där patienterna övergick från Desferal till Exjade. Den uppmätta livskvaliteten uppmättes med SF-36 och översattes till EQ-5D-baserade indexvärden hos patienterna på gruppnivå gav nyttovikter på 0,845 före och 0,882.

TLV:s anlitate svenska kliniska expert har framfört att Zynteglo passar bäst till patienter med dålig följsamhet till konventionell behandling med transfusioner och järnbindande läkemedel eftersom följsamhet är viktigt för behandlingsutfall vid konventionell behandling men mindre så med Zynteglo när behandlingseffekt väl har uppnåtts. Experten gissar att cirka en femtedel av patienterna har bristande följsamhet men lägger till att vissa av komplikationerna som kan uppstå i sig diskvalificerar patienterna från stamcellsterapi och Zynteglo.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för de patienter som omfattas av Zynteglos indikation på gruppnivå är medelhög. 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 vilket motiverar en medelhög svårighetsgrad.

3 Hälsoekonomi

Se FINOSE-rapport för Zynteglo, avsnitt 4 och 5.

4 Uppföljning

Se FINOSE-rapport för Zynteglo, avsnitt 7, "Post launch evidence generation".

Enligt den hälsoekonomiska analysen inom FINOSE för Zynteglo har några parametrar identifierats som påverkar modellen allra mest då de förändras, se tabell 1 nedan. I tabellen illustreras även hur dessa parametrar kan följas upp i de nationella registren.

Tabell 1: Identifierade parametrar att följa upp samt förslag på nationella uppföljningsmöjligheter

Identifierad parameter att följa upp	Nationell uppföljningsmöjlighet
Behandlingssvar (andel av patienter som uppnår transfusionsoberoende efter Zynteglobehandling i de kliniska prövningarna, transfusionsoberoende definierades som 12 månader utan erytrocyttransfusion samt ett medelvärde av hemoglobinnivå (Hb) ≥ 9 g/dl)	<i>Transfusionsbehov:</i> Patientregistret under Socialstyrelsen. Det går att följa typ av, antalet och tidpunkt för transfusioner via KVÅ-koder som förskrivarna behöver lägga in. Det är i nuläget oklart vilken täckningsgrad koderna har över hela Sverige.
Bibehållande av behandlingseffekt avseende patienternas Hb-nivå och transfusionsbehov	<i>Hb-nivå:</i> Vi saknar nationella uppföljningsmöjligheter
Mortalitet	Socialstyrelsens dödsorsaksregister
Livskvalitet	Vi saknar nationella uppföljningsmöjligheter

Tidsaspekt vid uppföljning:

Definitionen av transfusionsoberoende baseras på att Hb-nivåerna är normaliserade under en längre tidsperiod, och längden på den perioden avgör när det är möjligt att uppfylla kriteriet för transfusionsoberoende. I studierna användes en tidsperiod på 12 månader för att följa upp detta.

Då flera patienter är unga och de kommer att ha en förväntad överlevnad till drygt 65 år kommer det ta lång tid att följa upp effektmåttet mortalitet. Det finns stora utmaningar i denna parameter eftersom de olika dödsorsakerna som antingen är eller inte är relaterade till för höga järnnivåer kan vara många som är svåra att koppla. Dessutom är det en viss tidsfördröjning i registret vilket ytterligare försvårar tolkning av data.

Behov att följa upp behandlingseffekten på nordisk nivå:

Då patientantalet är litet ökar behovet av gemensam uppföljning mellan länderna.

5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. (2018). *Sällsynta tillstånd - Thalassemi*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/thalassemi/>
- [2] (2020, 2020-04-20). *Summary of product characteristics (Zynteglo)*. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_en.pdf

7 Appendix

7.1 Information för att kunna bedöma hur många patienter som kanske kan behandlas med Zynteglo

Data har hämtats in från Socialstyrelsens Läkemedelsregister (juli 2005–2019) och Patientregister (2005–2018).

Populationen som analyserats är de patienter som har fått diagnosen beta talassemi (D56.1). Vi har även information om vilken åldersgrupp patienten tillhörde när den fick sin första diagnos samt viss information om patienten fått en transfusion.

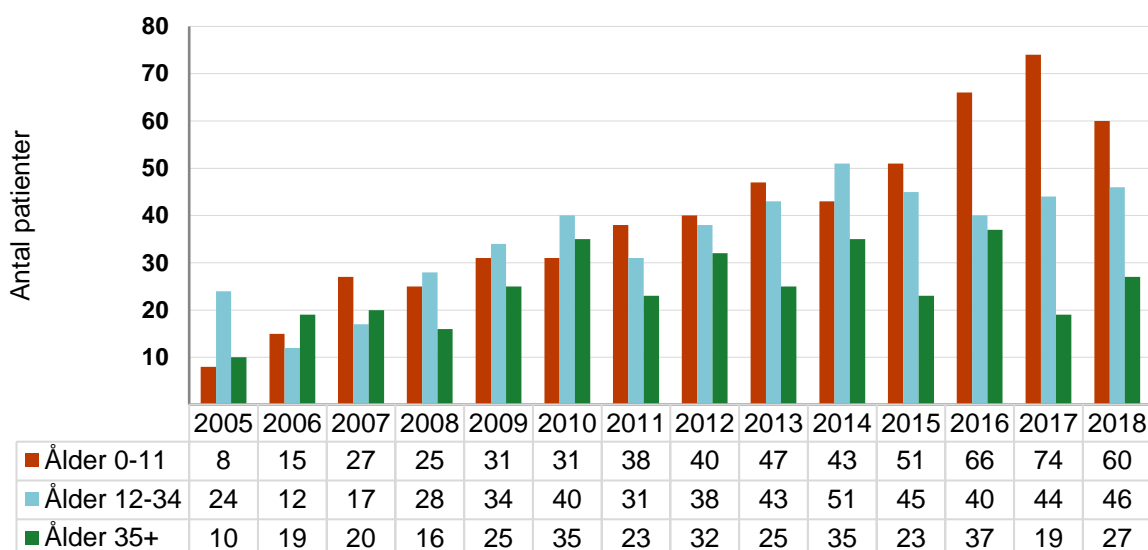
Från läkemedelsregistret har vi information om användning av läkemedel med ATC-koderna V03AC01, V03AC02, V03AC03.

7.1.1 Antal patienter som får diagnos för första gången

Under perioden 2005 – 2018 har sammanlagt 1 395 patienter fått diagnosen beta talassemi. Nedan finns en tabell som visar hur många patienter som fick sin första diagnos per år uppdelat på tre åldersgrupper.

Figur 1: Antal patienter som får första diagnos per åldersgrupp

Antal patienter som får första diagnos per åldersgrupp



7.1.2 Antal patienter som hämtar ut läkemedel

Sammanlagt har 170 patienter någon gång hämtat ut läkemedel under perioden juli 2005 – 2018. I tabellen nedan anges hur många patienter som har hämtat ut minst ett av läkemedlen under ett år. Nedan finns även en lista över alla läkemedel som någon gång har lämnats ut.

Tabell 2: Antal patienter som hämtar ut läkemedel

År	Antal patienter som hämtar ut läkemedel	Antal patienter som hämtar ut läkemedel för första gången
2005	4	3
2006	11	7
2007	17	7
2008	28	9
2009	33	6
2010	44	10
2011	53	8
2012	63	9
2013	68	9
2014	72	3
2015	83	9
2016	99	12
2017	110	11
2018	106	6
2019	116	8

Tabell 3: Alla läkemedel som någon gång hämtats ut av en patient

Alla läkemedel som någon gång hämtats ut av en patient
Deferipron Evolan, filmdragerad tablett 500 mg
Deferoxamin pump

Desferal, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Medartuum AB
Desferal, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Novartis
Desferal, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Orifarm AB
Desferal, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Paranova
Desferal, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Pharmachim AB
Desferin, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Orifarm AB
EXJADE, dispergerbar tablett 125 mg
EXJADE, dispergerbar tablett 250 mg Medartuum AB
EXJADE, dispergerbar tablett 250 mg Novartis Sverige AB
EXJADE, dispergerbar tablett 500 mg Novartis Sverige AB
EXJADE, dispergerbar tablett 500 mg Orifarm AB
EXJADE, filmdragerad tablett 180 mg
EXJADE, filmdragerad tablett 360 mg
EXJADE, filmdragerad tablett 90 mg
Extempore ATC-kod V03AC01 Deferoxamin
Ferriprox, filmdragerad tablett 1000 mg
Ferriprox, filmdragerad tablett 500 mg
Ferriprox, filmdragerad tablett 500 mg Apotex Nederland BV
Ferriprox, filmdragerad tablett 500 mg Paranova Läkemedel AB
Ferriprox, oral lösning 100 mg/ml

7.1.3 Antal patienter som behandlats med transfusion

I patientregistret är det möjligt att rapportera in åtgärds-koder så som olika sorters blodtransfusioner. Dessa åtgärds-koder har en begränsad täckningsgrad och sannolikt finns ett bortfall, men hur stort är okänt. Data har tagits fram för följande åtgärds-koder DR029 (allogen erythrocyt transfusion), DR030 (autolog erythrocyt transfusion), DR033 (transfusion, helblod, allogen), DR034 (transfusion, helblod, autolog), DR050 (Utbytestransfusion, erythrocyter och plasma allogen). Totalt finns det 153 patienter som någon gång har fått en transfusion under tidsperioden. I tabell nedan är året det år som en patient fått diagnos för första gången, och en patient kan ha fått en första transfusion samma år eller även flera år efter sin första diagnos. Tabellen visar endast hur många patienter som fått en diagnos och även fått en transfusion.

Tabell 4: Antal patienter som fått transfusion för första gången

År för första diagnos	Antal patienter som fått transfusion för första gången
2005	5
2006	9
2007	18
2008	16
2009	9
2010	12
2011	11
2012	12
2013	7
2014	5
2015	14
2016	15

2017	13
2018	7
Totalsumma	153