

Metodevurdering av ID2021_115

Metode

Metodevurdering av brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel; Tecartus). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av Brexu-cel ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at brexu-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse, som er betinget.

Bestillerforum for nye metoder bestilte 25.10.2021 en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (Løp C) for brexu-cel til behandling av voksne med residivert eller refraktær (r/r) akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (ALL). I et innspill fra firma (Gilead), ble det ytret et ønske om å gjøre om gjeldende bestilling til en forenklet metodevurdering (Løp D) basert på et usikkert og lavt pasientantall og at en enarmet studie ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (1). Bestillerforum valgte i sin vurdering å opprettholde opprinnelig bestilling. Gilead har likevel valgt å ikke levere dokumentasjonspakke i henhold til bestilling. Innsendt dokumentasjon er ikke tilpasset norske forhold og inneholder heller ikke en helseøkonomisk modell. Basert på dokumentasjonsgrunnlaget fra Gilead vil det ikke være mulig å etablere en IKER for denne metoden. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead, publisert rapport fra EMA (EPAR) samt innspill fra medisinske fageksperter om plassering av metoden i behandlingsalgoritmen, overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis inkludert den kliniske nytten av metoden.

En annen kimær antigenreseptor (CAR)-T-cellebehandling (Kymriah) er metodevurdert og innført hos barn og voksne opp til 25 år i tilsvarende indikasjon (2).

Tabell 1. Oversikt over metodevurderingen (kilde: (2, 3))

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_115: Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
Legemiddelfirma	Gilead
Preparat	Tecartus
Virkestoff	Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel)
ATC-kode	L01XL06
Aktuell indikasjon	Brexu-cel til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Markedsføringstillatelsen er betinget og Gilead har forpliktet seg til å sende inn oppdaterte data på effekt og sikkerhet fra den kliniske studien ZUMA-3, samt gjennomføre et prospektivt observasjonsstudie for å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet.

Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Brexu-cel til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer). ID2020_063. Metodevurdering fra DMP ble levert 19.02.2024.
Virkningsmekanisme	Brexu-cel tilvirkes til hver enkelt pasient. Pasientens egne T-celler modifiseres til CAR T-celler ved å sette inn et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som er laget for å kjenne igjen CD19. CD19 er et protein som er uttrykt på overflaten til B-celler. Når CAR T-cellene gjenkjenner CD19 på B-cellene vil de aktiveres, proliferere og drepe B-cellene ved T-cellemediert cytotoxicitet og sekresjon av inflammatoriske cytokiner.
Dosering	Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m ² og fludarabin 30 mg/m ² må administreres før infusjon av brexu-cel. Anbefalt er dag 5, 4 og 3 før infusjon av brexu-cel. Behandlingen består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 2 × 10 ⁶ CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (1 × 10 ⁶ – 2 × 10 ⁶ celler/kg), med maksimal dose på 2 × 10 ⁸ CAR T-celler.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ikke mottatt fra leverandør

Bakgrunn

Oversikt over behandling med brexu-cel til akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (ALL)

Brexu-cel er en CAR T-celle terapi, en ressurskrevende og kompleks behandling som har mange steg. En oversikt over behandlingen er presentert i tabellen under.

Tabell 2. Oversikt over behandlingen med brexu-cel

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 4 uker før infusjon med brexu-cel.	Det hentes ut blod fra pasienten og de hvite blodcellene separeres ut fra blodet og høstes (leukafarese) for å sendes til produksjonsenteret.	Brexu-cel lages ved å genmodifisere pasientens egne hvite blodceller.
Mellom 1-3 uker før infusjon.	Standardbehandling for ALL gis etter behov («bridging therapy», sk. «overgangsbehandling»).	Prosessen med å lage brexu-cel tar omtrent 4 uker. I denne tiden kan man gi annen behandling av sykdommen, slik at den ikke forverres.
Omtrent en 3-5 dager før infusjon.	En behandling som kalles et «lymfodepleterende regime» gis i 3 dager. Intravenøs behandling med fludarabin og syklofosamid er den anbefalte behandlingen.	Behandlingen reduserer antallet hvite blodceller i blodet, slik at de genmodifiserte hvite blodcellene i brexu-cel kan øke i antall når de returneres til kroppen.
Omtrent 1 time før infusjon.	500-1000 mg paracetamol eller 12,5-25 mg difenhydramin (antihistamin) kan gis.	For å forhindre akutte infusjons/allergiske reaksjoner.
Start av infusjon med brexu-cel.	Brexu-cel gis som et drypp (infusjon) i blodåren. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføre kroppen CAR-T celler som vil finne og spesifikt binde til kreftcellene. Når CAR-T cellene binder til kreftcellene vil de aktiveres, øke i antall og angripe nye kreftcellene.
Etter behandling med brexu-cel.	Pasienter skal overvåkes daglig de første 10 dagene etter brexu-cel-infusjon for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hendelser og andre toksisiteter ved et kvalifisert behandlingssted. Etter de første 10 dagene skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering. Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.	For at legen skal kunne sjekke om behandlingen fungerer og behandle eventuelle bivirkninger. Ved alvorlige bivirkninger må pasienten legges inn på sykehuset til bivirkningene er under kontroll og det er trygt å reise hjem.

Sykdom

Leukemi kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som utkonkurrerer friske blodceller. Leukemier kan utvikle seg fra både B- og T-celler, hvor B-celle leukemi er vanligst. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) kjennetegnes av tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmargen (WHO klassifisering). ALL kan oppstå i alle aldre, men har en insidenstopp hos små barn før insidensen igjen øker hos voksne over 60 år. Median alder for diagnositidspunkt hos pasienter over 18 år var i 2016 46,5 år (4).

ALL kan deles inn i tre hovedgrupper; Philadelphiakromosom (Ph) positiv, Ph negativ og Burkitt lymfom/leukemi. Sistnevnte utgår fra modne B-lymfocytter og er ikke relevant for denne metoden. Ph-positiv ALL utgjør 20-25 % av alle tilfellene hos voksne under 60 år (4), og er assosiert med dårligere prognose sammenlignet med Ph-negativ sykdom.

Det er ikke satt et eget mål for 5-års relativ overlevelse ved ALL, men tall fra 2022 viser en overlevelse på 57 % for norske pasienter i alderen 18-90 år (5). For aldersgruppen 16–45 år med Ph negativ ALL har NOPHO 2008 protokollen (se (6)) vist gode resultater med 70 %–75 % 5 års overlevelse.

Pasientanslag

I 2022 ble det registrert 1302 nye tilfeller av leukemi i Norge, av disse var det 35 tilfeller av ALL i pasienter over 18 år (5).

Det finnes ikke norske registerdata for insidens av r/r ALL, men i to tidligere metodevurderinger i lignende indikasjoner ble det anslått at omtrent 7-10 pasienter årlig var aktuelle for behandling (4, 7). Firma har ikke levert anslag for aktuelle pasienter i Norge i innsendt dokumentasjon, men i et innspill til Bestillerforum for nye metoder ble det presentert et anslag på 4-8 pasienter årlig (1). Dette anslaget anses som rimelig av to medisinske fageksperter.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer, sist oppdatert august 2023 (6).

Anbefalt behandling for ALL avhenger av undergruppe og alder, og ulike protokoller som involverer flere ulike kjemoterapiregimer beskrives i de nasjonale retningslinjene (6). Pasienter med Ph-negativ ALL mellom 18-45 år blir behandlet etter ALLTogether studien, og med NOPHO-protokollen ved alder 46-65 år. Stamcelletransplantasjon etter første remisjon anbefales etter gitte kriterier. Pasienter med Ph-positiv ALL under 65 år behandles med HyperCVAD (kjemoterapiregime) i kombinasjon med en tyrosin kinase hemmer. Stamcelletransplantasjon anbefales etter første remisjon hvis mulig. Pasienter > 65 år blir behandlet etter Norsk eldreprotokoll.

Pasienter med r/r ALL er avhengig av ny remisjon og allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) for kurasjon. Behandling kan bestå av kjemoterapi, ABC-blokkene (intensivt kjemoterapiregime hvor pasientene behandles med tre påfølgende «blokker») som er aktuelle ved residiv for pasienter under 65 år, eller blinatumomab som er aktuell som bro til allogen stamcelle transplantasjon (allo-SCT) ved manglende respons på kjemoterapi. Blinatumomab er ikke innført og kan unntaksvis brukes etter godkjenning av fagdirektør. Inotuzumab ozogamisin er innført som bro til allo-SCT og er først og fremst aktuelt ved resistens på blinatumomab.

For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon er behandlingen palliativ.

Til pasienter under 25 år som får residiv etter SCT, 2. gangs residiv eller senere uten allo-SCT eller primær refraktær sykdom anbefales CAR-T behandling med Kymriah for pasienter med CD 19 positiv sykdom (6).

Plassering av Brexu-cel i behandlingsalgoritmen

Medisinske fageksperter har spilt inn at i norsk klinisk praksis vil brexu-cel kun være aktuelt som livsforlengende eller bro til allo-SCT til pasienter som har prøvd alt annet inkludert blokker (kjemoterapi), blinatumomab og inotuzumab.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at brexu-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse (MT) for behandling av pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). MT er betinget og Gilead har forpliktet seg til å sende inn oppdaterte data på effekt og sikkerhet fra den kliniske studien ZUMA-3 samt gjennomføre et prospektivt observasjonsstudie for å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ZUMA-3, en åpen, enkeltarmet fase 2-studie. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra (2, 3).

Studiedesign	Åpen, enkeltarmet, multisenter, fase 2-studie (ZUMA-3)
Pasientpopulasjon	<p><u>Viktige inklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 år • Primær refraktær • Residivert eller refraktær etter ≥ to linjer med systemisk behandling • Residivert eller refraktær etter allo-SCT (forutsatt at transplantasjonen ble gjennomført ≥ 100 dager før registrering og at ingen immundempende legemidler ble tatt ≤ 4 uker før registrering). <p><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Burkitt's leukemi/lymfom eller akutt kronisk myelogen leukemi • Sykehistorie med CNS lidelser <p><u>Karakteristikk ved studiepopulasjonen (mITT):</u> Median alder 40 år (85 % < 65 år, 15 % ≥ 65 år, range 19-84 år), 60 % menn, 67 % hvite, 75 % var fra USA, 25 % fra Europa, alle hadde ECOG 0-1, median blaster i beinmargen var 65 %, 33 % hadde primær refraktær sykdom, 78 % hadde r/r sykdom etter to eller flere linjer med behandling, 29 % hadde første tilbakefall ≤ 12 måneder, 27 % var Ph-positive, 47 % hadde fått tre eller flere tidligere linjer med behandling. 42 % hadde tidligere fått allo-SCT, 45 % blinatumomab, 22 % inotuzumab N= 55 (mITT, alle pasientene som ble infusert) N = 71 (FAS, alle pasienter som er leukaferesebehandlet)</p>
Intervensjon	<p><u>Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel)</u> Behandling består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 1×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt, med maks. 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer.</p>
Komparator	Ingen
Utfallsmål	<p><u>Primærendepunkt:</u> Generell komplett remisjonsrate (OCR; fullstendig remisjon [CR] + fullstendig remisjon med ufullstendig hematologisk bedring [CRi]) vurdert uavhengig («central assessment»)</p> <p><u>Relevante sekundære endepunkt:</u> minimal residual sykdom negativitet (MRD) Varighet av remisjon (DOR), Totaloverlevelse (OS), Tilbakefallsfri overlevelse (RFS), Sikkerhet</p>

Sikkerhet	<p>De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkningene var cytokinfrigjøringsyndrom (91 %), encefalopati (57 %) og infeksjoner (41 %).</p> <p>Alvorlige bivirkninger forekom hos 70 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte cytokinfrigjøringsyndrom (25 %), infeksjoner (22 %) og encefalopati (21 %).</p> <p>Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 76 % av pasientene. De vanligste ikke hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte infeksjoner (27 %), cytokinfrigjøringsyndrom (25 %) og encefalopati (22 %).</p>
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Median oppfølging for overlevelse i ZUMA-3 var 24 måneder (95 % KI: 23,3 -24,6) for pasientene som ble behandlet med brexu-cel (8).

70,9 % (39/55) av pasientene som fikk infusjon med brexu-cel (MITT) oppnådde generell komplett remisjon (OCR). CR raten var 56,4 % (31/55). Median varighet av respons hos pasienter behandlet med brexu-cel var 14,6 måneder (9,4 – ikke nådd). Etter et år var sannsynligheten for å være i live omtrent 72 % for de pasientene som hadde fått infusjon med brexu-cel (MITT).

Tabell 4. Effektdata fra ZUMA-3 (kilde: (2, 8))

	FAS, N = 71	mITT, N = 55
Overall komplett remisjonsrate (OCR-rate) (CR+CRi) n (%) [95 % KI]	39 (54,9) [43-67]	39 (70,9) [57-82]
CR-rate, n (%) [95 % KI]	31 (43,7) [32-56]	31 (56,4) [42-70]
MRD negativ rate blant pasienter med OCR (CR eller CRi; n = 39), n (%)	38 (97%)	38 (97%)
Varighet av remisjon (DOR)*	14,6 [9,4 – ikke nådd]	14,6 [9,4 – ikke nådd]
Totaloverlevelse (OS)		
Hendelser (død)	35 (49,3)	25 (45,5)
% sannsynlighet for overlevelse ved 12 måneder	62,4 (49,5-72,8)	71,7 (57,5-81,9)
% sannsynlighet for overlevelse ved 24 måneder	49 (36,2-60,6)	55,7 (41,2-68,1)
KM median overlevelse, måneder (95 % KI)	23,1 (10,4 – ikke nådd)	25,4 (16,2 – ikke nådd)
Tilbakefallsfri overlevelse (RFS)*		
KM median RFS, måneder (95 % KI)	3,7 (0-12,9)	11,6 (2,7-20,5)
KM estimat for RFS rate ved 12 måneder, % (95 % KI)	42,1 (29,3-54,3)	45,4 (30-59,6)
KM estimat for RFS rate ved 24 måneder, % (95 % KI)	22,4 (11,2-36)	27,5 (13,7-43,4)

*DOR er definert som tid mellom pasientens første CR/CRi til tilbakefall eller død. Pasienter som ikke møtte kriteriene for tilbakefall eller ikke var døde ved datakutt ble sensurert ved siste vititt eller oppfølging.

RFS er definert som tid fra infusjon til ble sensurert ved siste vurdering, dato for tilbakefall eller død (mITT). I FAS er RFS definert som tid fra leukoferse til dato for tilbakefall eller død.

Av de 55 pasientene som fikk infusjon med brexu-cel gikk 10 av pasientene som oppnådde remisjon videre til allo-SCT, ni av disse var fortsatt i remisjon 100 dager etter transplantasjon.

Oppdaterte data fra siste datakutt (juli 2023)

Gilead har sendt inn oppdatert analyse, men med en litt annen studiepopulasjon. Pasientene i denne analysen inkluderer alle ≥ 26 år fra ZUMA-3 studien i tillegg til pasienter fra en fase 1 studie (totalt N = 81), og rapporterer overlevelse ved 45 måneder. Ved 36 måneder er OS-raten 40,8 (27,4-53,8) måneder for pasientpopulasjonen fra ZUMA-3. Overlevelseshraten er stabil og robust frem til 42 måneder, og «overlevelseshraten» holder seg også etter dette tidspunktet, men mange sensureringer gjør at det ikke er mulig å konkludere på overlevelse utover 42 måneder.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Medisinske fageksperter som har gitt innspill på metoden bekrefter at pasientpopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis.

Basert på tilgjengelig datagrunnlag er det på nåværende tidspunkt vanskelig å plassere brexu-cel i behandlingsalgoritmen. EMA beskriver i sin rapport, etter møte med et ekspertpanel, at evidensgrunnlaget fra ZUMA-3 ikke er robust nok til å konkludere på optimal behandlingssekvens i klinisk praksis, men antar intervensjonen kan være aktuell som bro til allo-SCT eller alternativ til annen godkjent behandling (2). Norske medisinske fageksperter mener at brexu-cel på nåværende tidspunkt kun vil være aktuelt som livsforlengende eller bro til transplantasjon i tilfeller hvor det ikke lenger er annen effektiv behandling tilgjengelig og at det derfor ikke finnes noen relevant komparator. Basert på dette antar DMP at best supportive care/palliativ behandling vil være riktig sammenligning for kostnadsberegninger.

I andre land sine vurderinger (Canada, NICE og Skottland) er kjemoterapi, inotuzumab og til dels blinatumomab beskrevet som aktuelle komparatorer, men det påpekes samtidig at det er knyttet usikkerhet til valg av komparator.

Indikasjonen i den aktuelle metoden omfatter pasienter med r/r ALL fra og med 26 år, men den kliniske studien inkluderte pasienter fra og med 18 år.

Tisagenlecleucel (Kymriah), en annen CAR-T behandling, er innført til behandling av pasienter med r/r ALL opp til 25 år. Etter 5 år var omtrent 50 % av pasientene som hadde fått infusjon med Kymriah fortsatt i live. Ifølge medisinske fageksperter er det på nåværende tidspunkt vanskelig å sammenligne brexu-cel med Kymriah på grunn av manglende langtidsoppfølging for brexu-cel. De kommenterer at brexu-cel i prinsippet ikke er en kurativ behandling i r/r ALL, i motsetning til Kymriah hvor man kan oppnå kurasjon uten å gjennomføre SCT. Fagekspertene påpeker også at preparatet ser ut til å være ganske toksisk.

Medisinske fageksperter bekrefter at en OCR (overall komplett remisjonsrate; CR + CRi) på 71 % i MITT populasjonen er en høy og absolutt relevant klinisk respons i en pasientpopulasjon med få eller ingen gjenværende behandlingsalternativer.

Median overlevelse var ikke nådd i pasientgruppen 18-25 år (n = 12) og pasientgruppen ≥ 60 år (n = 9) (8). Pasienttallene er små og usikkerheten i disse tallene derfor stor. OS data er fortsatt umodne og det er ikke mulig på nåværende tidspunkt å vurdere langtidseffekten av brexu-cel på overlevelse.

De medisinske fagekspertene peker på to real-world studier som viser lignende resultater som ZUMA-3 når det gjelder effekt og toksisitet (9, 10). I disse to studiene var responsraten noe høyere (CR/CRi 79 %-90 %) enn i den kliniske studien, og selv om det er ulikheter i pasientpopulasjonen som gjør det vanskelig å sammenligne størrelsen på responsraten, støtter disse studiene opp under effekten av brexu-cel målt i ZUMA-3.

Medisinske fageksperter kommenterer at det er behov for langtidsoppfølgingsdata for å kunne avklare om brexu-cel kun vil være aktuell som bro til stamcelletransplantasjon eller hvorvidt behandlingen i seg selv vil kunne oppnå mere varige remisjoner.

Firma har i innsendt dokumentasjon til andre land levert indirekte sammenligninger (MAIC) mot inotuzumab ozogamicin (Besponsa), blinatumomab (Blinicyto) og kjemoterapi (SoC) som ligger til grunn

for de helseøkonomiske analysene. Inotuzumab ozogamicin er indisert til behandling av r/r CD22-positiv B-celle-prekursor ALL. I den kliniske studien som lå til grunn for MT for inotuzumab ozogamicin, ble denne sammenlignet med kjemoterapi i en randomisert fase 3 studie i pasienter med r/r ALL (4). Median overlevelse for inotuzumab ozogamicin var 7,7 måneder mot 6,7 måneder i komparatorarmen. Blinatumomab er indisert til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (7). Median totaloverlevelse for ITT-populasjonen var 6,1 md. Blinatumomab er ikke innført i Norge til denne indikasjonen, men det kan søkes unntaksordning for bruk som bro til allo-SCT (6).

EMA vurderer bivirkningsprofilen som akseptabel, og ingen nye sikkerhetssignaler eller risikoer som ikke allerede er kjent for denne produktklassen ble identifisert (2).

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av brexu-cel til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Residivert eller refraktær (r/r) ALL er en svært alvorlig sykdom. For Kymriah som er innført til barn og voksne under 25 år i tilsvarende indikasjon, ble det beregnet et absolutt prognosetap på 51 QALY. Alder påvirker alvorlighet og det vil derfor være lavere alvorlighet for pasientpopulasjonen omfattet av indikasjonen for brexu-cel. I en tidligere metodevurdering av inotuzumab ozogamicin til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær ALL har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 28 QALY. Populasjonen er representativ for pasienter som ansees som kandidater for allogen SCT i norsk klinisk praksis. Denne APT'en er ikke nødvendigvis overførbart til studiepopulasjonene i primærstudien av brexu-cel til behandling av voksne med r/r ALL siden pasientkarakteristikker kan være noe ulike i de to populasjonene, men kan trolig indikere i hvilket område alvorligheten ligger i den aktuelle metoden.

Usikkerhet

ZUMO-3 er en enarmet studie uten kontrollgruppe og med en heterogen og liten pasientpopulasjon som gjør det vanskelig å vurdere nytten av brexu-cel til behandling av voksne over 26 år med r/r ALL sammenlignet med dagens behandling.

Studien viser god effekt i oppfølgingsperioden som er 45 måneder og isolert sett er dette positivt gitt prognosen til disse pasientene. De medisinske fagekspertene peker også på to real-world studier som støtter opp under effekten av brexu-cel målt i ZUMA-3. Samtidig er det behov lengre oppfølgingstid for å kunne vurdere den reelle langtidseffekten av brexu-cel og det er fortsatt usikkert hvorvidt behandlingen i seg selv vil kunne oppnå mer varige remisjoner.

I denne saken ville DMP ha foretrukket en kostnad-nytte vurdering (CUA) med en indirekte sammenligning for å kunne estimere den relative effekten og med det belyse usikkerheten på en mer systematisk måte. Da den kliniske studien er uten kontrollgruppe, ville det likevel fortsatt vært stor usikkerhet knyttet til etablering av relativ effekt mot dagens behandling.

MT er betinget og Gilead har forpliktet seg til å sende inn oppfølgingsresultater på ZUMA-3 studien (oktober 2024) samt resultater fra en prospektiv observasjonsstudie basert på data fra register (desember 2027) (2). Oppdaterte overlevelsedata fra ZUMA-3 vil som belyst over være nyttig for å vurdere langtidsoverlevelse for pasienter med r/r ALL som er behandlet med brexu-cel.

Andre land

Firma har levert ITC mot ulike komparatorer i form av naive sammenligninger, «matching-adjusted indirect comparison» MAIC, i tillegg til en retrospektiv matchet kohort studie (SCHOLAR-3).

Canada

På grunn av usikkerhet blant annet knyttet til langtidsoverlevelse har CADTH valgt å presentere et spenn for IKER basert på ulike estimater for langtidsoverlevelse. CADTH anbefaler innføring av metoden til pasienter som oppfyller gitte kriterier men betinget av en prisreduksjon på 71 % - 88 % for brexu-cel for å komme ned på en akseptabel IKER.

NICE/UK

Har etablert flere IKERe, basert på ulike komparatorer, men påpeker at det er stor usikkerhet knyttet til analysen, blant annet usikkerhet rundt langtidsoverlevelse og kurasjon. Metoden er innført i Cancer Drug Fund.

Skottland

Har etablert flere IKERe, men påpeker samtidig at det er knyttet flere usikkerhetsmomenter til analysene.

Direktoratet for medisinske produkter, 21-02-2024

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Anne Jorunn Stokka

Seniorrådgiver

Referanser

1. Metoder N. Nye metoder: Innspill til metoder [Available from: https://www.nyemetoder.no/497e99/siteassets/documents/innspillsskjema/oppdrag--id2021_115.-innspill-fra-firma_forslag-om-ending.pdf].
2. Agency EM. Tecartus. European Public Assessment Report. 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
3. Legemiddelverk S. Preparatomtale. Tecartus. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_no.pdf].
4. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering av Inotuzumab ozogamicin til behandling av tilbakevendende ellerbehandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi -som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). ID2016_087 2018 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/4a7c2b/siteassets/documents/rapporter/inotuzumab-ozogamicin --besponsa---hurtig-metodevurdering.pdf>].
5. Kreftregisteret. Årsrapport nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2022 2022 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-lymfom-og-KLL/arsrapport-for-lymfoide-maligniteter-2022/>].
6. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer -handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
7. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering av Blincyto (blinatumomab) tilbehandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær Bprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) 2016 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/49c7c4/siteassets/documents/rapporter/blinatumomab---hurtig-metodevurdering.pdf>].
8. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):170.
9. Rologg Gea. 1030 Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Relapsed/Refractory B-Cell ALL: Outcomes and Novel Insights from the Real-World Outcomes Collaborative of CAR T in Adult ALL (ROCCA) 2023 [Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper182531.html>].
10. Bezerra Ee. 1029 Real-World Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel (brexu-cel) for Relapsed or Refractory (R/R) Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-cell ALL): Evidence from the CIBMTR Registry 2023 [Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper177693.html>].

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen Det er gitt betinget MT	02-09-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-10-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-08-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	31-10-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	22-11-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	30-11-2023
Rapport ferdigstilt	21-02-2024
Total tid hos DMP ¹	204 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	10 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	194 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	91 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	113 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Petter Quist-Paulsen	Helse Midt-Norge
Anette Eilertsen	Helse Sør-Øst

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMPs) rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en forenklet metodevurdering søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent



19.02.2024

Gilead's innspill til Direktoratet for medisinske produkter sin metodevurdering av Tecartus til behandling av R/R ALL

Vi har gått gjennom Legemiddelverkets arbeid med Tecartus til behandling av R/R ALL, og vil takke for grundig arbeid. Dette muliggjør at Beslutningsforum kan ta stilling til om Tecartus skal tilbys for pasienter med akutt lymfatisk leukemi i siste sykdomsfase, med mulighet for kurasjon. Dette vil dermed muliggjøre at ikke bare barn og unge voksne kan tilbys CAR-T behandling for R/R ALL som i dag, men også resten av pasientene med samme sykdom, der sykdommen hos voksne kan sies å være ennå mer vanskelig å behandle enn for unge.

Vi oppfatter at Legemiddelverket presenterer dataene på en balansert måte, også ved å referere tydelig til klinikernes innspill og RWE-data. Det er også bra at Legemiddelverket har tatt inn omtale av de siste tilgjengelige oppfølgingsdataene fra studiene med 45 måneders oppfølgingstid, som viser langvarig konsistent høy effekt og en håndterbar bivirkningsprofil.

Vi merker oss at Legemiddelverket så tydelig skriver at Tecartus er effektivt i en relativt ung pasientgruppe med en komplett remisjonsrate på mellom 70%-90% og at dette er en høy og absolutt relevant klinisk respons med få eller ingen behandlingsalternativer. Videre at denne sykdommen er veldig alvorlig (en annen beregning for samme pasientgruppe viste et antall tapte gode leveår på 28 som trolig kan indikere i hvilket område alvorligheten ligger i for denne metoden, ifølge Legemiddelverket), samt at det vil være 4-8 pasienter årlig som er aktuelle for behandling.

De etter hvert ganske modne oppfølgingsdataene referert i rapporten utelukker ikke at det er muligheter for kurasjon for pasientene, spesielt for utvalgte subgrupper.

Denne behandlingsmuligheten kan nå endelig bli tilgjengelig også i Norge, for en ung pasientgruppe med meget kort forventet gjenstående levetid på dette stadiet av sykdommen.