

Yescarta (axikabtagenciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL)

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-09-06

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.
- att vid administration av Yescarta ska åtgärds-koder för läkemedelsadministration alltid kompletteras med fullständig ATC-kod* vid inrapportering till Patientregistret.

NT-rådet har inför rekommendationen rådgjort med Nationella arbetsgruppen för CAR T-behandling.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är stor.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillståndet är sällsynt.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Yescarta till mellan 1 000 000 och 1 400 000 kronor jämfört med behandling med kemoterapikombinationerna R-DHAP (rituximab, betametason, cisplatin och cytarabin), R-GDP (rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin) och R-IKE (rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid).

I samband med nationell samverkan för Yescarta har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna. Avtal tecknas av de regioner som avser utföra behandling med Yescarta.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Yescarta kan betraktas som kostnadseffektivt.

*Vid tidpunkt för publicering av denna rekommendation saknar Yescarta fullständig ATC-kod. Registrering kan ske när WHO fastställt ATC-kod vilket väntas ske under hösten 2019.

Om läkemedlet

Yescarta (axikabtagenciloceucel) är en CAR T-cellsterapi. Yescarta 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 CD19-uttryckande målceller som kan vara både cancerceller och normala B-celler.

Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-08-23.

Aktuell ICD 10-kod är C83.3 (DLBCL), C85.2 (PMBCL)

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

Bedömning av platsen i terapin

NT-rådet har inför rekommendationen rådgjort med Nationella arbetsgruppen för CAR T-behandling.

Tillsvidare bör eventuell användning av Yescarta inom godkänd indikation vid lymfom diskuteras på nationell nivå för att identifiera patienter som bedöms lämpliga för behandling med preparatet. 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 Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget. Dessa fyra ligger till grund för värdering av betalningsvilja i relation till behandlingens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

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

Patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL och PMBCL efter två eller fler tidigare linjers behandling har en mycket dålig prognos.

Åtgärdens effektstorlek

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

ZUMA-1, fas II-studien som låg till grund för marknadsgodkännandet av Yescarta var en öppen, icke randomiserad studie utan kontrollarm. Av 111 inkluderade patienter (ITT-population) behandlades 101 med Yescarta (modifierad ITT-population, mITT), varav 77 patienter med DLBCL och 24 patienter med PMBCL (n=8) eller TFL (transformerat follikulärt lymfom, n=16). Patienter inkluderades från november 2015 till och med september 2016. Cut-off för den uppdaterade analysen var augusti 2017. Tumörstatus utvärderades 30 dagar efter återförandet av CAR-T-cellerna. Långtidsuppföljning för sjukdomsstatus och överlevnad fortsatte var tredje månad fram till månad 18, och fortsätter därefter var sjätte månad till år fem följt av en årlig uppföljning i maximalt 15 år. Objektiv svarsfrekvens (ORR) bedömt av central kommitté var 66 % (95 % KI: 56 %, 75 %) med komplett svar för 47 % i ITT-populationen. Median progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt av central kommitté var 9,5 månader (95 % KI: 6,1, 12,9) i ITT-populationen. Kaplan-Meieruppskattningar av PFS vid 12 månader var 43 %, och överlevnaden vid 12 och 18 månader var 59 % respektive 49 %. Resultatet i ZUMA-1 studien har jämförts med historiska registerresultat på en större grupp patienter som behandlats med olika typer av standardbehandling (SCHOLAR-1). Överlevnaden i denna grupp var 28 % efter 12 månader och 20 % efter 2 år. Jämförelser med historiska kontroller kan ofta innebära en överskattning av effekter av en ny behandling och TLV konkluderar att: *”Sammantaget innebär de beskrivna skillnaderna mellan studierna att den numerära relativa effektskillnaden är mycket svårutvärderad och innehåller en mycket hög grad av osäkerhet.”*

Cytokinfrisättningssyndrom inträffade hos 93 % av patienterna i ZUMA-1. 12 % drabbades av allvarligt, livshotande eller fatalt cytokinfrisättningssyndrom.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Avsaknaden av kontrollarm i ZUMA-1 och jämförelsen med historiska kontroller gör att bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ är mycket svår. Den korta uppföljningstiden gör också att det finns stora osäkerheter gällande behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnad. För patienter med PMBCL är resultaten ytterst osäkra då endast åtta patienter med denna diagnos ingick i studien.

Resultaten för utfallsmåtten varierar beroende på om bedömningen gjorts av prövaren eller central kommitté. TLV bedömer att detta bidrar ytterligare till osäkerheten kring effekten.

Förekomst av tillståndet

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

Ungefär 500 patienter insjuknar i DLBCL (högmalignt lymfom) per år i Sverige. TLV uppskattar att antalet patienter aktuella för CAR-T behandling är ungefär 20–40 stycken per år. Eftersom detta är ett helt nytt läkemedel är dessa uppskattningar mycket osäkra.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Priset för Yescarta inklusive förberedande behandling, som används i den hälsoekonomiska modellen är cirka 3 500 000 kronor.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Yescarta är de tre kemoterapikombinationerna, R-DHAP (rituximab, betametason, cisplatin och cytarabin), R-GDP (rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin) och R-IKE (rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Yescarta ligger i ett spann mellan ungefär 1 000 000 och 1 400 000 kronor.

I samband med nationell samverkan för Yescarta har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna. Avtal tecknas av de regioner som avser utföra behandling med Yescarta.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i osäkerheten kring andelen potentiellt botade patienter och deras ökade mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Uppföljning

För att underlätta uppföljningen av användningen av Yescarta ska åtgärds-koder för läkemedelsadministration alltid kompletteras med fullständig ATC-kod vid inrapportering till Patientregistret.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

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

[ZUMA-1](#)

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.