

Libmeldy

FINOSE-raportin kansallinen versio (julkaistu 3/2022)

Arvioitu käyttöaihe:

Libmeldy on tarkoitettu metakromaattisen leukodystrofian (MLD) hoitoon. Sillä hoidetaan

- lapsia, joilla on pikkulasten tai varhaisnuorten MLD ilman taudin kliinisiä ilmentymiä.
- lapsia, joilla on varhaisnuorten MLD ja taudin varhaisia kliinisiä ilmentymiä. Nämä lapset pystyvät yhä kävelemään itsenäisesti ja heidän kognitiiviset kyvyt eivät ole vielä alkaneet heikentyä.

FINOSE on Suomen (Fimea), Ruotsin (TLV) ja Norjan (NoMA) hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja tuottavien viranomaisten hanke, jonka tavoitteena on lisätä ja kehittää yhteistyötä lääkkeiden HTA-arvioinneissa sekä nopeuttaa uuden lääkkeen tuloa potilaiden saataville. Yhteistyö kattaa lääkkeiden suhteellisen vaikuttavuuden arviointeja sekä taloudellisten vaikutusten arviointeja soveltuvin osin.

Tässä raportissa on esitetty lyhyesti FINOSE-raportin kliinisen vaikuttavuuden arviointia koskevat tulokset sekä Suomalainen kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi. Alkuperäinen FINOSE-raportti on julkaistu tämän raportin ohessa.

Dnro Fimea: FIMEA/2020/006120

Case number NoMA: 20/17217

Case number TTLV: 1786/2020

Arviointiryhmä

Tuomas Oravilahti

FT, Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM, Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Wikman

Proviisori, Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

FL, Arviointipäällikkö

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Kliiniset asiantuntijat FINOSE-arvioinnissa: Magnhild Rasmussen (Chief Physician, Oslo Universitetssykehus), Arvid Heiberg (Chief Physician, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet), Laurence Albert Bindhoff (Chief Physician, Haukeland Universitetssykehus), Pirjo Isohanni (Chief Physician, Child Neurology, Helsinki University Hospital), Göran Solders (docent/överläkare, Neurologkliniken Karolinska Universitetssjukhuset)

FINOSE-raportin kansallisessa versiossa ei ollut erillistä kliinistä asiantuntijaa.

1. Johdanto

Tässä arvioinnissa käsitellään metakromaattisen leukodystrofian (MLD) hoitoa atidarsagene autotemcel -valmisteella (Libmeldy). Arviointi perustuu pääosin FINOSE-yhteistyössä tehtyyn ja helmikuussa 2022 julkaistuun raporttiin (1). Arvioinnin aiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**.

FINOSE-raportissa arvioitiin Libmeldy-hoidon kliinistä vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannusvaikuttavuutta sekä budjettivaikutuksia. Arviointi toteutettiin Ruotsin TLV:n ja Norjan NoMA:n sekä Fimean yhteistyönä. Arvioinnissa kirjoittajina toimivat FIMEA ja NoMA. TLV toimi vertaisarvioijana.

Libmeldy-hoitoa voidaan antaa vain hyväksytyissä keskuksissa, joita ei välttämättä tule lainkaan Suomeen. Hoitoa saadakseen potilaiden olisi siis matkustettava muualle Eurooppaan. Rajat ylittävään terveydenhuoltoon liittyviä kysymyksiä on tarkasteltu aiemmin julkaistun Zynteglo-hoitoa käsittelevän FINOSE-raportin (2) Suomea koskevan tiivistelmän (3) yhteydessä.

Tässä raportissa on esitetty lyhennelmä FINOSE-arvioinnin kliinistä vaikuttavuutta, turvallisuutta ja budjettivaikutuksia koskevista tuloksista. Raportin lopussa on esitetty arvioinnin perusteella tehdyt johtopäätökset Suomen osalta.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus

Väestö	<ul style="list-style-type: none">• lapset, joilla on pienten lasten tai varhaisnuorten MLD ilman taudin kliinisiä ilmentymiä.• lapset, joilla on varhaisnuorten MLD ja taudin varhaisia kliinisiä ilmentymiä. Nämä lapset pystyvät yhä kävelemään itsenäisesti ja heidän kognitiiviset kykynsä eivät ole vielä alkaneet heikentyä
Arvioitava lääkehoito	Libmeldy (atidarsagene autotemcel). Libmeldy sisältää potilaan omia verestä tai luuytimeistä eristettyjä kantasoluja, joihin on siirretty aryyilisulfataasi A-entsyymin geeni.
Vertailuhoito	Tukihoito
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Karkeamotoriset toiminnot (GMFM) Karkeamotoriikan vaikeusaste (GMFC) kognitiiviset toiminnot Aryylisulfataasi A-entsyymin aktiivisuus Haittatapahtumat Elämänlaatu Kustannukset Kustannusvaikuttavuus

2. FINOSE-raportin yhteenveto

2.1. Tausta

Metakromaattinen leukodystrofia (MLD) on harvinainen periytyvä sairaus. MLD:tä sairastavilla on aryyliisulfataasi A (ARSA) -entsyymiä koodaavasta geenistä sellainen muoto, joka tuottaa tavanomaista vähemmän ARSA-entsyymiä. Entsyymipuutos johtaa haitallisten kertymien syntymiseen, minkä seurauksena on motoristen ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen ja lopulta kuolema. Pienten lasten (Late infantile, LI) MLD:ssä oireet alkavat alle 30 kuukauden iässä ja varhaisnuorten (early juvenile, EJ) MLD:ssa 30 kuukauden jälkeen mutta alle 7 vuoden iässä. MLD:stä on myös muotoja, jossa oireet alkavat myöhemmässä iässä. Suomessa potilaita arvioidaan olevan hyvin vähän, noin yksi potilas yhden tai kahden vuoden välein.

2.2. Libmeldy ja vertailuhoidot

Libmeldy-hoidossa potilaan omiin hematopoeettisiin kantasoluihin siirretään toimivaa ARSA-entsyymiä koodaava geeni. Muokatut kantasolut annetaan takaisin potilaalle, ja ne hakeutuvat luuytimeen ja alkavat tuottaa valkosoluja, jotka ilmentävät siirrettyä geeniä. Kun ARSA-entsyymiä tuottavat valkosolut leviävät elimistöön auttaa tämä ehkäisemään haitallisten kertymien syntymistä ja näin hillitsemään MLD:n oireita.

Libmeldy on tarkoitettu metakromaattisen leukodystrofian (MLD) hoitoon. Sillä hoidetaan

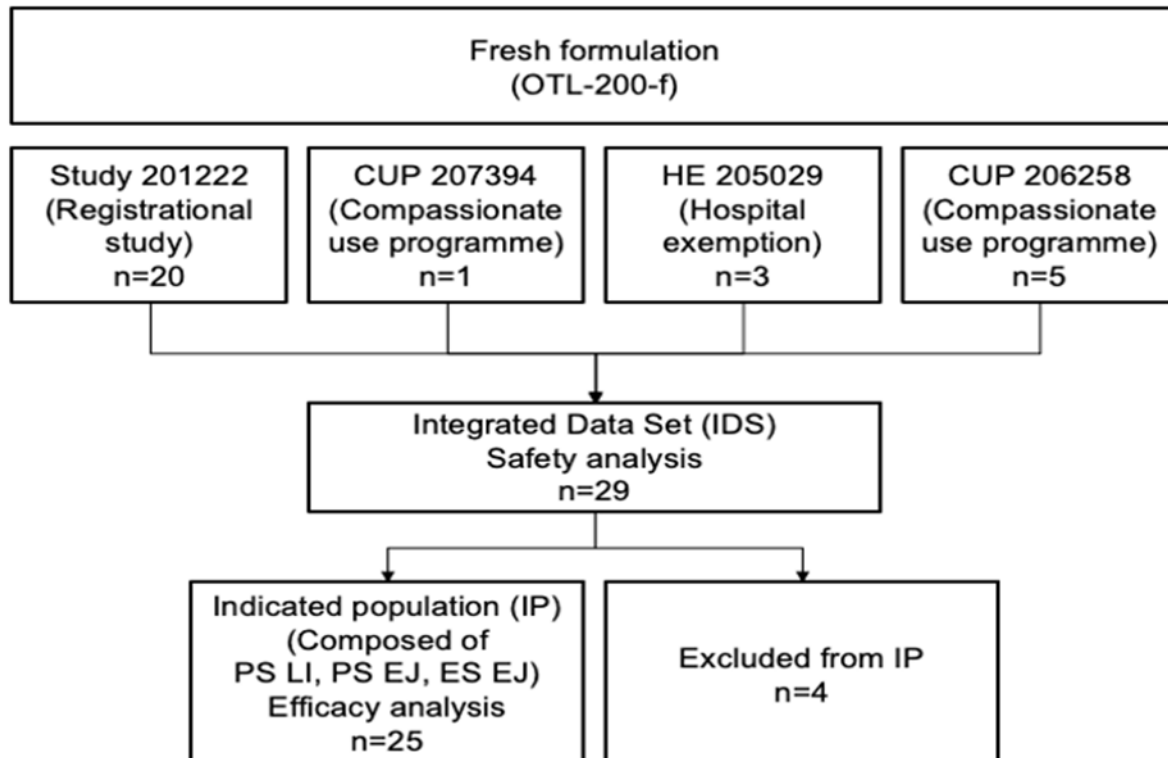
- lapsia, joilla on LI tai EJ MLD ilman taudin kliinisiä ilmentymiä.
- lapsia, joilla on EJ MLD ja taudin varhaisia kliinisiä ilmentymiä. Nämä lapset pystyvät yhä kävelemään itsenäisesti ja heidän kognitiiviset kykynsä eivät ole vielä alkaneet heikentyä.

MLD-tautiin ei ole tällä hetkellä käytössä sellaista hoitoa, jolla taudin kulkuun voitaisiin vaikuttaa. Käytettävissä olevat tukihoidomuodot tähtäävät mm. liikkuvuuden ylläpitämiseen ja kipujen hallintaan.

2.3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Näyttö Libmeldy -hoidon vaikutuksista perustuu yhteen faasin 1/2- rekisteröintitutkimukseen (201222, NCT0156018) ja erityislupakäyttöön (compassionate use -ohjelmat ja kansalliset valmistusluvat), joissa käytettiin Libmeldyn pakastamatonta muotoa. Yrityksen esittämässä Libmeldyn vaikutuksia koskevassa aineistossa on mukana myyntiluvan käyttöaiheen mukaiset potilaat (**Virhe. Viitteen lähde ei löytynyt.**). Libmeldyn kaupallista (pakastettua) versiota on lisäksi tutkittu erillisellä faasin 2 tutkimuksella. Tutkimuksissa ei ollut mukana vertailuhoitoa, ja ne on toteutettu yhdessä italialaisessa hoitokeskuksessa.

Libmeldy-hoitoa koskevien tulosten lisäksi myyntiluvan haltija toimitti tietoja saman keskuksen MLD-potilaista, jotka eivät saaneet Libmeldy-hoitoa. Näitä potilaita on tutkittu erillisessä tutkimuksessa (TIGET NHx 204949). Vertailu Libmeldy-hoitoon on esitetty valitsemalla tästä tutkimuksesta ne potilaat, joiden iät olivat samalla välillä kuin Libmeldyllä hoidettujen potilaiden iät lopputulosmuuttujien tarkastelun ajankohtina.



Kuvio 1. Libmeldy-hoidon klinisiä vaikutuksia koskeva tieto arviointia varten on kerätty kuvatulla tavalla muodostetusta potilasjoukosta (IP, n=25). CUP ja HE: erityislupakäytön ohjelmat.

Kaikki Libmeldy-hoitoa saaneet LI-potilaat (n=15) olivat elossa seuranta-ajan lopussa. Vertailupopulaatiossa (n= 19) useita potilaita kuoli 4–6 vuoden iässä, ja seitsemän oli elossa seuranta-ajan lopussa. Seuranta-ajan mediaani Libmeldy-hoitoa saaneilla LI-potilailla oli kolme vuotta ja vertailupopulaatiossa 4,5 vuotta.

Kaikki hoidetut ES-EJ-potilaat (n=5) olivat elossa seuranta-ajan lopussa. PS-EJ-potilaista (n=5) yksi oli kuollut, mutta syyn ei arvioitu liittyvän MLD-tautiin tai Libmeldy-hoitoon. Vertailupopulaation EJ-potilaista kaksi oli kuollut seuranta-ajan lopussa. Seuranta-ajan mediaani oli 3–4 vuotta Libmeldy hoitoa saaneille EJ potilaille ja 7 vuotta vertailupopulaation potilaille.

Rekisteröintitutkimuksen päätulosmuuttujat olivat GMFM pisteet ja ARSA-aktiivisuus kaksi vuotta hoidon jälkeen. GMFM oli korkeampi Libmeldy-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna saman ikäisiin vertailupopulaation potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet hoitoa (**Libmeldy-hoidon yleisimpiä** ≥ 3 . asteen haittavaikutukset ovat kuumeileva neutropenia, kävelyn häiriö ja suutulehdus. Libmeldyn haittavaikutuksia ei voi täysin erottaa esihoitona annettavan busulfaanin haitoista. Busulfaani voi aiheuttaa mm. hedelmättömyyttä ja syöpiä.

). Samoin ARSA-aktiivisuus veren soluissa ja selkäydinnesteessä oli lähtötasoon verrattuna korkeampi.

Libmeldy-hoidon yleisimpiä ≥ 3 . asteen haittavaikutukset ovat kuumeileva neutropenia, kävelyn häiriö ja suutulehdus. Libmeldyn haittavaikutuksia ei voi täysin erottaa esihoitona annettavan busulfaanin haitoista. Busulfaani voi aiheuttaa mm. hedelmättömyyttä ja syöpiä.

Taulukko 2. Karkeamotoriset toiminnot GMFM-kokonaispisteinä (%) kaksi ja kolme vuotta hoidon jälkeen.

	Libmeldy, % (n)	Tukihoito, % (n)	Erotus, %, p
PS-LI			
Vuosi 2	79.5 (10)	8.4 (8)	71.0 (<0.001)
Vuosi 3	82.6 (9)	2.8 (9)	79.8 (<0.001)
PS-EJ			
Vuosi 2	96.7 (4)	44.3 (8)	52.4 (0.008)
Vuosi 3	93.2 (4)	18.2 (9)	74.9 (<0.001)
ES-EJ			
Vuosi 2	74.2 (5)	29.8 (10)	44.4 (0.073)
Vuosi 3	69.4 (5)	15.5 (10)	53.8 (0.015)

2.4. FINOSE-raportin johtopäätökset kliinisestä vaikuttavuudesta

Tutkimustieto Libmeldyn vaikutuksista koostuu yhdestä yksihaaraisesta tutkimuksesta ja erityislupakäytöstä, joissa oli yhteensä 25 käyttöaiheen mukaista potilasta. Seuranta-ajan lopussa useimmat Libmeldyllä hoidetut potilaat olivat elossa eikä heillä ollut vakavia MLD:n oireita. Vertailupopulaatiossa vastaavaa ei havaittu. Libmeldy-hoidolla voidaan siis vaikuttaa MLD:n luonnolliseen kulkuun ja etenemiseen.

Libmeldy-hoidon vaikutuksen suuruutta tukihoitoon verrattuna ei sen sijaan voida määrittää yrityksen esittämän tällä hetkellä käytävissä olevan aineiston perusteella. Tämä johtuu siitä, että Libmeldy-hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa asetelmassa, ja Libmeldy-hoitoa saaneiden potilaiden motorinen ja kognitiivinen lähtötaso vaikuttaa olleen parempi kuin tukihoitoa saaneen vertailupopulaation lähtötaso. Yrityksen esittämässä analyysissä oli pyritty kaltaistukseen valitsemalla vertailuun tukihoitoa saaneista potilaista ne, jotka olivat saman ikäisiä kuin Libmeldy-hoitoa saaneet potilaat valituissa aikapisteissä (kaksi ja kolme vuotta hoidon antamisen jälkeen). Koska oireiden alkamisajankohta voi vaihdella MLD-potilailla huomattavasti, potilaan ikään perustuva kaltaistus ei riitä tuottamaan riittävän vertailukelpoisia ryhmiä. Ryhmien eroihin voi olla vaikutusta sillä, että Libmeldy-hoitoa saaneiden tuli olla hoidon antamisen aikaan oireettomia (PS-LI ja PS-EJ) tai vähäoireisia (ES-EJ), mutta vastaavaa kriteeriä ei sovellettu vertailuryhmään. Vertailuun liittyvä ongelma ilmenee selkeimmin EJ-MLD-potilailla.

2.5. Budjettivaikutus

MLD on nopeasti etenevä sairaus ja Libmeldy-hoito tulee antaa potilaille, joilla ei ole oireita tai vain lievät oireet. Näistä syistä hoito ei todennäköisesti soveltuisi niille potilaille, jotka ovat tähän mennessä jo saaneet diagnoosin. Libmeldy-hoitoon soveltuisivat siis ainoastaan uudet diagnosoitavat potilaat.

Yrityksen arvion mukaan ensimmäisen viiden vuoden aikana Norjassa olisi kolme hoidettavaa potilasta. FINOSE-arviointiryhmän mukaan Suomeen suhteutettuna tämä tarkoittaisi ensimmäiselle viidelle vuodelle neljää potilasta. Yrityksen ilmoittamalla hinnalla lääkekustannukset olisivat tälle potilasjoukolle noin 12 miljoonaa euroa. Budjettivaikutuksen

suuruuteen vaikuttaa kuitenkin merkittävästi Libmeldy-hoidon lopullinen hinta ja mahdollinen muu sopimusmenettely.

3. Yhteenveto ja pohdinta

MLD on harvinainen periytyvä sairaus, joka johtuu ARSA-entsyymin puutoksesta. Entsyymi puutoksen seurauksena on motoristen ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen ja lopulta kuolema. MLD-tautiin ei ole tällä hetkellä käytössä sellaista hoitoa, jolla taudin kulkuun voitaisiin vaikuttaa.

Libmeldy on tarkoitettu pikkulasten MLD-taudin (LI-MLD) hoitoon ennen oireiden alkamista ja varhaisnuorten MLD-taudin (EJ-MLD) hoitoon lapsilla, jotka ovat vielä oireettomia tai joilla on taudin varhaisia kliinisiä ilmentymiä. Tutkimustieto Libmeldyn vaikutuksista koostuu yhdestä yksihaarisesta tutkimuksesta ja erityislupakäytöstä, joissa oli yhteensä 25 käyttöaiheen mukaista potilasta.

FINOSE-raportin johtopäätösten mukaan useimmat Libmeldy-hoitoa saaneet potilaat olivat seuranta-ajan lopussa elossa eikä heillä ollut vakavia MLD:n oireita. Vertailupopulaatiossa vastaavaa ei havaittu. Libmeldy-hoidolla voidaan siis vaikuttaa MLD:n etenemiseen. Libmeldy-hoidon vaikutuksen suuruutta tukihoidon verrattuna ei voida kuitenkaan määrittää, koska hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa asetelmassa, ja yrityksen esittämä vertailu historialliseen kontrolliin on harhainen. Lisäksi on huomattava, että Libmeldy-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksista ole tietoa.

Pieni potilasmäärä vaikeuttaa Libmeldy-hoidon haittavaikutusten arvioimista, eikä pitkän aikavälin haitoista ole tietoa. Ainut nimenomaan Libmeldy-valmisteeseen kytkeytyvä haittavaikutus oli anti-ARSA-vasta-aineiden ilmeneminen. Useimmat haitat liittyvät Libmeldy-hoitoon kuuluvaan busulfaani-esihoitoon. Busulfaani voi aiheuttaa mm. hedelmättömyyttä ja syöpiä.

Suomessa potilaita arvioidaan olevan hyvin vähän, noin yksi potilas yhden tai kahden vuoden välein. Ilman erityistä sopimusmallia hoidon pääasiallinen kustannus syntyisi yhdellä kertaa silloin, kun hoito annetaan. Vuosittainen budjettivaikutus vaihtelisi siten vuosittain huomattavasti (nollasta noin 3 milj. euroon) sen mukaan, onko hoidettavia potilaita vai ei.

Libmeldy-hoidon käyttöönotosta päätettäessä tulisi harkita mahdollisuutta hallitun käyttöönoton sopimukseen, koska hoidon kustannukset ovat korkeat ja hoidon vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Epävarmuuden hallitsemiseksi sopimusmallin tulisi huomioida vaihtelu MLD-potilailla oireiden alkamisen ajankohdassa sekä hoidon vaikutusten mahdollinen väheneminen pitkällä aikavälillä. Lisäksi sopimusmallissa voisi olla syytä huomioida suurehko ja vaikeasti ennustettava vaihtelu vuosittaisessa budjettivaikutuksessa.

4. Lähteet

1. FINOSE. Libmeldy (autologous CD34+ cells encoding ARSA gene). FINOSE joint assessment report. 2022; Available from: https://www.tlv.se/download/18.67f6d7817f257a5c77494a2/1646033711000/health_economic_evaluation_libmeldy_within_finose.pdf
2. FINOSE. Zynteglo (autologous cd34+ cells encoding β AT87Q-globin gene). FINOSE joint assessment report [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/FINOSE+joint+assessment+report+Zynteglo+FINAL.pdf/1a1d3dc5-db79-48c8-6622-cff9b04ce088?t=1589197458993>
3. Oravilahti T, Härkönen U, Rannanheimo P. Zynteglo. FINOSE-raportin kansallinen versio [Internet]. 2020. Available from: https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Zynteglo_FI200511.pdf/acfb7534-82d5-301a-388b-61d134c92570?t=1589197534318