



## Libmeldy (atidarsagen-autotemcel) vid metakromatisk leukodystrofi

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-11-24

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Libmeldy bör användas vid behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:
  - hos barn med sen infantil 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.
- att all behandling initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsrådet för metakromatisk leukodystrofi.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Tillståndet är mycket sällsynt.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög.

Den hälsoekonomiska värderingen av Libmeldy har genomförts genom FINOSE, ett samarbete mellan HTA-myndigheterna i Norge (NoMa), Finland (Fimea) och Sverige (TLV). TLV har tagit fram ett underlag till regionerna som sammanfattar utredningens huvudpunkter och FINOSE:s bedömningar.

FINOSE har presenterat två hälsoekonomiska scenarier där kostnaden per vunnet QALY skattas till 3 225 000 kronor (NOK) respektive till 3 151 000 kronor (NOK), samt en kombination av de två scenarierna där kostnaden per vunnet QALY skattas till 6 360 000 kronor (NOK).

Jämförelsealternativet är inget tillägg till bästa understödjande vård.

En gemensam nordisk förhandling har genomförts med företaget, med FINOSE-rapporten som grund. Förhandlingen resulterade i avtal som innebär en reducerad kostnad för Libmeldy för regionerna. Avtal tecknas av den region som avser utföra behandling med Libmeldy.

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

För att säkerställa jämlik hantering i landet har NT-rådet bildat ett nationellt behandlingsråd med representanter från sjukvårdsregionerna och adjungerade medicinska experter. Behandlingsrådet ska

bedöma när behandling med Libmeldy är lämplig och utgöra ett stöd för behandlande läkare och verksamhetschef. NT-rådet rekommenderar att all behandling med Libmeldy initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med behandlingsrådet för metakromatisk leukodystrofi.

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Libmeldy bör användas eftersom sjukdomens svårighetsgrad är mycket hög och behandlingsalternativ saknas.

## Om läkemedlet

Libmeldy är en genterapi som innehåller en autolog CD34<sup>+</sup>-cellberikad population som innehåller patientens egna hematopoetiska stamceller (HSC) transducerade med lentiviral vektor (LVV) som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

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 sen infantil 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.

Behandlingseffekten av Libmeldy har utvärderats genom en integrerad analys av resultaten från två öppna enkelarmade studier, 201222 (fas I/II, färsk cellberedning) och 205756 (fas II, kryoförvarad cellberedning) vilka omfattar totalt 28 patienter. Dessutom behandlades åtta patienter inom ramen för program för ökad läkemedelstillgång, "compassionate use" och "hospital exemption" program. Behandlade patienter har jämförts med obehandlade patienter med naturligt sjukdomsförlopp. Sjukdomens naturförlöpp beskrivs i studien TIGET NHx, 204949 vilken omfattar totalt 31 patienter.

I studierna utvärderades två utfallsmått, som tillsammans utgör primärt effektmått, två år efter behandling; det grovmotoriska måttet "gross motor function measure" (GMFM) samt enzymatisk ARSA-aktivitet i blodceller, "peripheral blood mononuclear cells" (PBMC).

Av de presymtomatiska patienterna uppnådde 71,0 % (95 % KI 60,4–81,7;  $p < 0,001$ ) av patienterna med seninfantil och 52,4 % (95 % KI 25,1–79,6;  $p = 0,008$ ) med tidigt juvenil form utfallsmåttet om en minst tio procent förbättring i GMFM jämfört med obehandlade patienter i TIGET NHx-studien. Hos patienter med tidigt juvenil form med symtom 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. Tre år efter behandling var skillnaden i GMFM för presymtomatiska patienter 79,8 % (95 % KI 66,2–93,3;  $p < 0,001$ ) för patienter med seninfantil form och 74,9 % (95 % KI 50,8–99,1;  $p < 0,001$ ) för patienter med tidigt juvenil form. Även för det andra utfallsmåttet uppnåddes en statistiskt signifikant ökning av ARSA-aktiviteten i PBMC 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 patienter med seninfantil form 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 patienterna med seninfantil form 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.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2020-12-17.



Libmeldy är ett rekvisitionsläkemedel och får endast administreras på sjukhus. Libmeldy ges som en engångsbehandling.

## 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. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

### Tillståndets svårighetsgrad

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

MLD är en sällsynt ärftlig sjukdom som kännetecknas av mutationer i genen som kodar för enzymet arylsulfatas A (ARSA). ARSA bryter ner ämnen som kallas sulfatider i cellens lysosomer. Mutationer i ARSA genen leder till att sulfatider ansamlas i cellerna och skadar nervsystemet och andra organ 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 6 år (före 7 års ålder), sent juvenil debuterar mellan 7 och 16 år samt adult form som debuterar hos personer 17 år eller äldre. Denna rekommendation rör endast de två tidiga formerna.

Det finns för närvarande ingen annan sjukdomsmodifierande behandling än genterapi vid MLD. Vården sker initialt i hemmet men i senare skeden av sjukdomsförloppet behöver patienterna ofta vård på sjukhus.

### Förekomst av tillståndet

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

Företagets uppskattning är ungefär en ny MLD patient per år i Sverige.

### Åtgärdens kostnadseffektivitet

Kostnaden för behandling av en patient är med företagets pris ca 30 miljoner kronor (NOK) för en engångsbehandling. Till detta tillkommer kostnader för skörd och transplantation av celler på ca 1,2 miljoner kronor (NOK).

FINOSE har presenterat två hälsoekonomiska scenarier där kostnaden per vunnet QALY skattas till 3 225 000 kronor (NOK) respektive till 3 151 000 kronor (NOK), samt en kombination av de två scenarierna där kostnaden per vunnet QALY skattas till 6 360 000 kronor (NOK).

Jämförelsealternativet är inget tillägg till bästa understödjande vård.

En gemensam nordisk förhandling har genomförts med företaget med FINOSE-rapporten som grund. Förhandlingen resulterade i avtal som innebär en reducerad kostnad för Libmeldy för regionerna. Avtal tecknas av den region som avser utföra behandling med Libmeldy.



## Osäkerhet i underlaget

### Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Det ingår få patienter i studierna som saknar placebobehandlade kontroller, och det råder osäkerheter kring behandlingens långsiktiga effekt och säkerhet. FINOSE anser även 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. Osäkerheten innebär således att patientnyttan av behandling med Libmeldy kan ha underskattats.

### Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

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.

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. 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.

## Referenser

[FINOSE hälsoekonomisk värdering](#)

[TLV:s sammanfattande underlag till regionerna](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

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

[201222 \(pivotal studie\)](#)

## Tidpunkt för revision av yttrandet

Denna rekommendation har uppdaterats 2023-11-24 med anledning av att NT-rådet bildat ett behandlingsråd för metakromatisk leukodystrofi.



## NT-rådets behandlingsråd för metakromatisk leukodystrofi

Behandlingsrådet för metakromatisk leukodystrofi är utsett av NT-rådet och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Läkarna har bred kompetens inom området sällsynta sjukdomar och inom neurologiska sjukdomar. Regionrepresentanterna är jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för behandling är uppfyllda.

Ricard Nergårdh, ordförande behandlingsrådet; Kristina Rosengren Forsblad, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Forsgren, Södra sjukvårdsregionen; Bettina Herm, Norra sjukvårdsregionen; Karin Naess, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Antri Savvidou, Västra sjukvårdsregionen; Lena Persson, samordnare NT-rådets behandlingsråd (bedömer ej i patientärenden).

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.