

Oppsummerende innspill til metodevurdering til metodevurdering Kymriah

Unn-Merete Fagerli (St.Olavs hospital), Bjørn Østenstad og Alexander Fosså (begge Oslo Universitetssykehus) har bistått som fagpersoner i metodevurderingen av Kymriah. Vi har deltatt i møter og gitt svar på sentrale premisser i analysene Legemiddelverket har gjort. Den foreliggende rapport er for oss relativt tung lesing der kun de store linjene i valg av metoder og konklusjoner er forståelig. Vi betviler ikke at innholdet er saklig korrekt, men føler likevel at våre holdninger til behandling med CD 19 CAR-T drukner i detaljene og ikke er godt nok speilet i metodevurderingen. Vi mener det viktig å spille inn våre bekymringer på et mer overordnet nivå nå og har bedt om at dette legges ved dokumentet fra SLV.

Selv om det foreliggende dokument gjelder kun Kymriah i 3. linje for pasienter med DLCL, er det naturlig for oss å se de to aktuelle CD19 CAR-T produktene Yescarta og Kymriah under ett når vi sammenfatter vår oppfatning av metodevurderingen. Yescarta har nylig på nytt blitt vurdert av Nye metoder. Vi synes begge metodevurderingene bærer preg av de samme manglene hva angår evnen til å se de større linjene.

Vi mener CD19 CART viser et kurativt potensial hos en gruppe pasienter med DLBCL, der vi i 3. linje kurerer ytterst få ellers. Når legemiddelindustrien kun gjennomfører fase 2 studier i denne pasientgruppen, er det i stor grad en konsekvens av sjeldenhet. Usikkerhet i sammenlikning med standardforløp er derfor ikke bare en svakhet i studienes design, men en naturlig konsekvens av at mange kreftsykdommer og undergrupper av disse, er sjeldne. Det er en gjentatt svakhet i vurderingene til Nye metoder at man ikke evner se annerledes på sjeldne kreftsykdommer. Som klinikere innen lymfom ser vi at flere små grupper faller utenfor når metodevurderingene ikke tilpasses sjeldenhet. Vi mener prinsippet sjeldenhet bør tas bedre hensyn til, spesielt når man forsøker å tilpasse komparatorer på tvers av studier, og tillegger disse ganske avgjørende vekt. For Yescarta og Kymriah ser vi som klinkere en mulighet for å kurere pasienter, i studier 30-40 % med langtids kreftfri overlevelse, noe som ligger tydelig over de forløp vi er vant til å se. Dette perspektivet forsvinner litt i usikkerheten som presenteres i metodevurderingene. Medianbaserte analyser synes å underestimere den effekt vi ser i halen av overlevelseskurvene.

Vi har vært bekymret for at CD19 CAR-T behandling er innført i våre naboland Finland og Sverige, samt UK, mens vi i Norge er avskåret fra å bruke dette. Vi har bedt Legemiddelverket ta denne betraktning med i metodevurderingen. I metodevurderingen for Kymriah kan det se ut som om andre land ikke bruker CAR-T i det hele tatt, men det blir en forenkling. Disse nevnte land har tatt i bruk Yescarta, et produkt Nye metoder har avslått av omtrent de samme grunnene som de nå avslår Kymriah. Vi vet ikke om godkjenningen i andre land vi liker å sammenlikne oss med var et tema under det nylige avslaget til Yescarta. Vi mener det burde vært det. Det blir for vår hverdag en for snever vurdering å se dem hver for seg for så å avslå dem alle. I den europeiske benmargstransplantasjonsregisteret EBMT har CAR-T nesten tatt helt over for allogen benmargstransplantasjon. Nye metoder bør løfte blikket og se dette under ett.

Vi savner fortsatt et fokus fra Nye metoder til å implementere foreløpige godkjenninger med krav om å levere data fra sanntidsbruk i Norge etter at en lik er gitt. Vi er svært ivrige etter å få i stand slike løsninger for nye produkter til bruk i små grupper av kreftpasienter. Vi har gjort dette i egen regi for i hvert fall et nytt og dyrt legemiddel innen lymfekreft, nemlig Adcetris.

Vi mener at CD19 CAR-T behandling kan helbrede et relevant antall pasienter vi ellers ikke har noe godt tilbud til. Betydningen av å kunne gi slik behandling vil være størst hos unge pasienter. Selv om det i JULIET studien er en overvekt av eldre, er det en del esktern evidens for at effekt av CAR-T behandling ikke er vesentlig avhengig av alder, data man burde kunne la spille inn i en slik vurdering. Vi savner en vilje hos Nye metoder til å vurdere å innføre denne metoden i hvert fall til yngre pasienter. Nye metoder har godkjent Kymriah til bruk i tilbakevendende eller refraktær ALL hos pasienter opp til 25 år. Her var godkjeningsstudien lagt opp slik, delvis fordi ALL er en relativt hyppig sykdom hos barn og unge voksne. Men likevel er de fleste pasienter med r/r ALL eldre enn 25 år, så her ligger det en forskjellsbehandling pga alder. Vi mener antall vunnet leveår vil være større hos pasienter med DLBCL i ung alder, noe som vil kunne tippe nytteverdien i positiv retning. Mens myndighetene slipper å ta stilling til alder for ALL, bør de være modige nok til å gjøre det ved DLBCL. For oss vil innføring av denne metoden hos de yngre være å foretrekke fremfor ikke å kunne gi det til noen, i hvert fall i en periode der Legemiddelverket synes å være usikker på langtidseffekter og vi ønsker oss midlertidige godkjenninger.

Med vennlig hilsen

Alexander Fosså

Bjørn Østenstad

Unn Merete Fagerli

Oslo og Trondheim, 07.04.2022