

Hur bedömer vi värdet av och hur ska vi betala för nya botande terapier?

Samling och kaffe

Inledning

Peter Lindgren, *IHE*

 **Hur ska vi mäta behandlingssvar av botande terapier? Exemplet CAR-T**

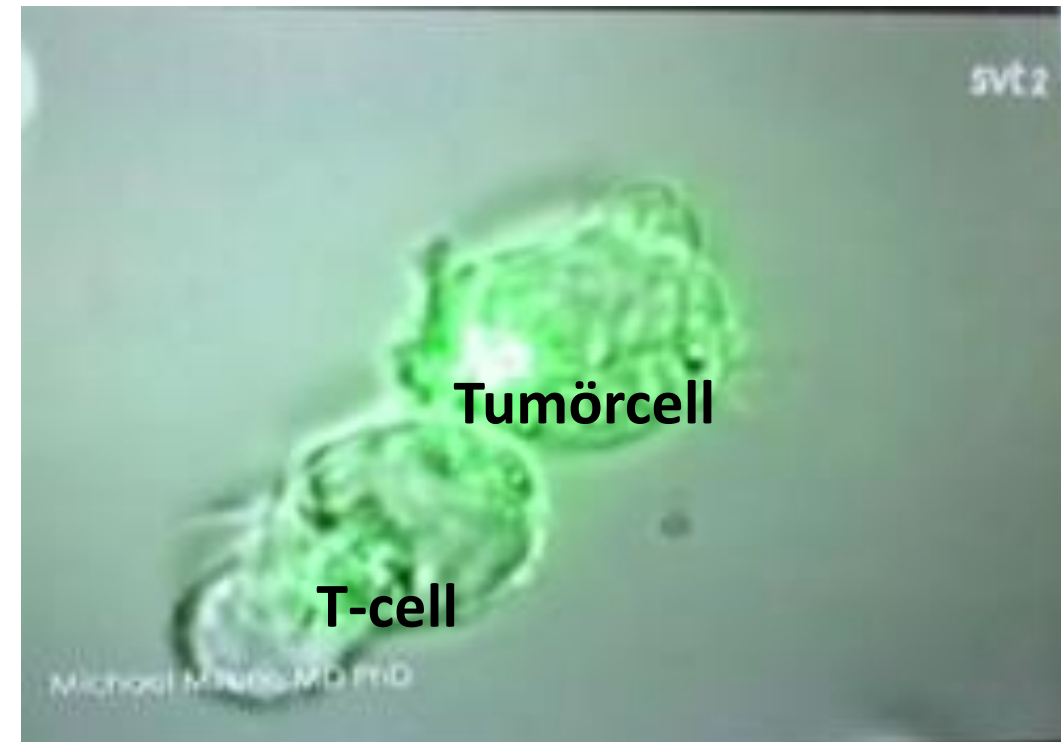
Hans Hagberg, Akademiska sjukhuset Uppsala

CAR-T

- Immunologisk behandling

Immunologiska läkemedel - aktiverar T-celler

- Ta bort bromsarna för mördar T-cellerna
 - Tex CTL-4, PD-1, PDL-1 hämmare
- Bispecifika antikroppar
- CAR-T celler



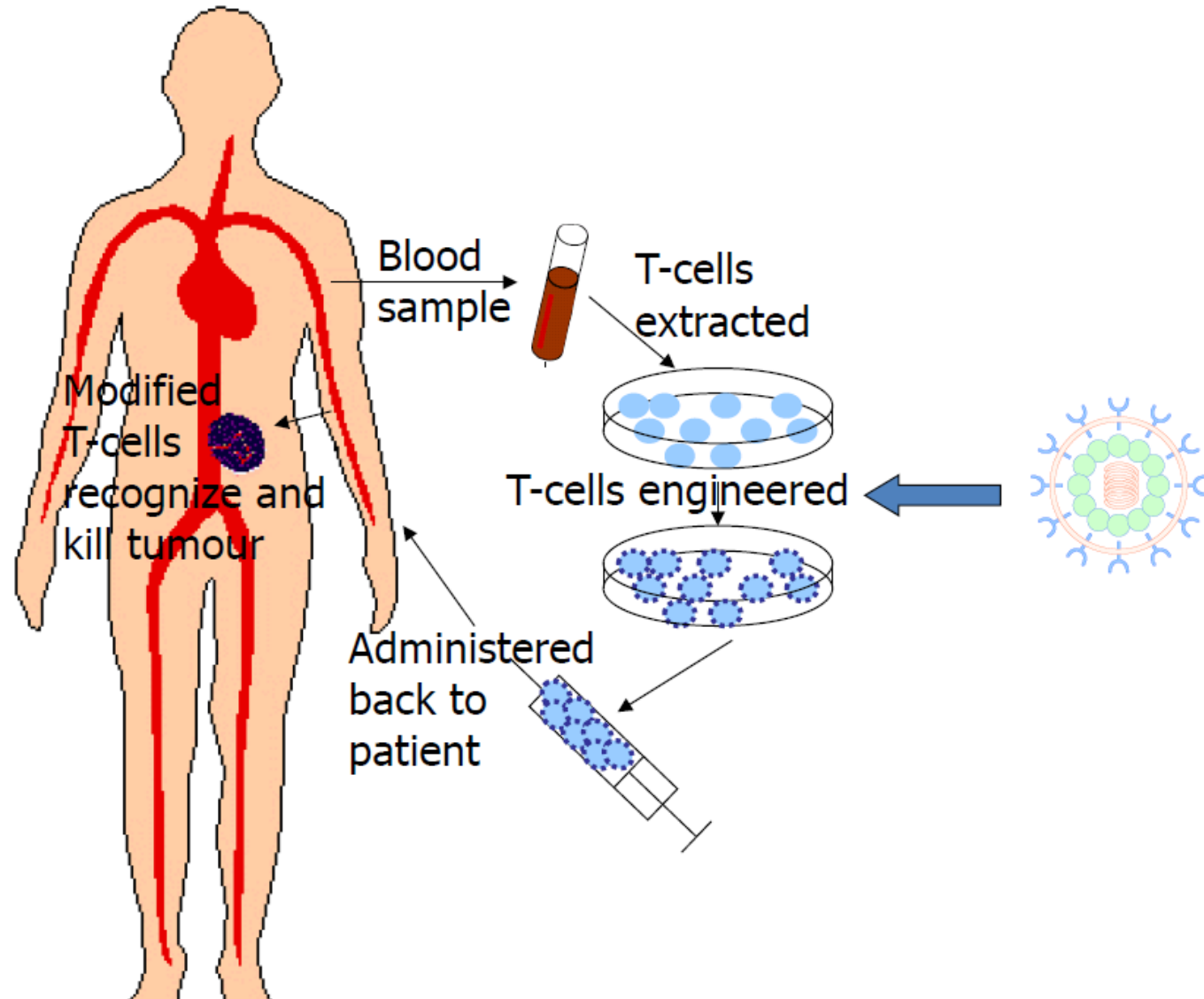
Gemensamt – mkt dyra

- PD-1 hämmare ges med 2-4 v mellanrum c:a 60.000 kr/mån
- Bispecifika antikroppar (Blinocyte) - knappt 1 miljon för 4 v kontinuerlig infusion
- CAR-T celler 3-4 miljoner kr för 1 infusion

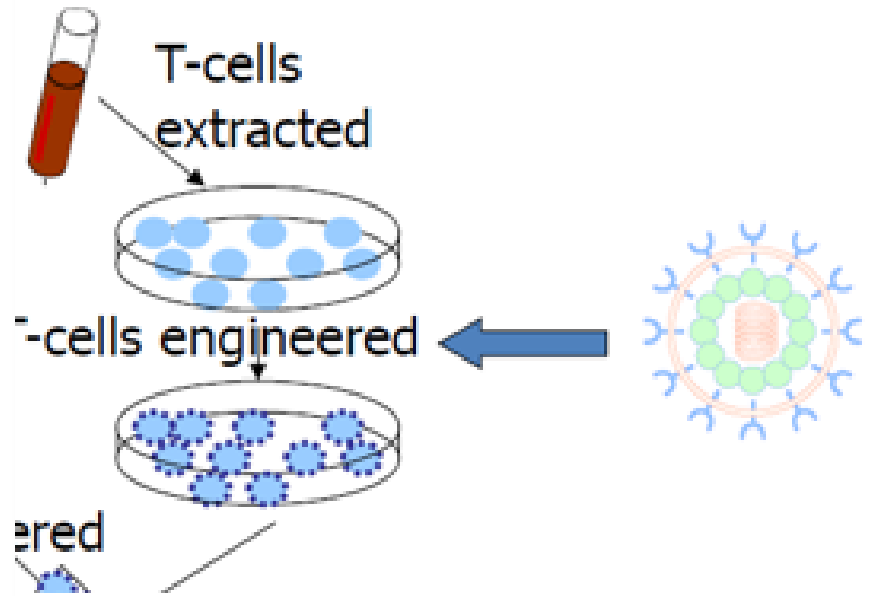
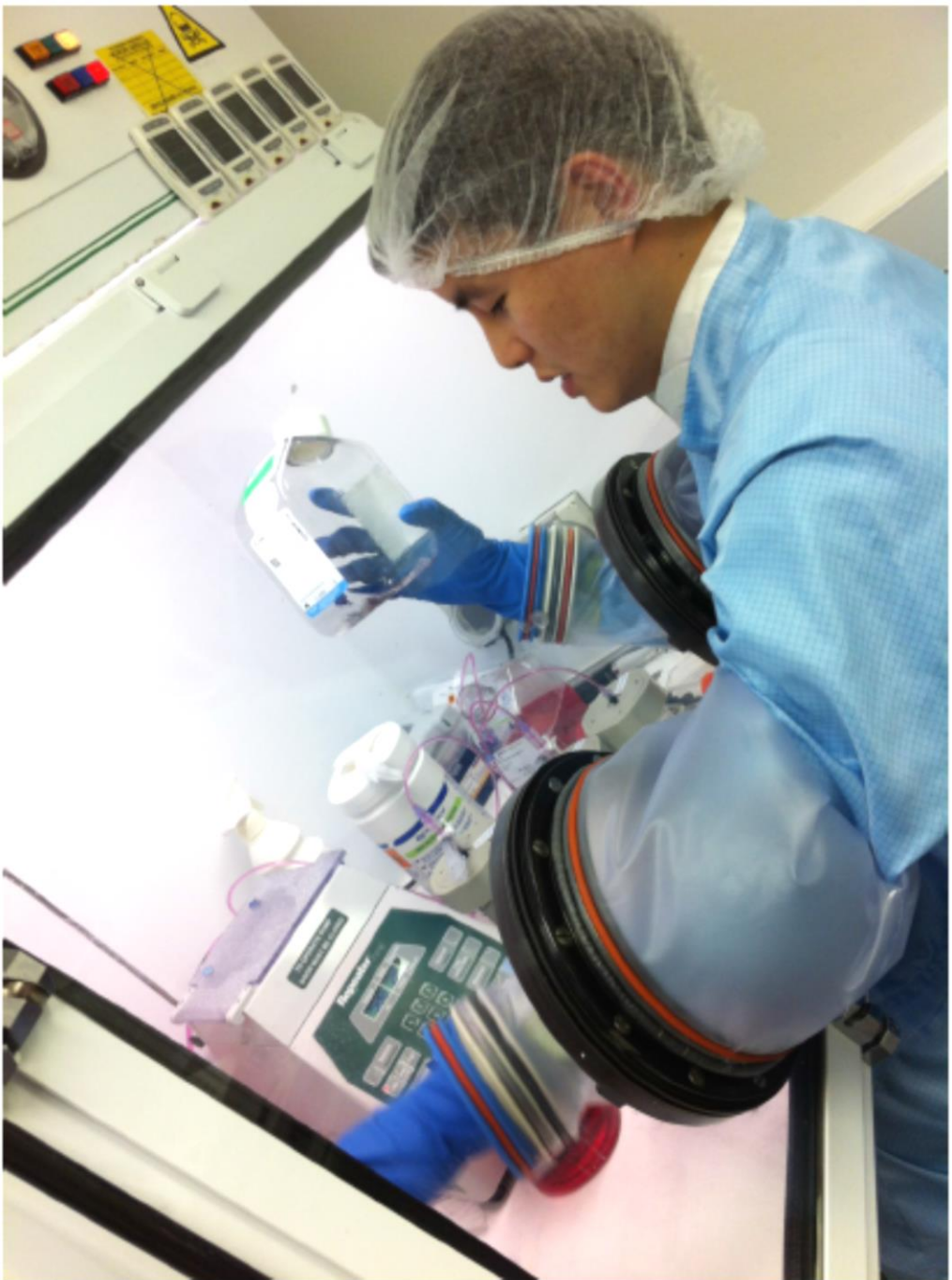
Gemensamt

- Mindre biverkningar än cytostatika
- Flera cancerformer har indikationer på 15-30% bot
 - Melanom, Hodgkin 20-30% bot - PD1 hämmare
 - Lungcancer, blåscancer, huvud hals, magsäck... 10- 15% - PD1hämmare
 - ALL, Aggressiva B-cellslymfom 20-40% - CAR T, bispec antikropp
- Går att förbättra

CAR-T cell = levande medicin → 1 dag



GMP production



RAPPORT
MARS
2018



A man with a beard and a blue shirt is holding a small, light-colored dog. A woman with long dark hair and a yellow shirt is sitting next to him. The scene appears to be a video recording.

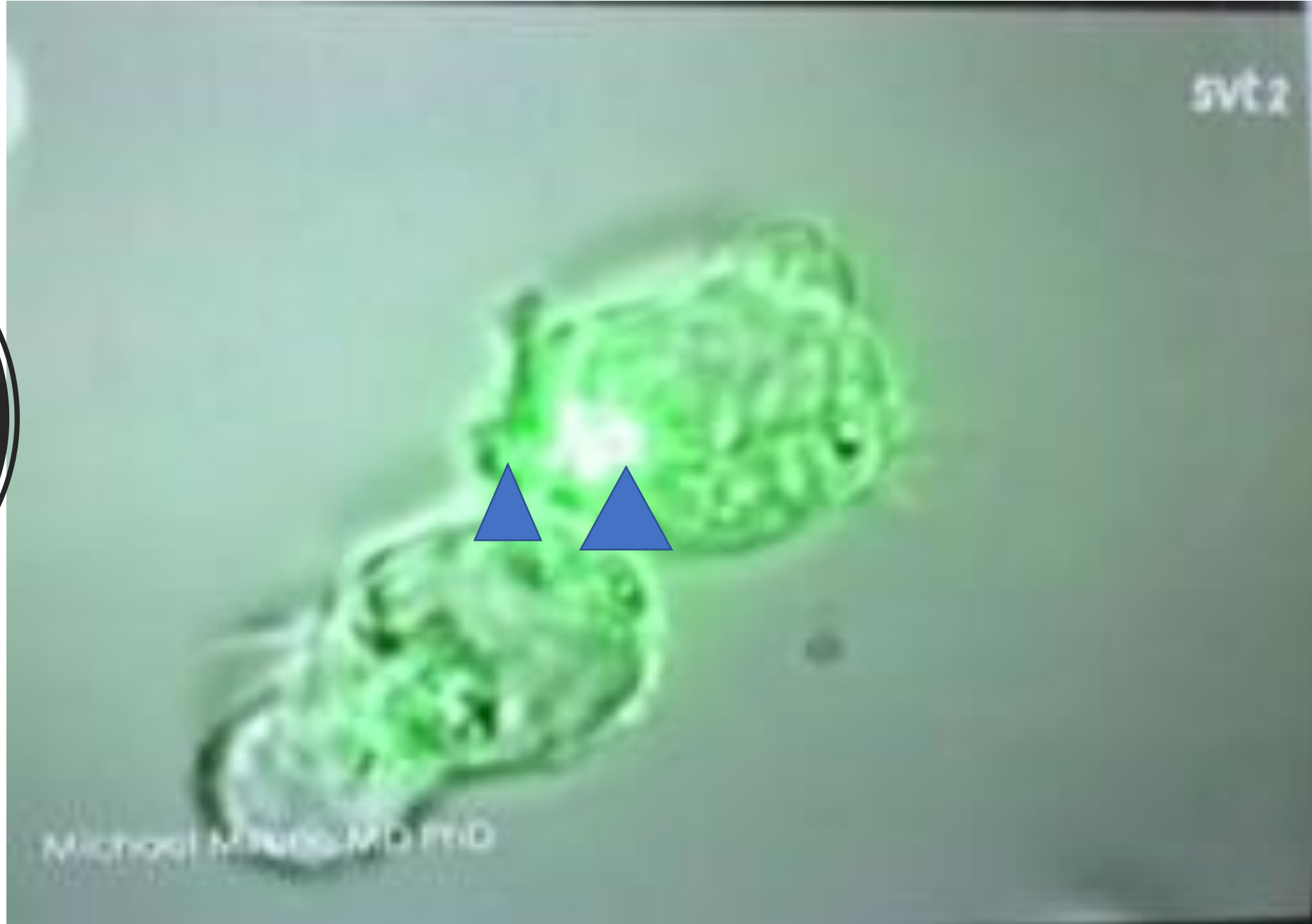
Emily Whitehead

Nu kan jag träffa kompisar, leka med hunden och gå i skolan. Det är jättekul!

6 år tidigare



T-cells attack



Emily – livshotande biverkningar

- ”Cytokine relase syndrome” - ”mega-influensa”
- Multiorgansvikt
- Svårt att hålla blodtryck
- Antikropp mot interleukin 6 var räddningen

Michel Sadelain

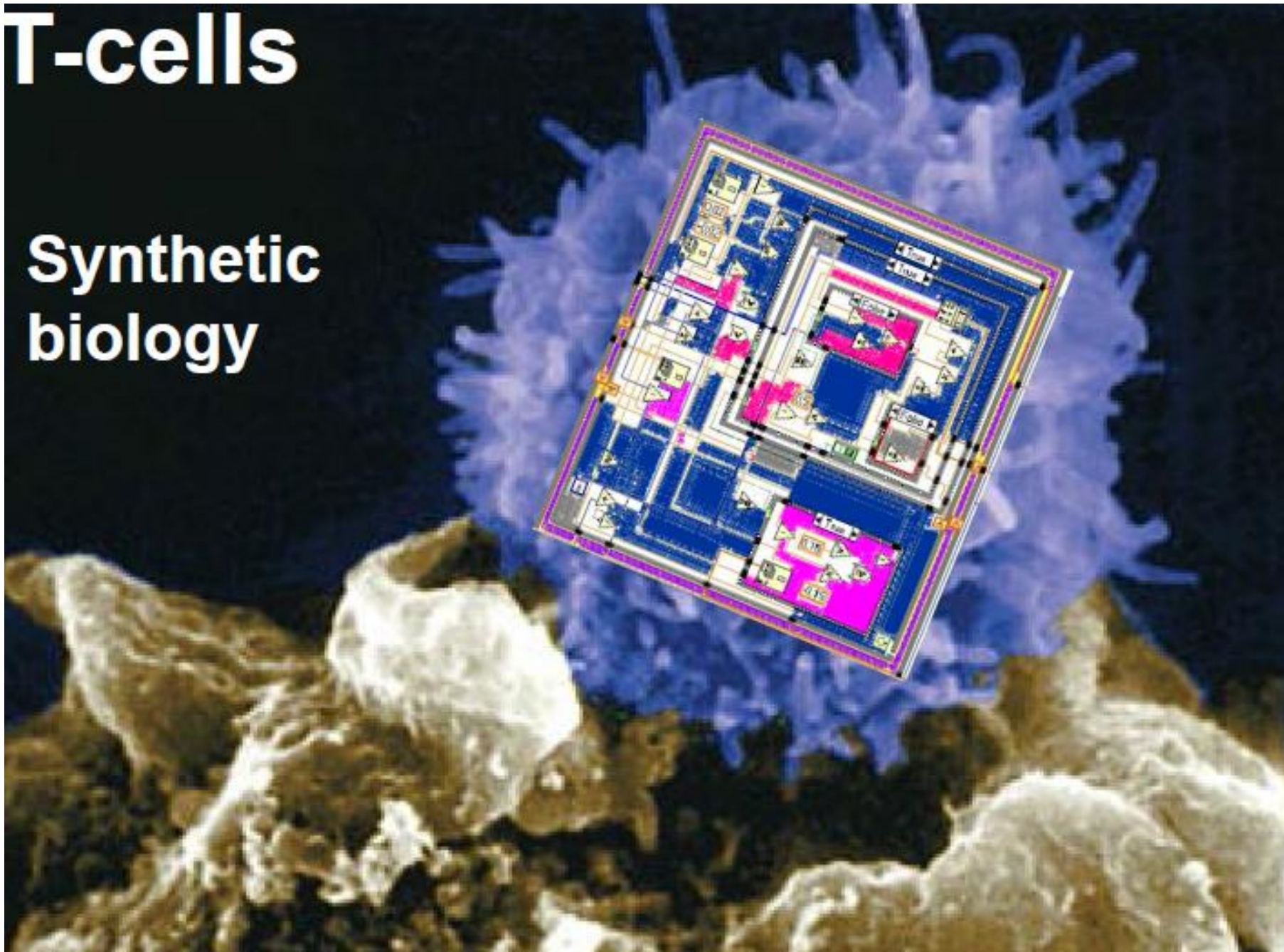
professor immunologi, New York

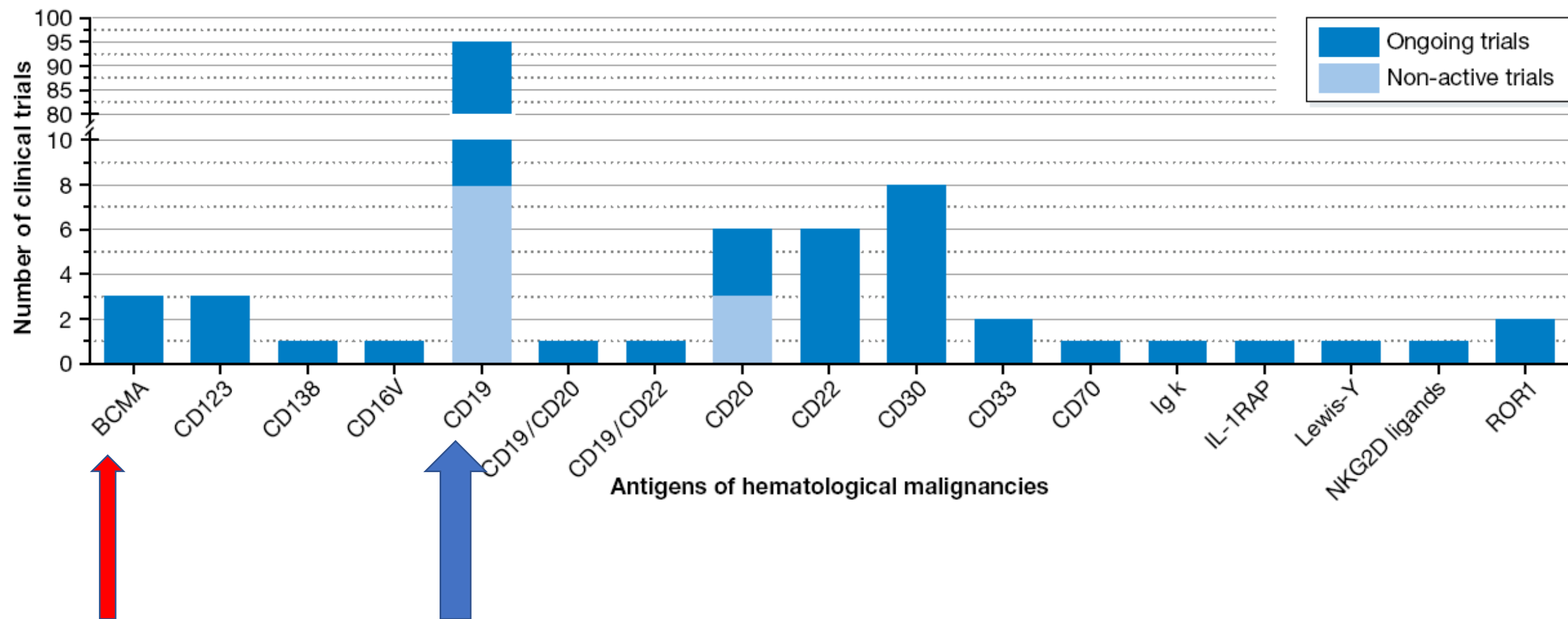
svt2

Det är ett läkemedel som går
att använda mot många olika cancertyper.

T-cells

Synthetic biology



D

CAR-T-19 – kommersiell lansering

- Novartis
- Gilead
- Celgene

Logistik komplicerad

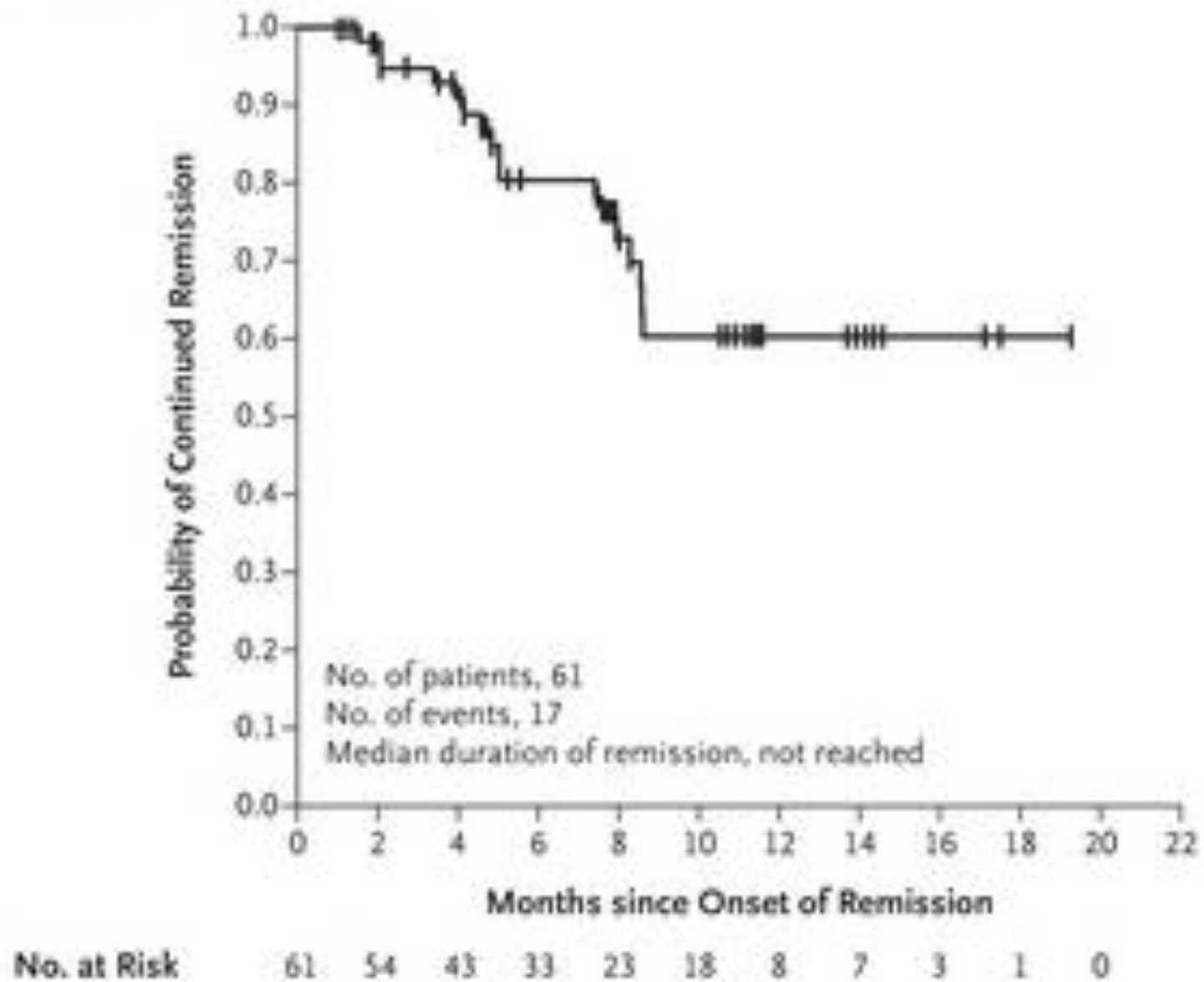
- Skördas
- skickas → risklabb (USA) → vektorn installeras
- tillväxt under 3-4 veckor
- → beställaren
- Infusion
- Ta hand om biverkningar

Målgrupp 1: Akut lymfatisk leukemi

- Mkt få patienter – sviktar på vanlig behandling
- Novartis (tisagenlecleucel) – pris 4 millioner
- 85% komplett remission varav mange (75%) kvarstod etter 6 mån

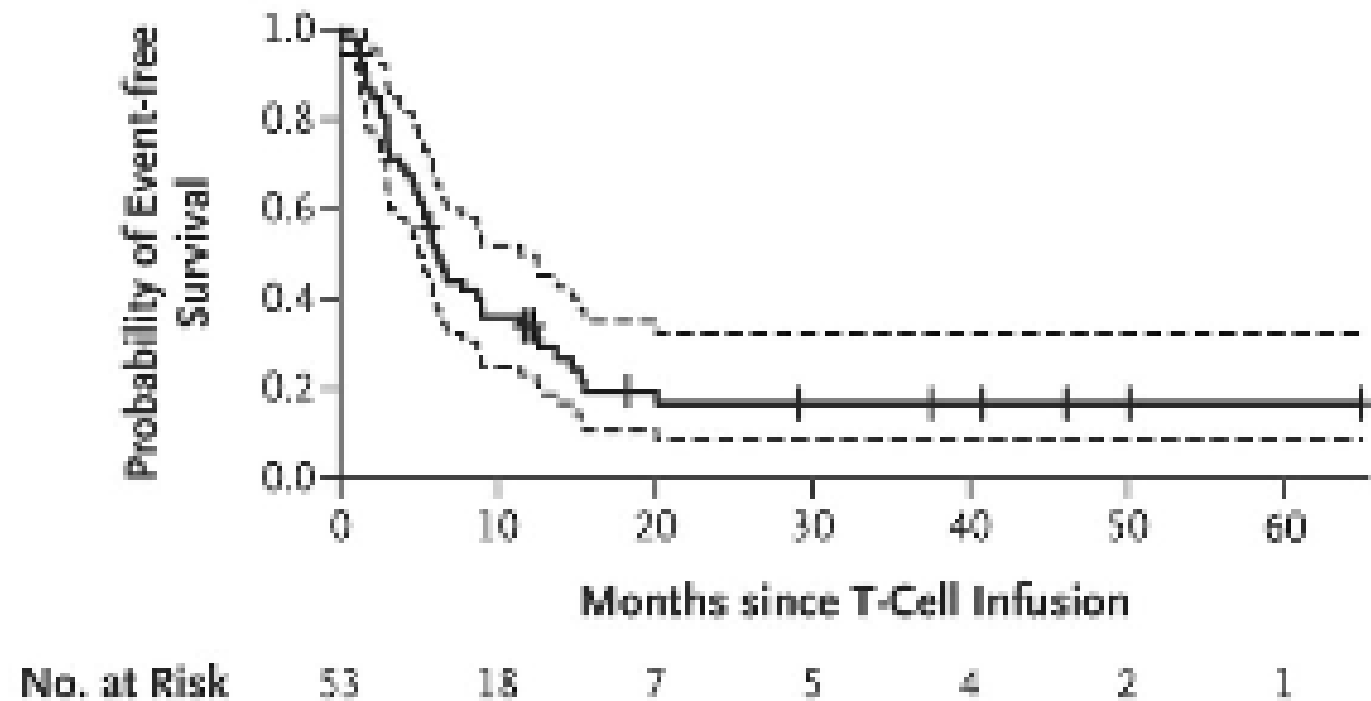
Tisa....

A Duration of Remission



Längre uppföljning - ALL – Park et al Memorial Sloan K.

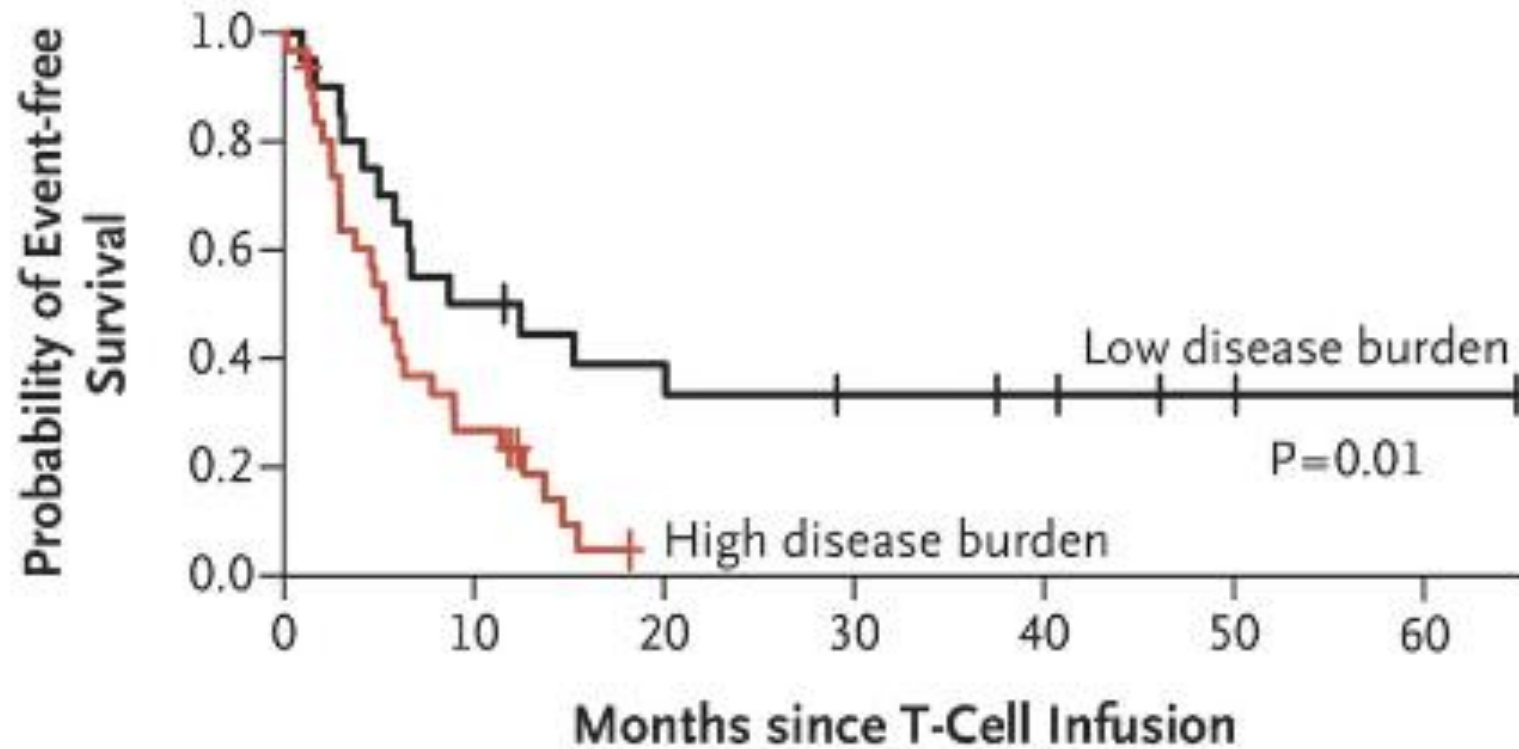
A Event-free Survival, All Patients



Park NEJM feb 2018

26 % svår "cytokine release syndrome"

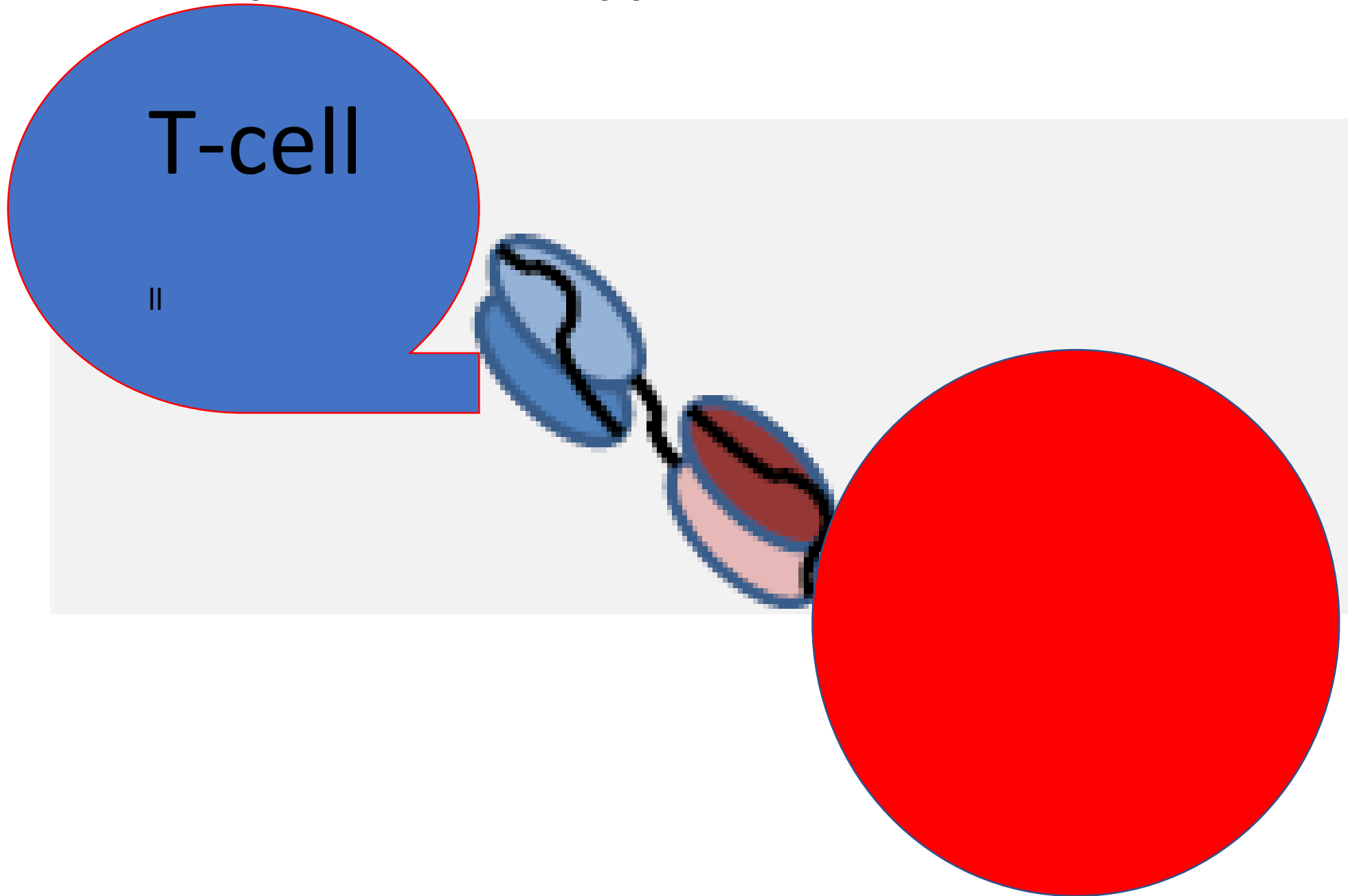
A Event-free Survival, According to Disease Burden



No. at Risk

Low burden	20	10	7	5	4	2	1
High burden	31	8	0	0	0	0	0

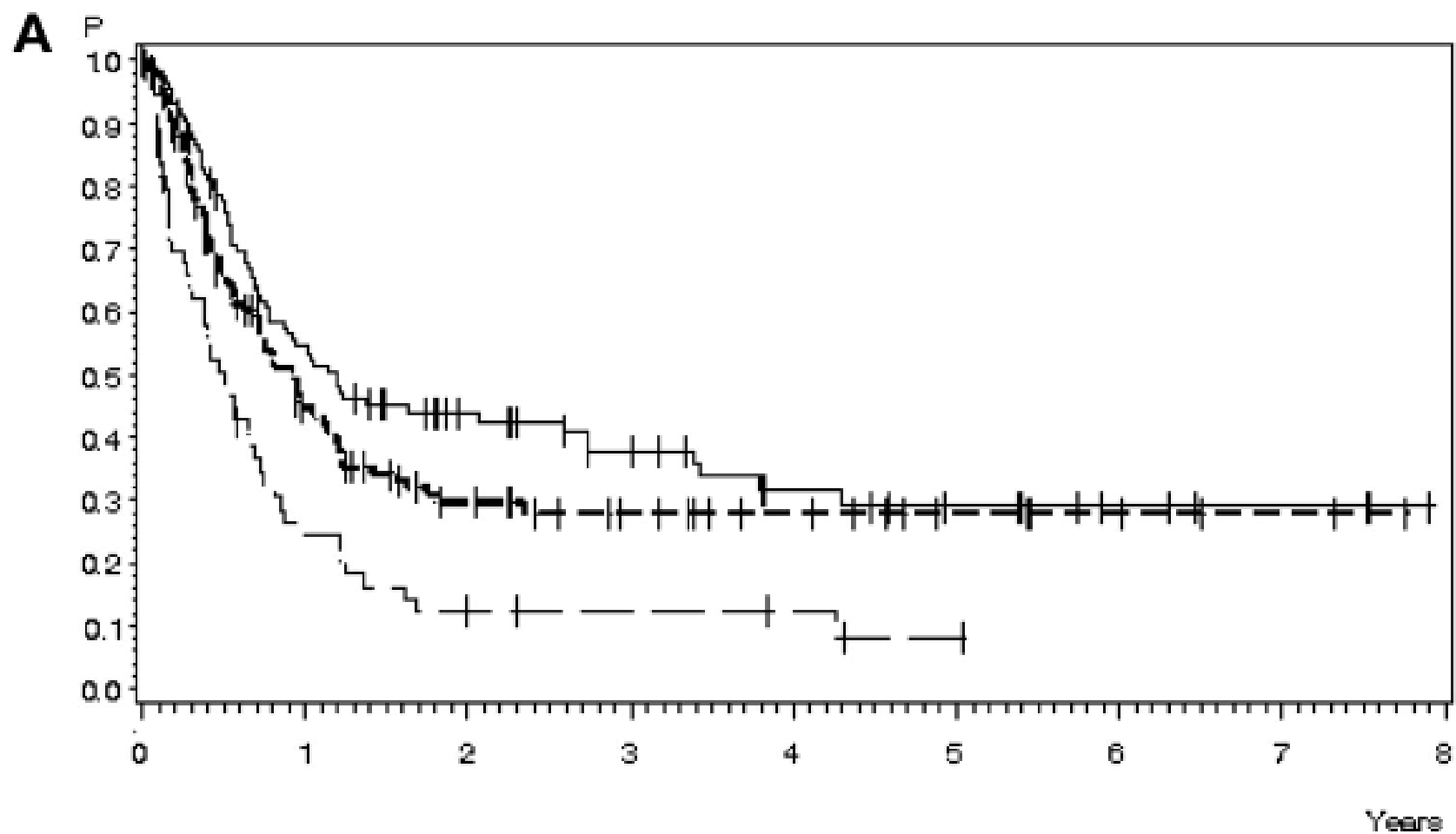
- **Blinatumumab – bispecifik antikroppar**



Binatumumab - Blinocyt

- Infusion 4 veckor
- C:a 1 miljon kronor
- Akut lymfatisk leukemi
- Resultat: Liknar CAR-19
- Mkt liten användning i Sverige

Resultat blinatumab



”End-points”

- Överlevnad (OS)
- Progressions-fri överlevnad (PFS)
- ”Surrogatmarkörer”
 - Minimal kvarvarande sjukdom (MRD): olika tekniker
- Livskvalite (Quality)

Överlevnad

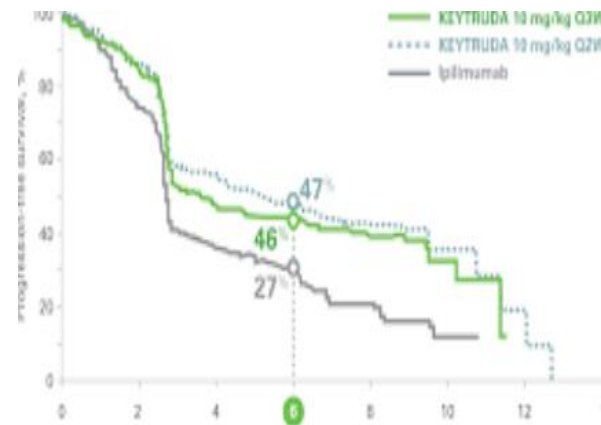
- Fördel
 - Ultimata målet
 - Lätt att studera
- Nackdel
 - Tidsaspekt ibland omöjligt lång tid
 - Kontrollgruppen får studiemedicinen som tar bort skillnader
 - Missar svansen på kurvan om analyseras för tidigt

2010

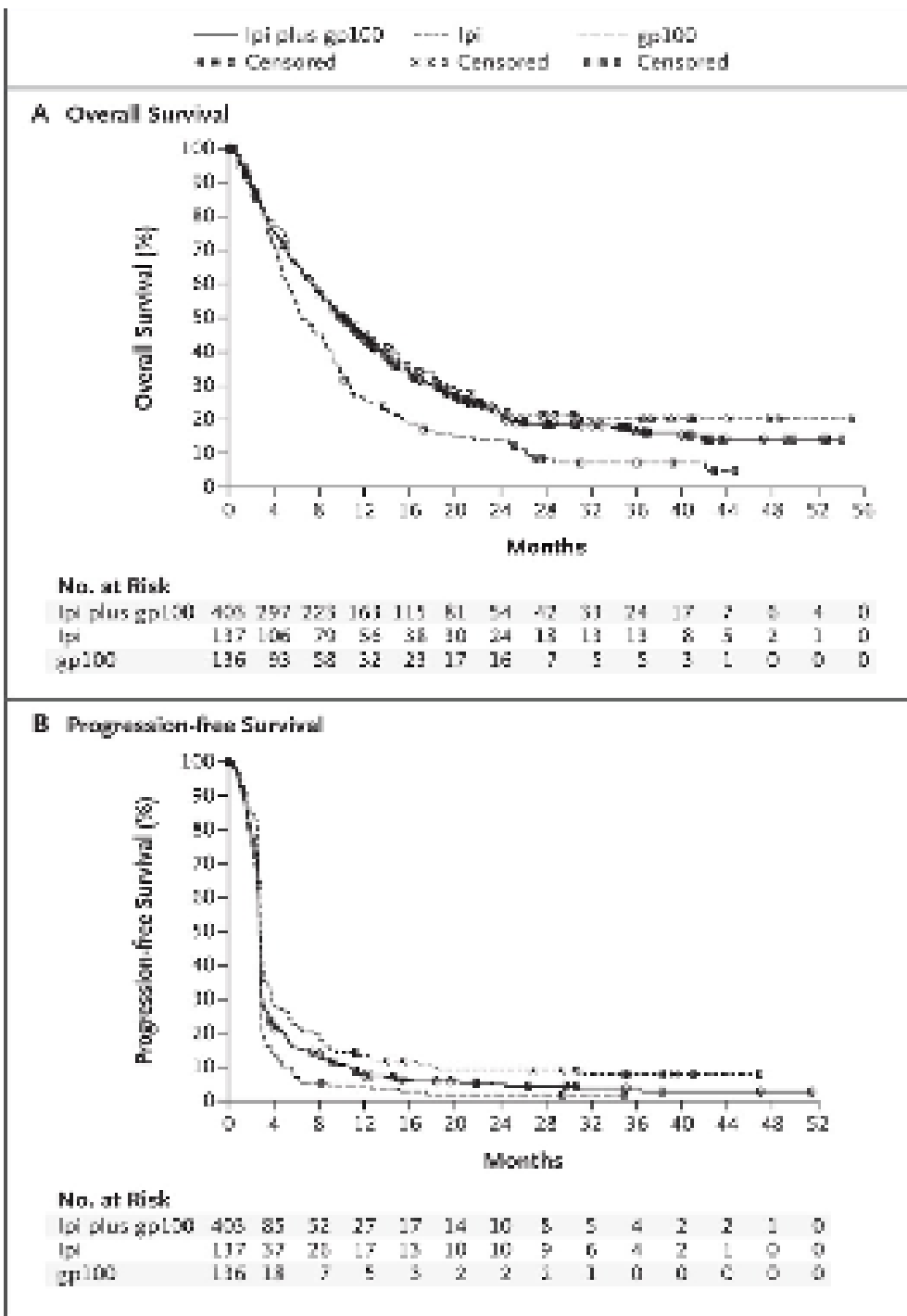
melanom

ipilimumab

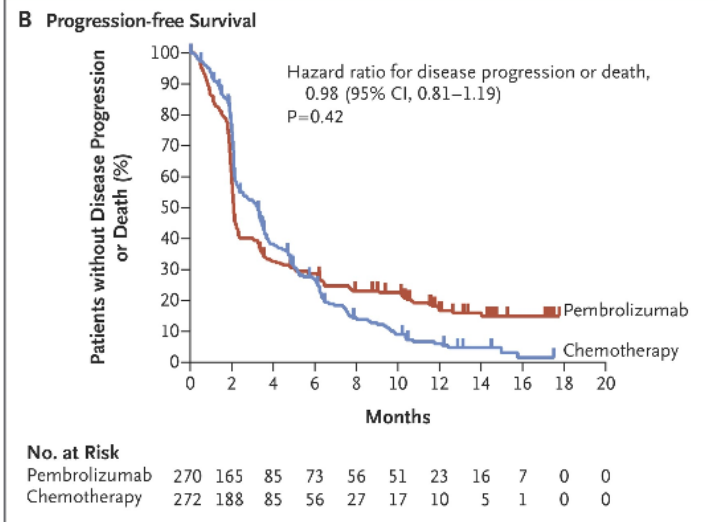
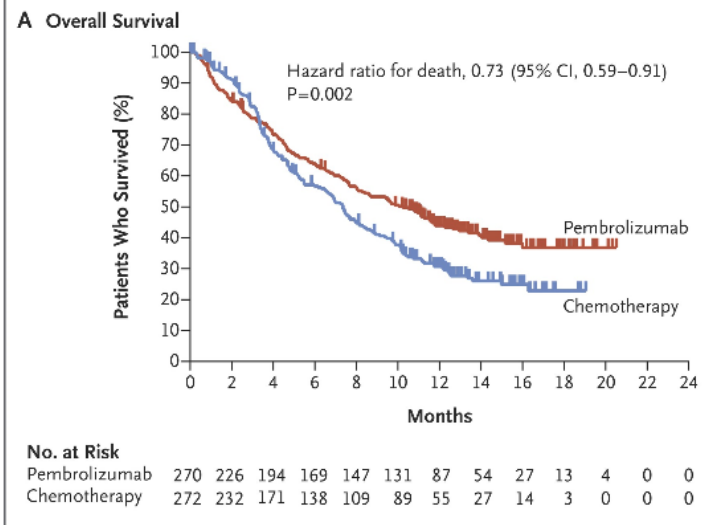
Rand 3 mg, 10 mg, vaccinerings=
placebo



PD-1 hämmare
vs
ipilimumab



Urinvägs cancer – recidiv pembrolizumab vs chemotherapy



Progressions-fri överlevnad

- Fördel
 - Gör inget att kontrollgruppen får studiepreparat i ett senare skede
 - Snabbare resultat än OS
- Nackdel
 - Studien ifrågasätts av marknaden

Surrogatmarkörer tex minimal residual disease (MRD)

- Fördel
 - Mkt snabbt svar
- Nackdel
 - Accepteras inte alltid av professionen/myndigheten
 - Kan påverka PFS och OS
 - Metoden kan vara darrig

Ex på surrogatmarkörer

- Translokationer i blodet/benmärg som cancer har tex t 9;22 akut lymfatisk leukemi
- Liquid biopsy (genetisk profil - blodprov)
 - bröstcancer

Livskvalité

- Fördel

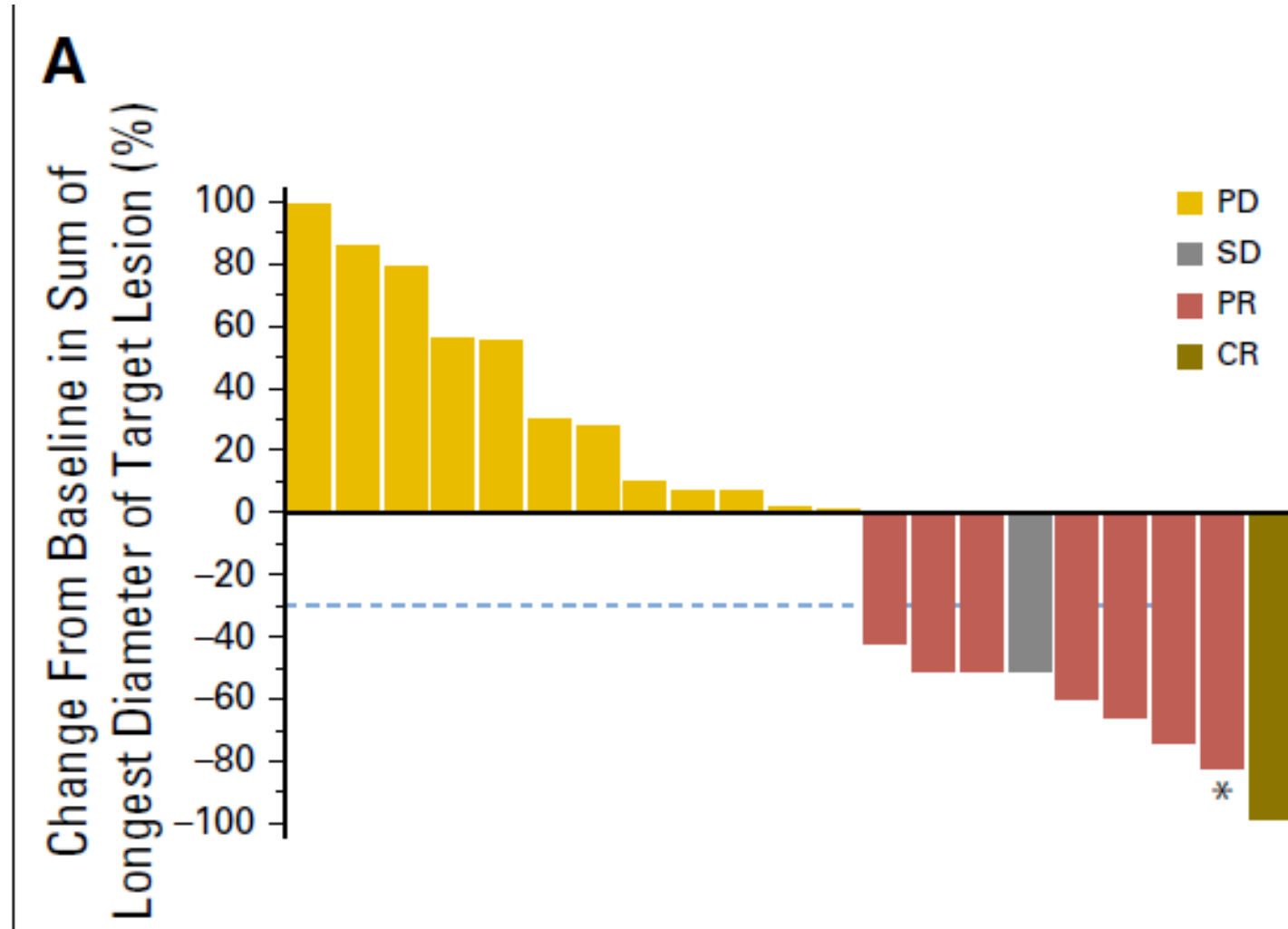
Om överlevnad / PFS jämförbara i 2 studier viktigt

- Nackdel

Om skillnad i överlevnad/PFS ointressant

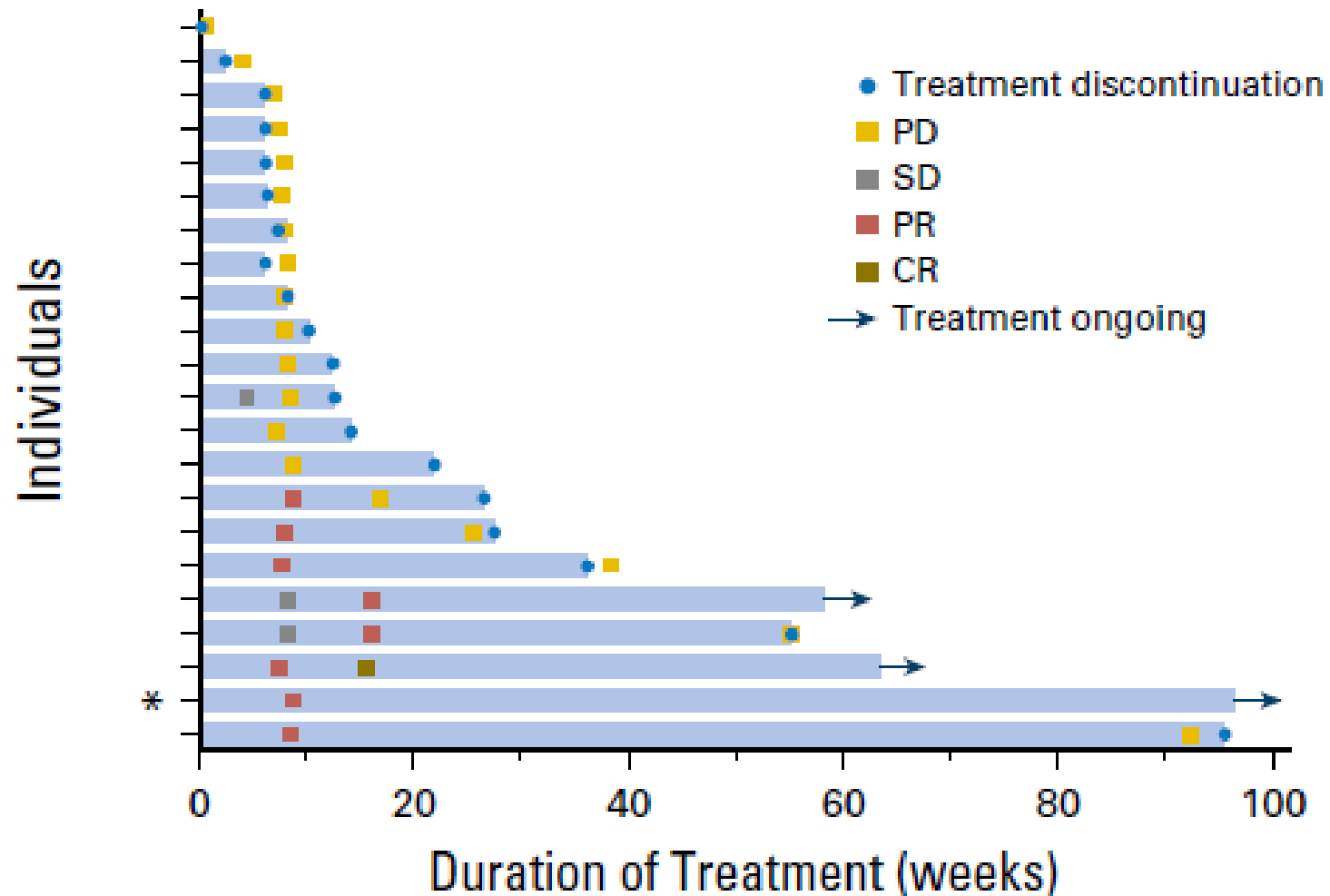
Krävs i många studier men oftast dyrt och meningslöst

Water-flow plot –lungcancer pembroluzumab



Duration of treatment

C



Allmänt – hur tänker vi på golvet

- Engångskostnad / vecko-månadskostnader
 - Ex CAR 19 vs PD-1 hämmare
- Ung / gammal
 - Tidigare kunde man luta sig mot biverkning

Sammanfattning

- Immunologisk behandling – genombrott
 - Levande medicin 1 dag ny behandlingsform
 - Patienter kan få ”en linje till”
- Biverkningsprofilen gör att fler kan behandlas jfrt med tidigare
- Vilka har mest nytta av behandlingen?
- Ekonomiska utmaningar

LBA-2 R-Venetoclax vs R-Bendamustine (Murano)

PFS

R/R CLL

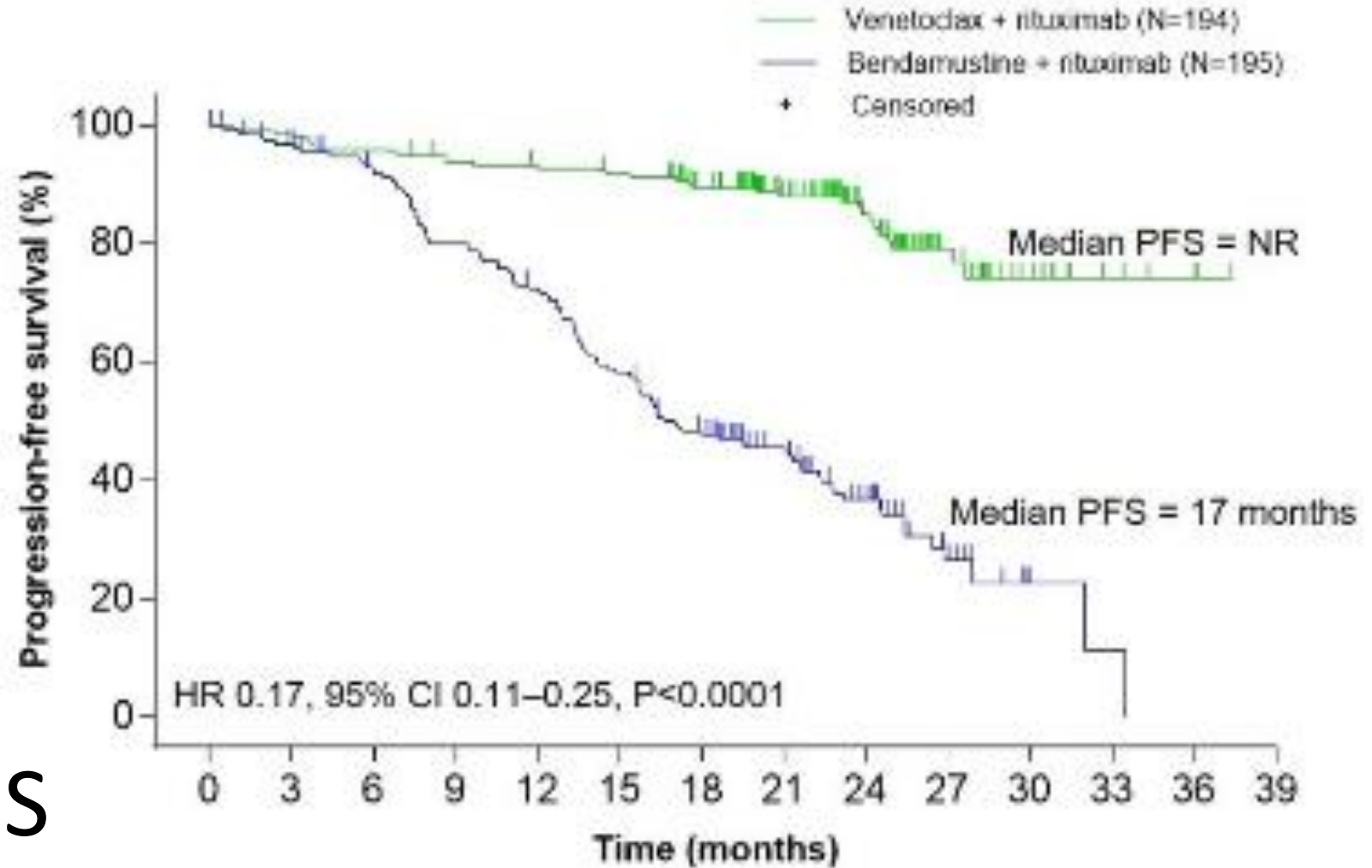
MRD-



OS



Biverkning NS



No. of patients at risk

Venetoclax + rituximab	194	190	185	179	176	173	157	115	76	33	14	5	3
Bendamustine + rituximab	195	177	163	141	127	102	81	57	35	12	3	1	