

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_077

Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-10-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

SAMMENDRAG

Formål

Metodevurdering av legemiddelet Trecondi (treosulfan). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av treosulfan i henhold til bestilling [ID2018_077](#): «treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Medac. Det ble levert en analyse av treosulfan i kombinasjon med fludarabin som er sammenlignet med busulfan i kombinasjon med fludarabin i en kostnad per QALY-analyse. Både treosulfan og busulfan er alkylende legemidler som i dag er i bruk i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket vurderer at busulfan er relevant komparator for analysen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å gjøre en forenklet analyse basert på innsendt dokumentasjon og vurderinger fra de kliniske ekspertene. Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Bakgrunn

Trecondi er et legemiddel til behandling av kondisjonering før alloHSCT (mottak av stamceller fra en annen person) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter med malign sykdom. Den generelle kliniske effekten ved bruk av Trecondi til kondisjonering før alloHSCT er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT).

Om kondisjonering og alloHSCT behandling

AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling for en rekke kreftformer og andre ikke-maligne sykdommer. Indikasjonen for alloHSCT varierer fra sykdom til sykdom, og påvirkes i tillegg av faktorer som cytogenetiske variasjoner, respons på tidligere behandling, pasientens alder og funksjonsstatus, og tilgang på en egnet donor. Pasienter som skal gjennomgå alloHSCT mottar først kondisjonering (forbehandling) bestående av en kombinasjon av flere typer kjemoterapi, av og til i kombinasjon med helkroppsbestråling (TBI). Det er ulike kondisjoneringsregimer ved forbehandling før transplantasjon. Relativt unge og friske pasienter vil ofte være kandidater for myeloablative (benmargsutryddende) kondisjonering (MAC). Slik kondisjonering har høy toksisitet, og pasienter med høyere alder og/eller komorbiditeter vil derfor vanligvis være kandidater for kondisjonering med redusert intensitet. Ikke-myeloablative kondisjonering/doseredusert kondisjonering (RIC) er behandling som ikke ødelegger pasientens beinmarg, men hemmer immunforsvaret kraftig slik at givercellene (T-lymfocytter og dreperceller) vil bekjempe, og ved vellykket resultat drepe svulstcellene i beinmargen. De vanligste maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres i dag er blodkreftsykdommer som AML (Akutt myelogen leukemi), etterfulgt av ALL (Akutt lymfoblastisk leukemi), MDS (Myelodysplastisk syndrom) og non-Hodgkin lymfom. De vanligste ikke-maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres er beinmargssvikt, etterfulgt av primære immunsvikter og talassemi.

Pasientgrunnlag

Treosulfan har vært benyttet til kondisjonering før alloHSCT av voksne og pediatriske pasienter i norsk klinisk praksis siden 2014, men inntil Trecondi fikk europeisk MT i 2019 er det treosulfanpreparater uten norsk MT som har blitt benyttet. Ifølge norske kliniske eksperter er treosulfan-basert kondisjonering i dag standardbehandling for voksne pasienter med MDS og KMML, med unntak av de yngste pasientene (under ca. 40–50 år) med høyrisikosykdom, som vanligvis får kondisjonering med myeloablative regimer. Treosulfan har også i økende grad blitt tatt i bruk ved kondisjonering av voksne pasienter med AML, men da også fortrinnsvis til pasienter som på grunn av faktorer som høy alder og komorbiditeter vurderes å ikke tåle kondisjonering med et MAC-regime. Treosulfan-basert kondisjonering før alloHSCT er etablert behandling av barn med MDS og enkelte ikke-maligne tilstander i norsk klinisk praksis. Det er også generelt som et alternativ til Busulfan-basert eller helkropsstråling (TBI)-basert kondisjonering dersom det foreligger medisinske holdepunkter for å anta at barnet er predisponert til økt toksisitet av busulfan og/eller TBI. Ifølge klinikerne blir ikke treosulfan benyttet til kondisjonering før alloHSCT av voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge. Implementeringen av treosulfan-baserte kondisjoneringsregimer har bidratt til at alloHSCT kan tilbys til langt flere pasienter med godt behandlingsresultat enn man ellers kunne gjort.

Alvorlighet og helsetap

AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling av en rekke ulike sykdommer/tilstander, og det kan være et stort spenn i alvorlighetsgraden blant de forskjellige underliggende sykdommene som behandles.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

I en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenlignet utfall av treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering, blant voksne pasienter med AML og MDS som ikke var kandidater for myeloablative kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter. Etter en median oppfølgingstid på 29 måneder var det observert statistisk signifikant bedre utfall i treosulfan-armen sammenlignet med busulfan-armen i studien (HR: 0,64; 95 % KI: 0,49, 0,84; $p=0,0005787$) for det primære endepunktet EFS. Også for det sekundære utfallsmålet OS ble det observert en statistisk signifikant gevinst i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen (HR: 0,64; 95 % KI: 0,48, 0,87; $p=0,0037$). Ved siste datakutt var i alt 81 pasienter (30,2 %) i treosulfan-gruppen døde sammenlignet med 112 pasienter (39,6 %) i busulfan-gruppen. Effekten av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter malign sykdom i en enarmet fase II-studie. I den offentlige utredningsrapporten fra EMA ble det konkludert med at resultatene fra den pediatriske studien var minst like gode som tidligere publisert pediatrisk data for treosulfan- og busulfan-basert kondisjonering. Det ble også påpekt at, som forventet, var overlevelsen blant pediatriske pasienter høyere enn i voksne pasientpopulasjoner.

Kostnader

Ved kondisjonering før alloHSCT hos voksne pasienter med malign sykdom er legemiddelkostnadene ved treosulfanbasert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, se tabell under.

Legemiddelkostnader kostnader for treosulfan og busulfan ved kondisjonering før alloHSCT (maks AUP, eks mva) (Udiskontert)	
Treosulfan	kr 101 713
Busulfan	kr 39 396
Differanse	kr 62 317

De totale behandlingkostnadene ved kondisjonering før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT summerer seg til godt over 1 million NOK ettersom gjennomføringen av selve transplantasjonen er svært kostbar. Legemiddelkostnadene knyttet til kondisjonering utgjør en svært liten andel av de totale kostnadene ved å gjennomføre alloHSCT.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfanbasert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser som tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon, transplantatsvikt, transplantasjonsrelatert mortalitet og GvHD (Transplantat mot vert-sykdom) sammenlignet med busulfan for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke tallfestet størrelsen på denne kostnadsbesparelsen.

Legemiddelkostnadene ved treosulfanbasert kondisjonering er også noe høyere sammenlignet med busulfan ved behandling av pediatriske pasienter.

Legemiddelkostnader ved kondisjonering av pediatriske pasienter (maks AUP, eks mva)	
Busulfanbasert kondisjonering	kr 36 126
Treosulfan inkl. tiotepa	kr 97 441
Treosulfan eks. tiotepa	kr 65 152
Differanse	Kr 29 026 – 61 315

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studiedata mellom treosulfan og busulfan for pediatrisk pasientpopulasjonen, men erfaringer fra norsk klinisk praksis antyder en lavere forekomst av GvHD ved treosulfan- sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering for disse pasientene. Dette bidrar til potensielt å redusere denne kostnadsforskjellen mellom kondisjoneringsregimene gjennom hele behandlingsforløpet til pasientene. Legemiddelkostnadene knyttet direkte til kondisjonering før alloHSCT av pediatriske pasienter utgjør en svært beskjeden del av total kostnaden ved alloHSCT, som er estimert til om lag 1,7 millioner NOK per pasient.

Budsjettkonsekvenser

Siden treosulfan-basert kondisjonering ble tatt i bruk i norsk klinisk praksis har spesialisthelsetjenestens legemiddelutgifter til preparatet variert fra ca. 4–6 millioner årlig. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at dette vil endre seg vesentlig i årene fremover.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en dokumentert effektgevinst ved kondisjonering før alloHSCT med treosulfan sammenlignet med busulfan, blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloablativ kondisjonering. Denne pasientpopulasjonen utgjør også en betydelig del av de pasientene som får kondisjonering i klinisk praksis i dag.

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom treosulfan og annen relevant kondisjonering for pediatriske pasienter med malign sykdom, men effekten ved kondisjonering med treosulfan antas å være minst like god som ved kondisjonering med busulfan. Legemiddelkostnadene er også noe høyere ved treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfanbasert kondisjonering, men det kan ikke utelukkes at mye av dette spares inn igjen som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser også for denne pasientpopulasjonen.

For både voksne og pediatriske pasienter utgjør legemiddelkostnadene knyttet direkte til kondisjonering før alloHSCT en svært beskjeden del av totalkostnaden ved alloHSCT, som er estimert til om lag 1,0 millioner NOK per pasient for voksne og 1,7 millioner NOK per pasient for barn.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 MALIGN OG IKKE-MALIGN SYKDOM HVOR ALLOHSCT ER ET AKTUELT BEHANDLINGSALTERNATIV	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.4 KONDISJONERING FØR ALLOGEN HEMATOPOETISK STAMCELLETRANSPLANTASJON	12
1.4.1 <i>Behandling med treosulfan</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
1.4.4 <i>Behandling med busulfan</i>	15
2 KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
2.1.1 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	18
3 ØKONOMISK ANALYSE	25
3.1 KOSTNADER VED BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED MALIGN SYKDOM	25
3.2 KOSTNADER VED BEHANDLING AV PEDIATRISKE PASIENTER MED MALIGN SYKDOM	27
3.3 KOSTNADER VED BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED IKKE-MALIGN SYKDOM	28
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	30
5 OPPSUMMERING	31
REFERANSER.....	33
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	35

LOGG

Bestilling:	<i>ID2018_077: Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	
Preparat:	Trecondi	
Virkestoff:	Treosulfan	
Indikasjon:	Treosulfan i kombinasjon med fludarabin er indisert som del av forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.	
ATC-nr:	L01A B02	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-08-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-02-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	30-04-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-06-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	05-10-2020	
Saksbehandlingstid:	228 dager	
Saksutredere:	Malene Nerland Morten Søndena	
Kliniske eksperter:	Yngvar Fløisand Ingunn Dybedal Jochen Büchner	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AlloHSCT	Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
GvHD	Transplantat mot vert-sykdom
HR	Hasard ratio
KI	Konfidensintervall
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
KML	Kronisk myelogen leukemi
KMML	Kronisk myelomonocytteleukemi
MAC	Benmargsutryddende (myeloablativ) kondisjonering
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMA	Ikke-beinmargsutryddende (myeloablativ) kondisjonering
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RIC	Kondisjonering med redusert intensitet
TBI	Helkroppsbestråling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Trecondi (treosulfan). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av treosulfan i henhold til bestilling ID2018_077: «treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom», og godkjent preparatomtale.

Preparater med treosulfan har vært tilgjengelig i Norge i flere år, men ingen av disse har hatt norsk markedsførings-tillatelse (MT) og har måttet forskrives på godkjenningfritak. Trecondi fikk innvilget MT av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i juni 2019, og er det første treosulfanpreparatet med europeisk MT (1).

MT-innehaver Medac har levert en analyse av treosulfan i kombinasjon med fludarabin som er sammenlignet med busulfan i kombinasjon med fludarabin i en kostnad per QALY-analyse. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å gjøre en forenklet analyse basert på innsendt dokumentasjon og vurderinger fra de kliniske ekspertene. Legemiddelverket har vært i kontakt med.

1.2 MALIGN OG IKKE-MALIGN SYKDOM HVOR ALLOHSCT ER ET AKTUELT BEHANDLINGSMÅL

Det kan være aktuelt med stamcelletransplantasjon både ved maligne og ikke-maligne blodsykdommer. Førstnevnte er en fellesbetegnelse på blodkreftsykdommer, mens ikke-malign sykdom er andre typer patogene forandringer som ikke er kreft.

Blodkreftsykdommene som i størst grad behandles med alloHSCT har samlebetegnelsen leukemi, og kjennetegnes ved ukontrollert cellevekst av de hvite blodcellene (leukocytter) i benmargen. Sykdommen deles inn i akutt og kronisk etter modenhetsgraden av de ulike cellypene, og begge finnes i myelogen og lymfatisk form. Akutt leukemi kjennetegnes med ukontrollert vekst av umodne celler (blastceller) der celleutviklingen skjer svært raskt. Ved kronisk leukemi skjer sykdomsutviklingen gradvis over et lengre tidsrom. I 2018 ble det registrert 686 nye sykdomstilfeller av leukemi i Norge. Flertallet er over 60 år. Av de voksne pasientene som får diagnosen akutt leukemi er fordelingen ca. 80 % på akutt myelogen leukemi (AML) og 20 % på akutt lymfatisk leukemi (ALL). Kronisk myelogen leukemi (KML) øker gradvis i omfang, og uten riktig behandling kan den utvikle seg til akutt leukemi i løpet av 4 – 6 år. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er svært heterogen i forløpet, fra en godartet sykdom uten behov for behandling og uten forkortelse av livet til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2 – 4 år (2). Myelodysplastiske syndromer (MDS) er malign stamcellesykdom i beinmarg karakterisert av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller med perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni). Enkelte former for MDS kan utvikle seg til AML over tid. Medianalder ved diagnosetidspunkt er rundt 73 år (3). Kronisk myelomonocytiske leukemi (KMML) er en sjelden malign blodsykdom, som kjennetegnes av vedvarende monocytose i perifert blod, som i hovedsak rammer eldre pasienter over 60 år (4).

Ikke-maligne tilstander hvor alloHSCT kan være et aktuelt behandlingsalternativ er en svært heterogen gruppe sykdommer, og inkluderer blant annet talassemi, beinmargssvikt og ulike former for anemier og autoimmune sykdommer. AlloHSCT ved ikke-maligne sykdommer utføres generelt i mindre omfang enn ved maligne sykdommer (5).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling av en rekke ulike sykdommer/tilstander, og det kan være et stort spenn i alvorlighetsgraden blant de forskjellige underliggende sykdommene som behandles. Pasienter kan likevel oppleve tilbakefall av sykdommen etter alloHSCT, og i noen tilfeller død som følge av komplikasjoner eller toksisitet i forbindelse med behandlingen. Kondisjonering er en viktig del av stamcellebehandlingen.

Basert på innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, er kondisjonering med treosulfan hos voksne mest aktuelt ved tilstandene AML, MDS og KMML. Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap (APT) for de underliggende sykdommene som er omfattet av denne metodevurderingen, men i tidligere metodevurderinger innenfor AML har Legemiddelverket beregnet APT til ca. 15 – 18 QALYs for sekundær AML (dvs. AML som er utviklet fra andre sykdommer, bl.a. MDS) (6), 19 QALYs for FLT3-mutasjonspositiv AML (7) og 9 – 10 QALYs for CD-33-positiv AML (8). For pediatriske pasienter er absolutt prognosetap ikke beregnet. Legemiddelverket har ikke gjort tidligere metodevurderinger innenfor terapiområdene MDS og KMML.

1.4 KONDISJONERING FØR ALLOGEN HEMATOPOETISK STAMCELLETRANSPLANTASJON

1.4.1 Behandling med treosulfan

- *Indikasjon*

Treosulfan i kombinasjon med fludarabin er indisert som del av forbehandling (kondisjonering) før allogeen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

- *Virkningsmekanisme*

Treosulfan er et alkylende legemiddel. Inne i kroppen omdannes treosulfan til andre stoffer, som kalles epoksider. Epoksidene bindes til DNA i celler som deler seg hyppig, spesielt i beinmargen, og bidrar til at cellene dør. Hvordan treosulfan virker og benyttes ved kondisjonering forklares nærmere i kapittel 1.4.2. under.

Treosulfan gis sammen med fludarabin, og av og til også tiotepa, dette er legemidler med andre og komplementære cytotoksiske virkemåter enn treosulfan.

- *Dosering*

(Dag 0 er dagen for allogeen stamcelleinfusjon)

Voksne med malign sykdom:

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin.

- Total treosulfandose er 30 g/m², fordelt på dag -4, -3 og -2, to timer intravenøs infusjon. 10 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn.
- Total fludarabindose er 150 mg/m², fordelt på dag -6, -5, -4, -3, -2, ½ time intravenøs infusjon. 30 mg/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn.

Voksne med ikke-malign sykdom:

- Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med eller uten tiotepa.
 - Total treosulfandose er 42 g/m², fordelt på dag -6, -5, -4, to timer intravenøs infusjon. 14 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn.
 - Total fludarabindose er 150 mg/m², fordelt på dag -7, -6, -5, -4, -3, ½ time intravenøs infusjon. 30 mg/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn. 30 mg/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn.
 - Tiotepa 5 mg/kg to ganger daglig, gitt som to intravenøse infusjoner over 2–4 timer på dag -2 før stamcelleinfusjon (dag 0).

Pediatriske pasienter med malign sykdom:

- Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med eller uten tiotepa.
 - Total treosulfandose er 30–42 g/m², fordelt på fordelt på dag -6, -5, -4, to timer intravenøs infusjon. 10–14 g/m² kroppsoverflate per døgn.
 - Total fludarabindose er 150 mg/m², fordelt på dag -7, -6, -5, -4, -3, 0,5 time intravenøs infusjon. 30 mg/m² kroppsoverflate per døgn.
 - Tiotepa: 5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig på dag -2.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene som er rapportert blant barn og voksne som mottar kondisjonering med treosulfan inkluderer infeksjoner, kvalme, stomatitt, oppkast, diare og magesmerter. Blant voksne er også utmattethet, febril nøythropeni og økte nivåer av bilirubin vanlige bivirkninger.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtale for Trecondi (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling for en rekke kreftformer og andre ikke-maligne sykdommer. Indikasjonen for alloHSCT varierer fra sykdom til sykdom, og påvirkes i tillegg av faktorer som cytogenetiske variasjoner, respons på tidligere behandling, pasientens alder og funksjonsstatus, og tilgang på en egnet donor. De vanligste maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres i dag er AML, etterfulgt av ALL og MDS. De vanligste ikke-maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres er beinmargssvikt, etterfulgt av primære immunsvikter og talassemi. I Norge ble det utført i alt 122 prosedyrer med alloHSCT i 2017, samtlig av disse ved Haukeland sykehus og Oslo Universitetssykehus (9).

Ifølge Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert mai 2020) er alloHSCT et aktuelt behandlingalternativ ved flere indikasjoner i norsk klinisk praksis. Aktuelle indikasjoner omfatter blant annet pasienter med AML med intermediær eller høy risiko for tilbakefall som har oppnådd første remisjon, alle pasienter med MDS uten vesentlig komorbiditet, og pasienter med KMML med intermediær til høy risiko for tilbakefall uten vesentlig komorbiditet (4).

Pasienter som skal gjennomgå alloHSCT mottar først kondisjonering (forbehandling) bestående av en kombinasjon av flere typer kjemoterapi, av og til i kombinasjon med helkroppsbestråling (TBI). Det er ulike kondisjoneringsregimer ved forbehandling før transplantasjon. Benmargsutryddende (myeloablative) forbehandling (MAC) hvor det gis høydosebehandling med cellegift med hensikt å utrydde pasientens beinmarg for å drepe kreftceller og gjøre plass til ny beinmarg, samt undertrykke pasientens immunforsvar for å redusere for at de transplanterte stamcellene avstøtes. Ikke-myeloablative kondisjonering/doseredusert kondisjonering (RIC) er behandling som ikke ødelegger pasientens beinmarg, men hemmer immunforsvaret kraftig slik at givercellene (T-lymfocytter og dreperceller) vil bekjempe, og ved vellykket resultat drepe svulstcellene i beinmargen (10).

MAC-regimer er mer toksiske enn RIC, og dette er derfor i utgangspunktet kun aktuelt for relativt friske pasienter uten kompliserende sykdom. I norske behandlingsretningslinjer anbefales det eksempelvis at pasienter med AML over 40 år, samt pasienter som er yngre enn dette med høy komorbiditet, vanligvis skal kondisjoneres med RIC-regime (4). MAC er vanligvis assosiert med lavere forekomst av tilbakefall av sykdommen etter transplantasjonen enn RIC, men er på samme tid også assosiert med høyere frekvens av transplantasjonsrelatert dødelighet (TRM), dvs. død uten at tilbakefall har inntruffet, sammenlignet med RIC (11). Det vurderes ofte slik at MAC i sum fører til bedre langtidsutfall enn RIC (12), men det er ikke utelukket at dette primært kan tilskrives at pasientene som mottar MAC vanligvis er yngre og friskere enn

de som mottar RIC, fremfor at typen kondisjoneringsregime i seg selv er årsaken til at langtidsutfallene ved MAC kan være bedre enn ved RIC (13).

Pasienter som har mottatt MAC i forkant av alloHSCT får et kraftig svekket immunsystem, og må i tiden etter transplantasjonen oppholde seg på isolat i en periode på 2–4 uker for å unngå å bli smittet fra andre personer og omgivelsene. Pasienter som er forbehandlet med RIC-regime trenger ikke opphold på isolat etter transplantasjonen, og vil vanligvis kunne skrives ut av sykehuset ca. to uker etter inngrepet (14).

I tiden etter transplantasjonen er det alltid en risiko for at immunceller fra donoren angriper celler og vev hos mottakeren, kalt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD). Akutt GVHD inntreffer vanligvis innen 100 dager etter transplantasjonen er utført hvis pasienten mottok forbehandling med MAC, men ofte noe senere enn dette hvis pasienten ble kondisjonert med RIC. Akutt GVHD gir vanligvis symptomer i hud, lever og/eller slimhinner i magesekk/tarm, og er den vanligste årsaken til tidlig død etter alloHSCT. Behandling av akutt GVHD består i hovedsak av høye doser med immunsupprimerende legemidler, som også vil øke risikoen for potensielt livstruende infeksjoner. GVHD kan også være av kronisk art. Kronisk GVHD inntreffer vanligvis senere enn 100 dager etter transplantasjonen, og kan ramme flere organer enn den akutte varianten. Tilstanden kan gi langvarige og plagsomme symptomer, og krever immunsuppressiv behandling som kan pågå i opptil flere år (15).

Kondisjonering av voksne pasienter før alloHSCT i norsk klinisk praksis

Det fins en rekke mulige legemiddelregimer som kan være aktuelle ved kondisjonering av pasienter før alloHSCT. I Norge har alkyleringsmiddelet busulfan vært det mest benyttede legemidlet ved kondisjonering før alloHSCT (5). Busulfan benyttes både som intravenøs infusjon og i tablettform, men sistnevnte har ikke norsk MT og er kun tilgjengelig på registreringsfritak. Busulfan i ulike kombinasjoner med andre legemidler inngår i både MAC og RIC-regimer.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at treosulfan har vært tatt i bruk på registreringsfritak i norsk klinisk praksis siden 2014. Treosulfan i kombinasjon med fludarabin ble først tatt i bruk ved kondisjonering av pasienter med MDS og deretter KMML, og dette er i dag standardbehandling for disse pasientene. De yngste pasientene (under ca. 40–50 år) med høyrisikosykdom får vanligvis kondisjonering med MAC-regime, med enkelte unntak. Treosulfan i kombinasjon med fludarabin har også i økende grad blitt tatt i bruk ved kondisjonering av pasienter med AML, men da også fortrinnsvis til pasienter som på grunn av faktorer som høy alder og komorbiditeter vurderes å ikke tåle kondisjonering med et MAC-regime.

Det er ikke entydig hvilken type kondisjoneringsregime treosulfan skal betegnes som. Treosulfanbasert kondisjonering er mer potent enn ordinære RIC-regimer, men noe mindre potent enn ordinære MAC-regimer. Samtidig er det betydelig mindre toksisk enn tradisjonelle MAC-regimer. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at treosulfan generelt oppfattes som et RIC-regime ved Oslo Universitetssykehus, men i litteraturen beskrives treosulfan ofte som et MAC-regime med redusert toksisitet. Klinikerne forteller også at pasienter som mottar kondisjonering med treosulfan ikke har behov

for opphold på isolat etter transplantasjonen, slik som pasienter som mottar kondisjonering med tradisjonelle MAC-regimer.

Kondisjonering av pediatriske pasienter før alloHSCT i norsk klinisk praksis

Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med har treosulfan også blitt systematisk tatt i bruk til kondisjonering av pediatriske pasienter før alloHSCT i Norge siden 2014. Klinikeren forteller at treosulfan-basert kondisjonering i dag er standardbehandling hos barn ved indikasjonene MDS, og de ikke-maligne tilstandene talassemi og immundefekter. Utover dette brukes også treosulfan unntaksvis til kondisjonering dersom det er holdepunkter for å anta at pasienten er predisponert til økt toksisitet av busulfan og/eller TBI. Treosulfan-basert kondisjonering blir benyttet i rundt 60 % av alle tilfeller av alloHSCT hos barn i Norge i dag.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er busulfan-baserte kondisjoneringsregimer.

1.4.4 Behandling med busulfan

- *Indikasjon*

Busulfan fulgt av syklofosamid (BuCy2) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoetiske stamceller (HPCT) hos voksne pasienter når kombinasjonen anses som det beste tilgjengelige alternativet. Fludarabin fulgt av busulfan (FB) er indisert som forberedende behandling før transplantasjon av hematopoetiske stamceller (HPCT) hos voksne pasienter som er kandidater for et RIC-regime (kondisjonering med redusert intensitet). Busulfan fulgt av syklofosamid (BuCy4) eller melfalan (BuMel) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoetiske stamceller hos barn/ungdom.

- *Virkningsmekanisme*

Busulfan er et alkylerende legemiddel som binder seg til DNA i celler som deler seg, spesielt kreftceller ettersom disse deler seg hyppig, og fører til celledød.

- *Dosering*

I kombinasjon med syklofosamid eller melfalan:

- Anbefalt dose busulfan 0,8 mg/kg hver 6. time i 4 påfølgende dager, etterfulgt av syklofosamid 60 mg/kg/dag i 2 dager

I kombinasjon med fludarabin:

- Anbefalt dose er fludarabin som en enkelt 1 times infusjon daglig i en dose på 30 mg/m² i 5 påfølgende dager, eller 40 mg/m² i 4 påfølgende dager. Busulfan administrert i en dose på 3,2 mg/kg som en enkelt 3 timers infusjon daglig umiddelbart etter fludarabin, i 2 eller 3 påfølgende dager.

- *Bivirkninger*

De viktigste alvorlige bivirkningene ved behandling med busulfan inkluderer infeksjoner, leverforstyrrelser, transplantat-mot-vert-sykdom og lungeforstyrrelser.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtale for Busilvex (16).

2 KLINISK DOKUMENTASJON

Det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for innvilgelsen av MT for treosulfan var den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien MC-FludT.14/L II og den åpne, énarmede, ukontrollerte fase II-studien MC-FludT.17/M. I tillegg ble data fra de to åpne, ukontrollerte fase II-studiene MC-FludT.7/AML og MC-FludT.8/MDS brukt som støttende dokumentasjon i MT-prosessen (17). Medac har levert dokumentasjon fra alle disse studiene. Den opprinnelig innsendte kostnad-per-QALY-analysen var kun basert på den pivotale fase III-studien MC-FludT.14/L II.

Medac har i tillegg gjort et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier som kunne muliggjøre en indirekte sammenligning mellom treosulfan og andre relevante kondisjoneringsregimer. Basert på ulikheter mellom studien MC-FludT.14/L II og studiene som ble identifisert gjennom litteratursøket konkluderte Medac med at det ikke var mulig å gjennomføre en nettverksmetaanalyse for noen av effektendepunktene MC-FludT.14/L II.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning / kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
MC-FludT.14/L II (18) (NCT00822393)	Voksne pasienter med AML eller MDS, med økt risiko ved standard kondisjoningsregimer (n=570)	-Treosulfan 10 g/m ² daglig på dag -4 til -2 -Fludarabin 30 mg/m ² daglig på dag -6 til -2	-Busulfan 0,8 mg/kg hver 6. time på dag -4 og -3 -Fludarabin 30 mg/m ² daglig på dag -6 til -2	EFS 2 år etter gjennomført HSCT	OS, kumulativ insidens av tilbakefall eller progresjon, kumulativ insidens av NRM, kumulativ insidens av akutt og kronisk GvHD, kumulativ insidens av TRM
MC-FludT.17/M (NCT02333058)	Pediatrike pasienter med hematologiske maligniteter (n=70)	-Treosulfan 10–14 g/m ² daglig på dag -6 til -4 -Fludarabin 30 mg/m ² daglig på dag -7 til -3 (-Tiotepa 2 x 5 mg/kg/dag på dag -2)	Ingen	Fravær av TRM	Tid til engraftment, sikkerhet, NRM, TRM, graft failure, RFS/PFS, OS, GvHD
MC-FludT.7/AML (NCT01063660)	Voksne pasienter AML med indikasjon for alloHSCT (n=75)	-Treosulfan 14 g/m ² daglig på dag -6 til -4 -Fludarabin 30mg/m ² daglig på dag -7 til -3	Ingen	Engraftment av nøytrofile granylocytter	DFS, OS, insidens av tilbakefall
MD-FludT.8/MDS (NCT01062490)	Voksne pasienter med MDS med indikasjon for alloHSCT (n=45)	-Treosulfan 14 g/m ² daglig på dag -6 til -4 -Fludarabin 30mg/m ² daglig på dag -7 til -3	Ingen	Engraftment av nøytrofile granylocytter	DFS, OS, insidens av tilbakefall

Forkortelser: AML=akutt myelogen leukemi; alloHSCT=allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon; MDS=myelodysplastisk syndrom; EFS=hendelsesfri overlevelse; TRM=transplantasjonsrelatert mortalitet; OS=totaloverlevelse; NRM=non-relapse mortality; GvHD=graft versus host disease; RFS=tilbakefallsfri overlevelse; PFS=progresjonsfri overlevelse; DFS=sykdomsfri overlevelse

Studier som pågår

Medac opplyser om følgende pågående relevante studie:

- MC-FludT.16/NM: åpen, randomisert, kontrollert fase II-studie som sammenligner utfall av treosulfan-basert kondisjonering med busulfan-basert kondisjonering før alloHSCT hos pediatriske pasienter med ikke-malign sykdom. Primærresultater forventes i løpet av 2020.

2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

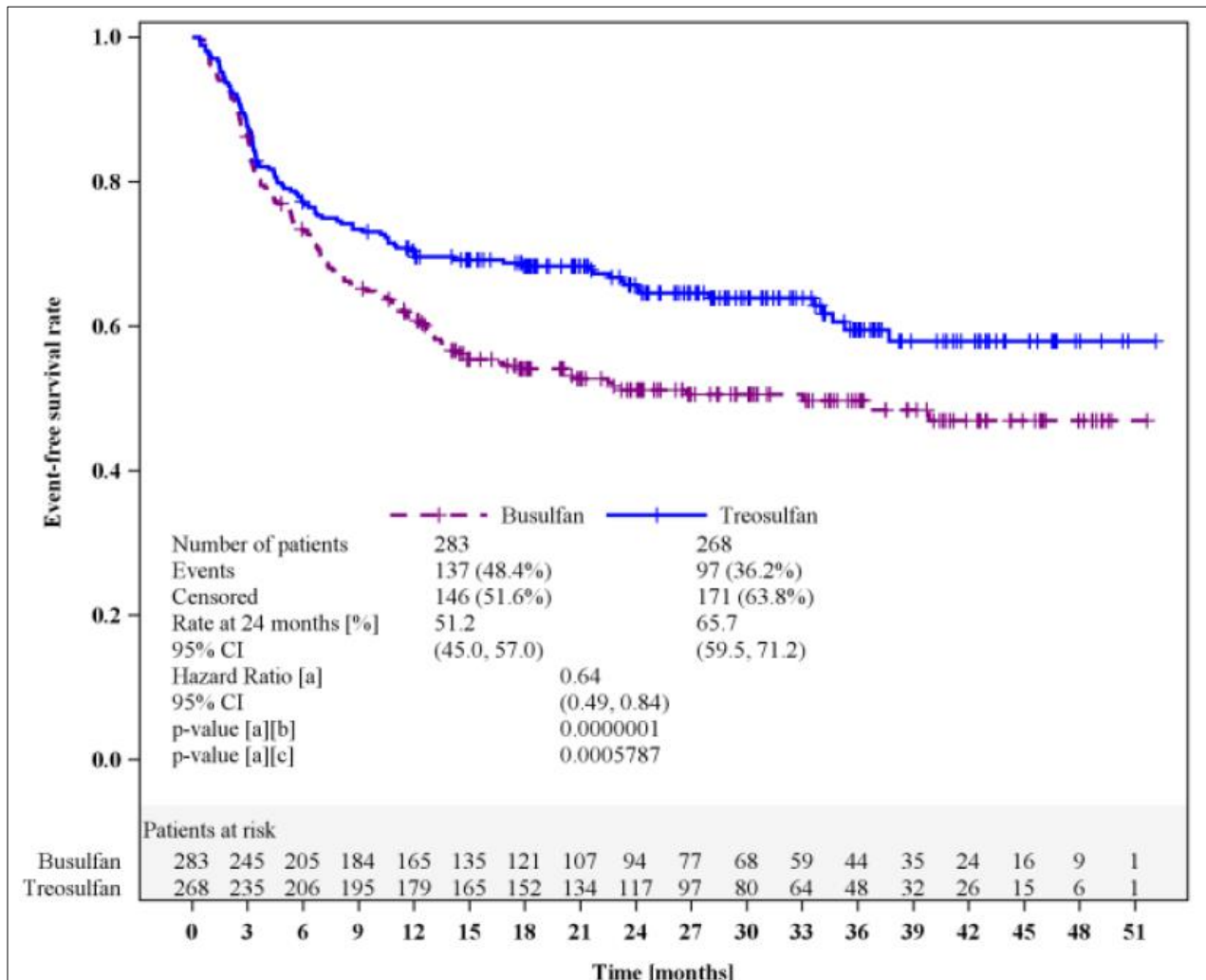
MC-FludT.14/L II

MC-FludT.14/L II var en internasjonal, åpen, randomisert, kontrollert non-inferiority fase III-studie, hvor treosulfan- og busulfan-baserte regimer ble sammenlignet. Studien omfattet voksne pasienter med AML og MDS, som hadde indikasjon for alloHSCT. For å være aktuelle for inklusjon i studien, måtte pasientene vurderes å være uegnet for standard beinmargstryddende kondisjonering (såkalte høyrisikopasienter) basert på alder (≥ 50 år), HCT-Cl¹-skår over 2, eller begge. Pasientene som var inkludert i studien ble randomisert til å motta kondisjonering med enten treosulfan eller et RIC-regime med busulfan i forkant av alloHSCT. 64 % av de randomiserte pasientene hadde AML og 36 % hadde MDS. Median alder hos pasientene var 60 år (spredning 31–70 år); 25 % av pasientene var eldre enn 65 år.

Resultater

Det primære utfallsmålet i studien var hendelsesfri overlevelse (EFS), definert som tiden fra alloHSCT ble gjennomført til tilbakefall av sykdommen, sykdomsprogresjon, transplantatsvikt («graft failure») eller død. Studien var i utgangspunktet designet som en non-inferiority-studie, men i henhold til studieprotokollen skulle det testes for superiority av treosulfan dersom signifikant non-inferiority ble vist for EFS. Etter en median oppfølgingstid på 29,7 og 29,4 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen ble det observert en statistisk signifikant non-inferiority mellom behandlingene ($p=0,0000001$), og statistisk signifikant bedre utfall i treosulfan-armen sammenlignet med busulfan-armen (HR: 0,64; 95 % KI: 0,49, 0,84; $p=0,0005787$) blant alle randomiserte pasientene i studien som gjennomførte alloHSCT og hadde minst én effektparameter dokumentert etter baseline (full analysis set – FAS) ($n=551$). Kaplan-Meier-estimer for EFS er vist i figuren under.

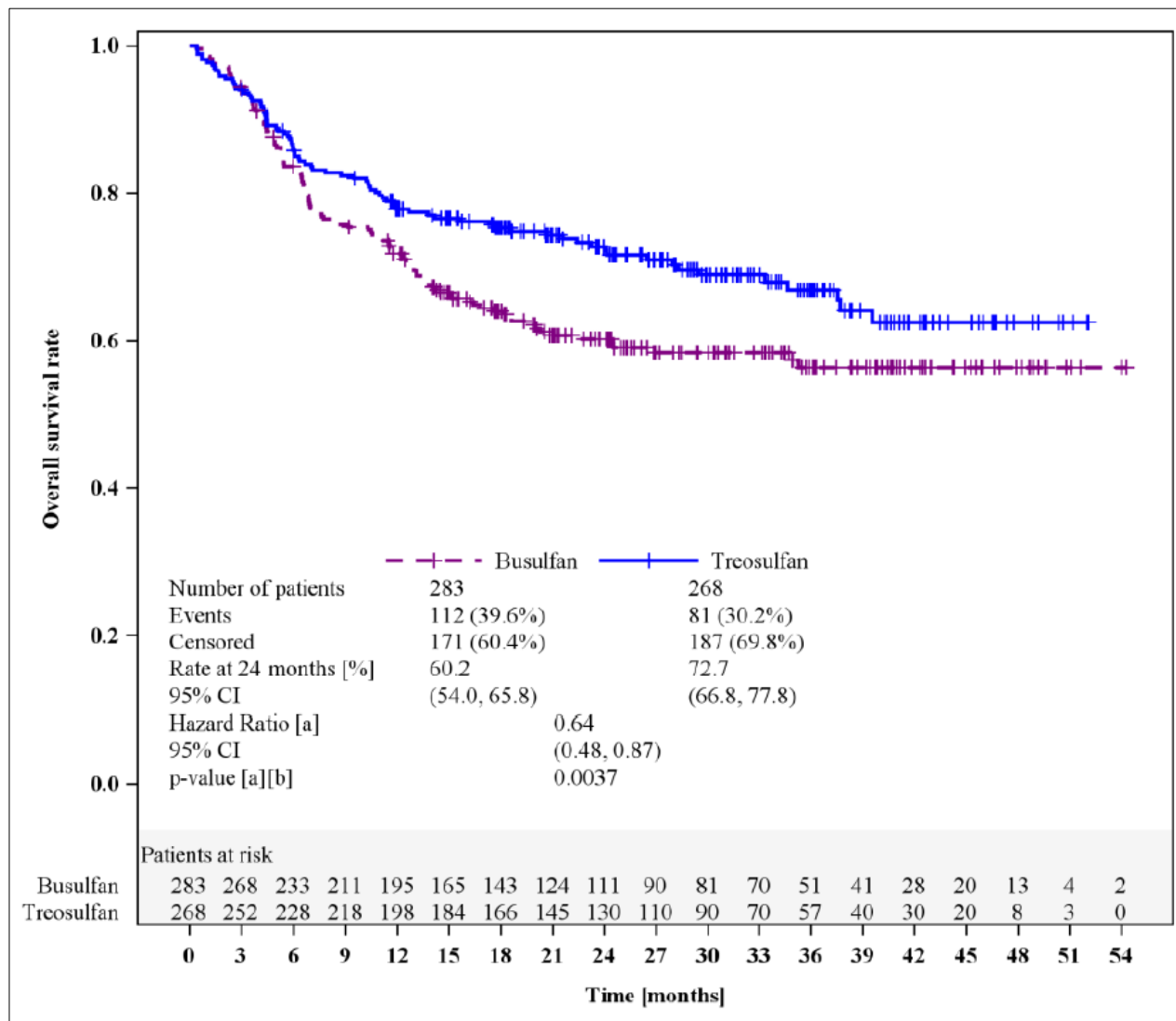
¹ HCT-Cl: Hematopoietisk stamcelletransplantasjonsspesifikk komorbiditetsindeks. Et verktøy for risikovurdering av pasienter før alloHSCT. Pasienter tildeles en skår fra 0 (lav risiko) til 3 (høy risiko)



Figur 1: EFS-resultater fra studien MC-FludT.14/L II (kilde: Medac).

EFS-resultatene var i hovedsak drevet av flere dødsfall i busulfan-armen sammenlignet med treosulfan-armen (henholdsvis 19,8 % mot 13,1 %), flere tilfeller av tilbakefall/sykdomsprogresjon (25,4 % mot 22,8 %) og flere tilfeller av sekundær transplantatsvikt (2,8 % mot 0,0 %).

Også for det sekundære utfallsmålet totaloverlevelse (OS) ble det observert en statistisk signifikant gevinst i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen (HR: 0,64; 95 % KI: 0,48, 0,87; $p=0,0037$). Ved siste datakutt var i alt 81 pasienter (30,2 %) i treosulfan-gruppen døde sammenlignet med 112 pasienter (39,6 %) i busulfan-gruppen. Flere pasienter i busulfan-gruppen døde av transplantasjonsrelaterte årsaker sammenlignet med treosulfan-gruppen (henholdsvis 19,8 % og 13,1 %). Kaplan-Meier-estimer for OS er vist i figuren under.



Figur 2: OS-resultater fra studien MC-FludT.14/L II (kilde: Medac).

Det ble i studien observert en noe høyere kumulativ incidens av akutt GvHD blant pasientene som hadde mottatt kondisjonering med busulfan sammenlignet med treosulfan, herunder akutt GvHD (alle grader: 57,2 % mot 52,8 %; grad 3/4: 8,1 % mot 6,4 %) og omfattende kronisk GvHD (28,6 % mot 19,8 %). Forskjellen i incidens av alle former for GvHD var numerisk lavere i treosulfangruppen enn i busulfangruppen, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant for noen av formene for GvHD.

MC-FludT.17/M

MC-FludT.17/M var en åpen, ukontrollert fase II-studie som undersøkte effekt og sikkerhet av treosulfan-basert kondisjonering blant pediatriske pasienter (alder 28 dager til <18 år) med malign hematologisk sykdom. Studien inkluderte i alt 70 pasienter med ALL, AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukemi

som fikk et kondisjoneringsregime med treosulfan og fludarabin med (n = 65) eller uten (n = 5) tiotepa. Totalt 37 pasienter (52,9 %) var yngre enn 12 år.

Fravær av transplantatrelatert mortalitet frem til dag +100 etter HSCT (primært endepunkt) var 98,6 % (90 % KI: 93,4 %, 99,7 %) fordi én av de 70 pasientene døde av transplantasjons-/behandlingsrelatert årsak før dag +100 etter HSCT. Etter 12 måneder var totalt 7 pasienter døde, to pasienter på grunn av tilbakefall/progresjon, tre pasienter av transplantatrelaterte årsaker og ytterligere to pasienter av andre årsaker, OS 91,4 % (90 % KI: 83,9 %, 95,5 %). Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon var 15,7 % (90 % KI: 8,6 %, 22,9 %) ved 12 måneder etter HSCT. Ingen pasienter fikk primær transplantatsvikt, men én pasient med ALL fikk sekundær transplantatsvikt.

MC-FludT.7/AML og MD-FludT.8/MDS

MC-FludT.7/AML (n=75) og MD-FludT.8/MDS (n=45) var begge åpne, ukontrollerte fase II-studier som undersøkte effekt og sikkerhet av treosulfan-basert kondisjonering før alloHSCT blant pasienter med henholdsvis AML og MDS. Studiene var i hovedsak identiske, med unntak av hvilken underliggende sykdom pasientene måtte ha for inklusjon. Studiene inkluderte voksne pasienter med både normal og høy risiko ved alloHSCT. I alt 75 pasienter ble inkludert i AML-studien, og 45 pasienter i MDS-studien. Blant pasientene i studien var 75 % av pasientene i AML-studien og 91 % i MDS-studien ansett som egnet for standard myeloablativ kondisjonering.

Etter 24 måneder hadde 34 % og 16 % av pasientene i henholdsvis AML- og MDS-studiene opplevd tilbakefall eller sykdomsprogresjon. På dette tidspunktet var henholdsvis 61 % og 71 % av pasientene i studiene fortsatt i live.

Treosulfan-basert kondisjonering for alloHSCT blant pasienter med ikke-malign sykdom

I henhold til preparatomtalen er treosulfan godkjent til kondisjonering før alloHSCT også hos pasienter med ikke-malign sykdom. Det ble imidlertid ikke gjennomført noen egne kliniske studier spesifikt blant denne pasientpopulasjonen i forbindelse med MT-prosessen til treosulfan. Basert på resultater fra eldre studier hvor effekten av treosulfan-basert kondisjonering ble benyttet på pasienter med ikke-malign sykdom, samt den gunstige effekt- og sikkerhetsprofilen til treosulfan, vurderte EMA det dithen at det var akseptabelt å ekstrapolere data fra fase III-studien MC-FludT.14/L II til og også omfatte voksne pasienter med ikke-malign sykdom (17).

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved treosulfan-basert kondisjonering i kliniske studier er betennelse i munnhulen (34,8 %), kvalme/oppkast (30,3 %/19,5 %), diare (14,9 %), forstoppelse (13,1 %), infeksjoner (26,2 %), ødem i ekstremitetene (20,8 %), hodepine (15,4 %), febril nøytropeni (14,9 %), ryggmerter (14,5 %), feber (32,1 %), hypertensjon (14,9 %) og makopapuløst utslett (12,2 %).

I fase III-studien var det statistisk signifikant færre pasienter som opplevde bivirkninger i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen, inkludert øyeforstyrrelser (4,4 % mot 10,2 %), svimmelhet (4,4 % mot 8,5 %), betennelse i munnhulen (37,8 % mot 47,7 %) og kvalme 33,0 % mot 41,0 %. Den

eneste bivirkningen som opptrådte statistisk hyppigere i treosulfan-gruppen enn i busulfan-gruppen var hjerteforstyrrelser (15,2 % mot 9,2 %).

Legemiddelverkets vurdering

Treosulfan-basert kondisjonering blant voksne pasienter

I den primære fase III-studien MC-FludT.14/L II ble effekten av treosulfan-basert kondisjonering undersøkt blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke var egnet for normal myeloablativ kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter – pasienter med såkalt høy risiko. Treosulfan har blitt benyttet til kondisjonering før alloHSCT i norsk klinisk praksis over flere år. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at pasientene i studien virker representative for de pasientene som mottar treosulfan-basert kondisjonering i norsk klinisk praksis i dag med unntak av at andelen pasienter med MDS er generelt høyere i norsk klinisk praksis enn det som var tilfelle i studien.

Legemiddelverket mener det er en styrke at effekten av treosulfan-basert kondisjonering er dokumentert i en direkte sammenlignende studie mot en relevant komparator, blant en pasientpopulasjon som gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen som i dag mottar dette kondisjoneringsregimet før alloHSCT. I studien ble det dokumentert en statistisk signifikant effektgevinst ved treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering, både med hensyn til EFS og OS. Pasientene i studien har hatt relativt lang oppfølging (median ca. 29 måneder), men resultatene anses fortsatt som umodne. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har konferert med har pasienter som er hendelsesfrie etter 3 år gode sjanser for helbredelse, og etter 5 år anses vanligvis pasientene som kurert. Tilbakefall etter 5 år kan likevel forekomme, men ifølge klinikerne skjer dette kun i sjeldne tilfeller.

GvHD observeres ofte blant pasienter som har gjennomgått alloHSCT, og akutt GvHD er den vanligste årsaken til tidlig død blant disse pasientene. I fase III-studien var forekomsten av alle former for GvHD numerisk høyere i busulfan-gruppen enn i treosulfan-gruppen, men studien var ikke designet med statistisk styrke til å fange opp om forskjellen var statistisk signifikant. Det er lite kjent hvilken innvirkning selve kondisjoneringsregimet har på frekvens og alvorlighetsgraden av GvHD (17).

Effekten av treosulfan-basert kondisjonering blant voksne pasienter med MDS og AML med normal til høy risiko ble undersøkt i to enarmede fase II-studier. Andelen pasienter som hadde både opplevd tilbakefall/sykdomsprogresjon og som fortsatt var i live etter 24 måneder i disse studiene var generelt sammenlignbart med det som ble observert i fase III-studien.

Det ble ikke gjennomført egne kliniske studier hvor treosulfan-basert kondisjonering ble benyttet på voksne pasienter med ikke-malign sykdom. EMA vurderte det imidlertid som akseptabelt å ekstrapolere resultatene fra fase III-studien til å også omfatte denne pasientpopulasjonen. Således peker dette i retning av at kombinasjonen av effekt- og sikkerhetsprofil for treosulfan-basert kondisjonering i sum medfører en nyttegevinst av ukjent størrelse og blant pasientpopulasjonen bestående av voksne

pasienter med ikke-malign sykdom. Ifølge norske klinikere blir ikke treosulfan-basert kondisjonering benyttet blant pasienter med ikke-malign sykdom som skal gjennomgå alloH SCT i norsk klinisk praksis.

Treosulfanbasert kondisjonering blant pediatriske pasienter

Treosulfan ble godkjent som kondisjoneringsregime til barn med malign sykdom hovedsakelig på bakgrunn av den énarmede fase II-studien MC-FludT.17/M. Det mangler direkte sammenlignende data mellom treosulfan og komparator for denne pasientpopulasjonen. Under MT-utredningen av treosulfan ble resultatene fra denne studien vurdert opp mot historiske pediatriske data av kondisjonering med både busulfan og treosulfan, samt resultatene fra begge studiearmene i fase III-studien MC-FludT.14/L II. EMA konkluderte med at resultatene fra den pediatriske studien MC-FludT.17/M var minst like gode som tidligere publisert pediatrisk data for treosulfan- og busulfan-basert kondisjonering. Det ble også påpekt at, som forventet, var overlevelsen blant pediatriske pasienter høyere enn i voksne pasientpopulasjoner (17).

Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med, er treosulfan-basert kondisjonering i dag standardbehandling for pediatriske pasienter med MDS, samt barn med andre diagnoser hvor det er medisinske holdepunkter for å anta at pasienten er predisponert for økt toksisitet av busulfan-basert kondisjonering eller helkroppsbestråling. Klinikeren forteller videre at treosulfan ofte foretrekkes foran busulfan og helkroppsbestråling på grunn av enklere administrasjonsmåte (mindre behov for overvåking av serumkonsentrasjon og eventuelt dosejustering enn busulfan, mindre logistikk og redusert fare for senkomplikasjoner enn helkroppsbestråling), at treosulfan tolereres godt med relativt lite toksisitet, og at treosulfan erfaringsmessig gir lavere forekomst av GvHD.

I sum mener Legemiddelverket at konklusjonen fra EMAs utredningsrapport (minst like god effekt som busulfan) og at erfaringer fra norsk klinisk praksis (mindre toksisitet og lavere forekomst av komplikasjoner, f. eks. GvHD) peker i retning av at det foreligger en reell nyttegevinst ved kondisjonering med treosulfan sammenlignet med busulfan. Innsendt dokumentasjon gir imidlertid ikke grunnlag for å tallfeste størrelsen på denne nyttegevinsten.

Oppsummering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at det foreligger en effektgevinst ved treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for et myeloablant kondisjoneringsregime, både med hensyn til EFS og OS. Resultatene anses fortsatt som umodne, men Legemiddelverket vurderer at det er lite sannsynlig at den relative effekten som foreligger fra den pivotale fase III-studien vil endre seg vesentlig med ytterligere oppfølging. Kondisjonering med treosulfan er i tillegg assosiert med lavere forekomst av GvHD, men dette er noe mer usikkert. Blant voksne pasienter med malign sykdom som er kandidater for myeloablant kondisjonering og voksne pasienter med ikke-malign sykdom, foreligger det ikke direkte sammenlignende

data, men ifølge norske kliniske eksperter er ikke disse pasientene aktuelle for treosulfan-basert kondisjonering i norsk klinisk praksis.

Det er heller ikke gjennomført direkte sammenlignende studier blant pediatriske pasienter med malign sykdom, men ifølge EMA er resultatene for treosulfan-basert kondisjonering blant disse pasientene minst like gode som ved busulfan-basert kondisjonering. Erfaring med treosulfan-basert kondisjonering fra norsk klinisk praksis tyder også på at effekten er minst like god som busulfan, med erfaringsmessig lavere forekomst av bivirkninger og komplikasjoner som GvHD. I sum mener Legemiddelverket dette peker i retning av en nyttegevinst ved treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfan for pediatriske pasienter.

3 ØKONOMISK ANALYSE

Bakgrunn

Medac leverte en kostnad-per-QALY-analyse der treosulfan i kombinasjon med fludarabin ble sammenlignet med busulfan (også i kombinasjon med fludarabin) som en del av kondisjoneringsregime før alloHSCT. Den innsendte analysen var basert utelukkende på resultater fra fase III-studien MC-FludT.14/L II, og omfattet kun en begrenset del av den totale pasientpopulasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon for treosulfan, nemlig voksne pasienter med malign sykdom (AML eller MDS) som ikke er aktuelle for kondisjonering med MAC-regime. Resultatene fra denne økonomiske analysen viste at treosulfan var dominant i forhold til busulfan, dvs. at treosulfan-basert kondisjonering både medfører en nyttegevinst i form av QALYs samtidig som det er kostnadsbesparende sammenlignet med busulfan. Legemiddelverket har valgt å gjøre en forenklet analyse basert på resultatene fra den økonomiske analysen og vurderinger fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. Legemiddelverket har benyttet beregninger fra den innsendte helseøkonomiske analysen for å belyse det totale kostnadsbildet ved de ulike kondisjoneringsregimene.

For de øvrige pasientpopulasjonene som er omfattet av godkjent indikasjonsområde for treosulfan – voksne med ikke-malign sykdom og barn med malign sykdom – har Legemiddelverket gjort en enkel oppsummering av legemiddelkostnadene knyttet til hvert kondisjoneringsregime.

3.1 KOSTNADER VED BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED MALIGN SYKDOM

Kondisjoneringsregime før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT:

Behandlingskostnadene ved alloHSCT var ganske lik mellom de to armene. Begge armene mottok lik mengde fludarabin, antithymocyte globulin (ATG), ciclosporin (IV og oralt), methotrexate og calcium folinate (Ca-Folinate). For armen som mottok busulfan ble det i tillegg gitt phenytoin oralt, men denne kostnaden utgjør en minimal andel av totalkostnadene. Gjennomføring av selve alloHSCT er estimert til å koste rundt 1 million NOK. Legemiddelverket har vurdert kostnadene for kondisjonering og gjennomføring av alloHSCT i den innsendte analysen som rimelige, men har oppjustert legemiddelprisen på fludarabin og busulfan til gjeldende maks AUP (eks. mva). Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller også at det vanligvis benyttes noe høyere doser med treosulfan i norsk klinisk praksis enn den som ble benyttet i fase III-studien og den som er oppgitt i godkjent preparatomtale til voksne pasienter med malign sykdom. I henhold til preparatomtalen skal disse pasientene ha treosulfan 10 g/m² kroppsoverflate i tre påfølgende dager, mens norske klinikere forteller at vanlig dose i klinisk praksis er 14 g/m² (maks 28 g) i tre påfølgende dager. Legemiddelverket har derfor oppjustert doseringen av treosulfan i henhold til dette.

Til sammen vil kostnader ved forbehandling og alloHSCT beløpe seg til følgende:

Behandlingskostnader ved kondisjonering før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT (Udiskontert)	
Treosulfan	kr 1 220 471
Busulfan	kr 1 158 185
Differanse	Kr 62 285

De rene legemiddelkostnadene knyttet til kondisjonering med treosulfan og busulfan er vist i tabellen under:

Legemiddelkostnader kostnader for treosulfan og busulfan ved kondisjonering før alloHSCT (maks AUP, eks mva) (Udiskontert)	
Treosulfan	kr 101 713
Busulfan	kr 39 396
Differanse	kr 62 317

De totale behandlingkostnadene ved kondisjonering før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT summerer seg til godt over 1 million NOK ettersom gjennomføringen av selve transplantasjonen er svært kostbar. Kondisjonering med treosulfan eller busulfan utgjør en svært liten andel av de totale kostnadene ved å gjennomføre alloHSCT.

Kostnader etter alloHSCT

I den innsendte modellen omfatter kostnader etter alloHSCT oppfølgingskostnader, som avhenger av hvor lenge siden alloHSCT er gjennomført, inndelt i kort tid (under og over 6 måneder) og lang tid (mellom ett og to år, og over to år). Det er kostnader ved ulike bivirkninger, som inkluderer kronisk og akutt GvHD. Det er ved tilbakefall og progresjon lagt inn kostnader ved tilbakefall, hvor det er inkludert kostnader ved ulike konsultasjoner hos leger/sykepleiere, blodoverføring mm. I Medac sitt base case resulterer dette i følgende totale kostnader for de to behandlingsgruppene:

Kostnader etter alloHSCT (diskontert) i innsendt helseøkonomisk analyse		
	Treosulfan	Busulfan
Hendelsesfri overlevelse etter alloHSCT	kr 909 088	kr 841 916
Tilbakefall/sykdomsprogresjon	kr 627 425	kr 1 585 625
Total	kr 1 536 513	kr 2 427 541
Differanse	kr - 891 028	

I Medac sitt base case er kostnadene ved hendelsesfri overlevelse noe høyere i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen. Dette er en konsekvens av at andelen pasienter som forblir hendelsesfrie over tid er høyere i treosulfan-gruppen enn i busulfan-gruppen, i henhold til resultater fra fase III-studien (se Figur 1), som resulterer i høyere oppfølgingskostnader blant de hendelsesfrie pasientene i dette stadiet. Kostnader for bivirkninger og spesielt akutt og kronisk GvHD spiller også inn her. Tilfeller av GvHD er assosiert med betydelige kostnader, ettersom dette kan medføre forlenget opphold på sykehus, eventuelt reinnleggelse på sykehus, samt potensielt langvarig behandling med immunsuppressive legemidler. Ettersom det ble observert flere tilfeller av akutt og kronisk GvHD i

busulfan-gruppen sammenlignet med treosulfan-gruppen i studien, bidrar dette til å redusere kostnadsforskjellen mellom gruppene som kommer som følge av høyere oppfølgingskostnader i treosulfan-gruppen.

I Medac sitt base case er det en betydelig kostnadsforskjell mellom gruppene knyttet til tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon. AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling som bl.a. kan være indisert med noen typer kreft, og pasienter som er hendelsesfrie 5 år etter transplantasjonen anses i de fleste tilfeller som kurerte. Dette skiller seg fra mange andre alvorlige kreftformer, hvor en ikke har tilgang på potensielt kurativ behandling og heller bare kan forlenge tiden til sykdomsprogresjon. Ettersom andelen pasienter som opplevde tilbakefall/sykdomsprogresjon i fase III-studien var lavere i treosulfan-gruppen enn i busulfan-gruppen, fører dette til at andelen pasienter som krever ytterligere behandling som følge av tilbakefall/progresjon blir høyere i busulfan-gruppen. Tilbakefall/progresjon resulterer i kostnader knyttet til sykehusopphold, administrasjon, legemiddelbehandling og i enkelte tilfeller også ny prosedyre med alloHSCT. Basert på resultater fra fase III-studien mener Legemiddelverket det virker rimelig at det i gjennomsnitt vil være høyere kostnader knyttet til tilbakefall/progresjon ved busulfan-basert kondisjonering sammenlignet med treosulfan.

Konklusjon

Legemiddelkostnadene knyttet til selve kondisjoneringen er om lag 60 000 NOK høyere ved treosulfan-basert kondisjonering enn ved busulfan-basert kondisjonering. Dette utgjør dermed en ganske liten andel av de totale kostnadene ved alloHSCT, som er estimert til å koste om lag 1 million NOK per pasient. Siden det er lavere forekomst av tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon og mindre toksisitet/GvHD mener Legemiddelverket det er sannsynlig at totalkostnaden gjennom hele sykdomsforløpet i gjennomsnitt er lavere ved treosulfan-basert kondisjonering enn ved busulfan-basert kondisjonering blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloablativ kondisjonering. Når det i tillegg foreligger en nyttegevinst ved treosulfan-basert kondisjonering, spesielt i form av OS-gevinst, resulterer dette i at det er sannsynlighetsovervekt for at dette kondisjoneringsregimet er dominant i forhold til busulfan.

Det må poengteres at Legemiddelverket ikke har tallfestet størrelsen på verken nyttegevinsten eller kostnadsbesparelsen ved treosulfan-basert kondisjonering. Input er ikke validert i detalj, og dette kan ikke uten videre legges til grunn som valide i fremtidige metodevurderinger.

3.2 KOSTNADER VED BEHANDLING AV PEDIATRISKE PASIENTER MED MALIGN SYKDOM

Legemiddelverket har beregnet legemiddelkostnadene ved kondisjonering av pediatriske pasienter med busulfan- og treosulfan-baserte regimer. Alle beregningene tar utgangspunkt i medikamentenes godkjente preparatomtaler. Treosulfan kan gis med eller uten tiotepa til pediatriske pasienter, så beregningene presenteres for begge alternativer. I følge en norsk klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, administreres treosulfan i kombinasjon med tiotepa hos pediatriske pasienter i de tilfeller man ønsker å oppnå sikker myeloablativ effekt, eller i tilfeller hvor rejeksjonsrisikoen anses som

høy dersom man ikke gir myeloablative kondisjonering. Legemiddelverkets beregninger er presentert i tabellen under.

Legemiddelkostnader ved kondisjonering av pediatriske pasienter (maks AUP, eks mva)	
Busulfan-basert kondisjonering	kr 36 126
Treosulfan inkl. tiotepa	kr 97 441
Treosulfan eks. tiotepa	kr 65 152
Differanse	Kr 29 026 – 61 315

Legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering blant pediatriske pasienter er noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at det erfaringsmessig er noe lavere forekomst av toksisitet og GvHD ved treosulfan sammenlignet med busulfan. Dette kan potensielt bidra til å redusere kostnadsforskjellen mellom behandlingene gjennom hele behandlingsløpet til de pediatriske pasientene. Totalt sett utgjør legemiddelkostnadene knyttet til selve kondisjoneringen en svært liten del av den totale kostnaden blant barn som gjennomgår alloHSCT. Kostnadene ved alloHSCT for barn er høyere enn for voksne, og ifølge DRG-vektene for disse pasientene er totalkostnaden for alloHSCT estimert til om lag 1,7 millioner NOK².

3.3 KOSTNADER VED BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED IKKE-MALIGN SYKDOM

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at treosulfan ikke benyttes til kondisjonering av voksne pasienter med ikke-malign sykdom i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel beregnet legemiddelkostnadene ved kondisjonering med busulfan- og treosulfan-baserte regimer for voksne pasienter med ikke-malign sykdom, i henhold til gjeldende bestilling. Alle beregningene tar utgangspunkt i medikamentenes godkjente preparatomtaler. Treosulfan kan gis med eller uten tiotepa til disse pasientene, så beregningene presenteres for begge alternativer.

Legemiddelkostnader ved kondisjonering av voksne pasienter med ikke-malign sykdom (maks AUP, eks mva)	
Busulfanbasert kondisjonering	kr 40 868
Treosulfan inkl. tiotepa	kr 162 404
Treosulfan eks. tiotepa	kr 93 928
Differanse	Kr 53 060 – 121 536

Legemiddelkostnadene ved kondisjonering med treosulfan er høyere sammenlignet med busulfan for voksne pasienter med ikke-malign sykdom, spesielt ved tillegg av tiotepa. Hvordan kostnadene utvikler seg gjennom sykdomsforløpet til disse pasientene er ikke kjent. I sin utredningsrapport konkluderte EMA

² DRG-vekten 481C (Allogen stamcelletransplantasjon 0-17 år - Ordinære innleggelser med overnatting).

med at resultatene fra fase III-studien på voksne pasienter med malign sykdom kunne ekstrapoleres til å også omfatte voksne pasienter med ikke-malign sykdom. På bakgrunn av dette kan det ikke utelukkes at treosulfan-basert kondisjonering er potensielt kostnadsbesparende per pasient sammenlignet med busulfan på sikt, på bakgrunn av potensielt redusert forekomst av tilbakefall/progresjon og toksisitet/GvHD – tilsvarende som for voksne pasienter med malign sykdom.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Treosulfan uten norsk MT har vært tatt i bruk til kondisjonering av voksne og barn som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014, og er i dag et godt etablert behandlingstilbud i norsk klinisk praksis. Etter at treosulfan med norsk MT (Trecondi) ble introdusert på markedet i 2019 har dette tatt over for de uregistrerte pakningene. Salgstall for treosulfan i Norge i perioden 2015–2019 er presentert i tabellen under.

	2015	2016	2017	2018	2019
Omsetning treosulfan per år (inkl. mva)	2,5 mill. NOK	4,8 mill. NOK	4,1 mill. NOK	6,1 mill. NOK	5,1 mill. NOK

Det har vært noe variasjon i størrelsen på utgiftene for treosulfan fra år til år etter at dette ble tatt i bruk i forbindelse med kondisjonering før alloHSCT i norsk klinisk praksis. Dette kan sannsynligvis tilskrives både variasjon fra år til år i antall pasienter som mottar treosulfan-basert kondisjonering, samt variasjon i pakningsprisen på uregistrert treosulfan ettersom det er fri prissetting på legemidler uten norsk MT. Tall Legemiddelverket har innhentet viser at gjennomsnittlig pakningspris (inkl. mva) for enkelte pakninger treosulfan 5g har variert fra 4 915 NOK per pakning i 2017 til 28 719 NOK i 2019. Til sammenligning er maks AUP (inkl. mva) for Trecondi 5g 7 552 NOK per pakning. Med unntak av i 2017 har gjennomsnittlig pakningspris for uregistrert treosulfan 5g vært høyere enn godkjent maks AUP for Trecondi 5g i samtlige år dette har vært benyttet på norske sykehus.

Tatt i betraktning at bruken av treosulfan er godt etablert i norsk klinisk praksis, samt at Trecondi har generelt lavere pakningspris enn det som har vært tilfelle for uregistrert treosulfan, mener Legemiddelverket en fortsettelse av dagens praksis med treosulfan-basert kondisjonering i norsk klinisk praksis sannsynligvis ikke vil føre til at legemiddelutgiftene til treosulfan vil endre seg vesentlig i kommende år fra nivået dette har vært på til nå.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt kan være kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser.

5 OPPSUMMERING

AlloHSCT, transplantasjon av stamceller fra donor, er en potensielt kurativ behandling for en rekke blodkreftformer og andre ikke-maligne blodsykdommer. Indikasjonen for alloHSCT varierer fra sykdom til sykdom, og påvirkes i tillegg av faktorer som cytogenetiske variasjoner, respons på tidligere behandling, pasientens alder og funksjonsstatus, samt tilgang på en egnet donor. De vanligste maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres i dag er AML, etterfulgt av ALL og MDS. De vanligste ikke-maligne tilstandene hvor alloHSCT utføres er beinmargssvikt, etterfulgt av primære immunsvikter og talassemi (9).

Treosulfan er et legemiddel til kondisjonering/forbehandling før alloHSCT. Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er treosulfan i kombinasjon med fludarabin som del av kondisjonering før alloHSCT hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom. Treosulfan har vært benyttet til kondisjonering av voksne og pediatriske pasienter i norsk klinisk praksis siden 2014, men inntil Trecondi fikk europeisk MT i 2019 er det treosulfanpreparater uten norsk MT som har blitt benyttet. Ifølge norske kliniske eksperter er treosulfan-basert kondisjonering i dag standardbehandling for voksne pasienter med MDS og KMML, med unntak av de yngste pasientene (under ca. 40–50 år) med høyrisikosykdom som vanligvis får kondisjonering med MAC-regime, dvs myeloablativ kondisjonering. Treosulfan har også i økende grad blitt tatt i bruk ved kondisjonering av voksne pasienter med AML, men da også fortrinnsvis til pasienter som på grunn av faktorer som høy alder og komorbiditeter vurderes å ikke tåle kondisjonering med et MAC-regime. Treosulfan-basert kondisjonering før alloHSCT er etablert behandling av barn med MDS og enkelte ikke-maligne tilstander i norsk klinisk praksis. Det er også generelt som et alternativ til Busulfan-basert eller helkropsstråling (TBI)-basert kondisjonering dersom det foreligger medisinske holdepunkter for å anta at barnet er predisponert til økt toksisitet av busulfan og/eller TBI. Ifølge klinikerne blir ikke treosulfan benyttet til kondisjonering før alloHSCT av voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge.

Det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for innvilgelsen av MT for treosulfan var den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien MC-FludT.14/L II. I denne studien ble utfall av treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering, blant voksne pasienter med AML og MDS som ikke var kandidater for myeloablativ kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter. Etter en median oppfølgingstid på 29 måneder var det observert statistisk signifikant bedre utfall i treosulfan-armen sammenlignet med busulfan-armen i studien (HR: 0,64; 95 % KI: 0,49, 0,84; $p=0,0005787$) for det primære endepunktet EFS. Også for det sekundære utfallsmålet OS ble det observert en statistisk signifikant gevinst i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen (HR: 0,64; 95 % KI: 0,48, 0,87; $p=0,0037$). Ved siste datakutt var i alt 81 pasienter (30,2 %) i treosulfan-gruppen døde sammenlignet med 112 pasienter (39,6 %) i busulfan-gruppen. Effekten av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter malign sykdom i en enarmet fase II-studie. I den offentlige utredningsrapporten fra EMA ble det konkludert med at resultatene fra den pediatriske studien var minst like gode som tidligere publisert pediatrisk data for treosulfan- og busulfan-basert kondisjonering. Det ble også påpekt at, som forventet, var overlevelsen blant pediatriske pasienter høyere enn i voksne pasientpopulasjoner.

Legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering av voksne med malign sykdom er noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering. Legemiddelverket mener imidlertid at det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser som tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon, transplantatsvikt, toksisitet og GvHD sammenlignet med busulfan for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke tallfestet størrelsen på denne kostnadsbesparelsen.

Legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering er også noe høyere sammenlignet med busulfan ved behandling av pediatriske pasienter. Det foreligger ikke direkte sammenlignende effekt- og sikkerhetsdata mellom treosulfan og busulfan for denne pasientpopulasjonen, men erfaringer fra norsk klinisk praksis antyder en lavere forekomst av GvHD ved treosulfan- sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering for disse pasientene. Dette bidrar til å potensielt redusere denne kostnadsforskjellen mellom kondisjoneringsregimene gjennom hele behandlingsforløpet til pasientene.

Legemiddelkostnadene knyttet direkte til kondisjonering før alloHSCT av voksne og pediatriske pasienter utgjør en svært beskjeden del av totalkostnaden ved alloHSCT, som er estimert til om lag 1,0 millioner NOK per pasient for voksne og 1,7 millioner NOK per pasient for barn.

Siden treosulfan-basert kondisjonering ble tatt i bruk i norsk klinisk praksis har spesialisthelsetjenestens legemiddelutgifter til preparatet variert fra ca. 4–6 millioner årlig. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at dette vil endre seg vesentlig i årene fremover.

Statens legemiddelverk, 05-10-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Malene Nerland
Morten Søndena
Saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Trecondi 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trecondi-epar-product-information_no.pdf].
2. Kreftlex. Leukemi (blodkreft). 2020.
3. legehåndbok Ne. Myelodysplastisk syndrom. 2019.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf> /attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf].
5. Husøy MB, L.; Tjønnfjord, G.; Gedde-Dahl, T.; Heldal, D.; Holme, P.; Dybedal, I.; Kolstad, A.; Akkøk, C.; Rollag, H.; Gaustad, P.; Bergan, S.; Egeland, T.; Josefsen, D.; Kvalheim, G.; Fløisand, Y. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012. Tidsskriftet for den norske legeförening. 2014;134:1569-75.
6. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2018_063: Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) til behandling ved nydiagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML) 2019 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Vyxeos_%20AML_2019.pdf].
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2017_025 Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) 2019 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Rydapt_AML_2019.pdf].
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2017_087: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML) 2019 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/M/Mylotarg_AML_2019.pdf].
9. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1575-85.
10. Kreftlex. Stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling. 2020.
11. Carreras ED, C.; Mohty, M.; Kröger, N. The EB;T Handbook - Hematopoietic Stem Cell Transplantation av Cellular Therapies 2019.

12. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1154-61.
13. Saraceni F, Labopin M, Brecht A, Kroger N, Eder M, Tischer J, et al. Fludarabine-treosulfan compared to thiotepa-busulfan-fludarabine or FLAMSA as conditioning regimen for patients with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):44.
14. Oslo universitetssykehus - Avdeling for blodsykdommer sfs. Til deg som skal stamcelletransplanteres - Informasjonsbrosjyre for voksne pasienter og deres pårørende. 2016.
15. Oncorex. Transplantat-mot-vert-sykdom. 2013.
16. European Medicines Agency. Preparatomtale - Busulfan. 2003.
17. European Medicines Agency. EPAR - Trecondi 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trecondi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
18. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Remenyi P, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e28-e39.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Medac har ikke lagt ved kommentarer til denne metodevurderingen.