

**Til:** Helse Nord RHF                      Fagdirektør   Geir Tollåli  
Helse Vest RHF                        Fagdirektør   Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF                    Fagdirektør   Jan Christian Frich  
Helse Midt-Norge RHF                Fagdirektør   Henrik Sandbu  
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

**Dato:** 24. november 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

**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**

**Bakgrunn**

Vi viser til ID2018\_077, metodevurdering fra Legemiddelverket av 5.10.2020. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av treosulfan i en forenklet analyse basert på innsendt dokumentasjon og vurderinger fra kliniske eksperter. I metodevurderingen er treosulfan-basert kondisjonering før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering for voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom og for pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

Vi viser videre til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 25.09.2019 der de regionale fagdirektørene gav unntak på gruppenivå inntil saken er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.

AlloHSCT er overføring av fremmede (ikke kroppsegne) stamceller fra en donors benmarg, og er en potensielt kurativ behandling ved flere maligne og ikke-maligne blodsykdommer. Før alloHSCT gis forbehandling (kondisjonering) hvor evt. kreftceller og pasientens egen benmargsfunksjon og immunforsvar settes ut av spill. Kondisjonering består av kombinasjon av flere typer kjemoterapi, av og til i kombinasjon med helkroppsbestråling. Det er ulike kondisjoneringsregimer ved forbehandling før transplantasjon. Benmargsutryddende (myeloablativ) forbehandling (MAC) er høydosebehandling med cellegift med hensikt å utrydde pasientens beinmarg for å drepe kreftceller og gjøre plass til ny benmarg, samt undertrykke pasientens immunforsvar for å redusere for at de transplanterte stamcellene avstøtes. Ikke-myeloablativ kondisjonering/doseredusert kondisjonering (RIC) er behandling som ikke ødelegger pasientens beinmarg, men hemmer immunforsvaret kraftig slik at givercellene vil bekjempe, og ved vellykket resultat, drepe svulstcellene i beinmargen

Treosulfan har vært i bruk til kondisjonering (RIC) av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014 i norsk klinisk praksis, via legemidler på godkjenningsfritak. Trecondi fikk innvilget MT i juni 2019, og er det første treosulfan-legemiddelet med europeisk MT.



## Pristilbud

Medac har 18.11.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
571973	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 1g	1539,50	
385994	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 5g	7552,40	

Dette tilsvarer en kostnad per behandling på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet utfra kroppsoverflate 1,73 med dosering i henhold til SPC uten legemiddelsvinn.

## Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket om oppdaterte analyser med gjeldene LIS-priser og den tilbudte LIS-prisen på Trecondi.

### Voksne pasienter med malign sykdom

Legemiddelverket vurderer at 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.

Legemiddelkostnader – voksne med malign sykdom	Maks AUP eks mva	LIS-AUP eks mva
Treosulfan-basert kondisjonering <sup>1</sup>	101 713	
Busulfan-basert kondisjonering	39 396	
Differanse	<b>62 396</b>	

<sup>1</sup> fra metodevurderingen. Baserer seg på noe høyere dosering (14g/m<sup>2</sup>) enn angitt i SPC.

I metodevurderingen konkluderer Legemiddelverket at legemiddelkostnadene knyttet til selve kondisjoneringen er om lag 60 000 NOK (priser oppgitt i maks AUP) høyere ved treosulfan-basert kondisjonering enn ved busulfan-basert kondisjonering. Dette utgjør en 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 ved treosulfan-basert kondisjonering, 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. Legemiddelverket anfører at 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 kondisjoningsregimet er dominant i forhold til busulfan.

Legemiddelverket poengterer at de ikke har tallfestet størrelsen på verken nyttegevinsten eller kostnadsbesparelsen ved treosulfan-basert kondisjonering.

### Pediatrike pasienter med malign sykdom

Legemiddelverket antar at effekten ved kondisjonering med treosulfan er minst like god som ved kondisjonering med busulfan for pediatrike pasienter med malign sykdom, men det foreligger ikke direkte sammenlignende studier for denne populasjonen.



<b>Legemiddelkostnader – barn med malign sykdom</b>	<b>Maks AUP eks mva</b>	<b>LIS-AUP eks mva</b>
<b>Treosulfan-basert kondisjonering inkl. tiotepa</b>	97 441	
<b>Treosulfan-basert kondisjonering eks. tiotepa</b>	65 152	
<b>Busulfan-basert kondisjonering</b>	36 126	
<b>Differanse</b>	<b>29 026 – 61 315</b>	

I metodevurderingen skriver Legemiddelverket at legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering blant pediatrike 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 ved busulfan.

Legemiddelverket mener dette potensielt kan bidra til å redusere kostnadsforskjellen mellom behandlingene gjennom hele behandlingsløpet til de pediatrike 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 NOK

#### Voksne pasienter med ikke-malign sykdom

Ifølge metodevurderingen benyttes ikke treosulfan 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

<b>Legemiddelkostnader – voksne pasienter med ikke-malign sykdom</b>	<b>Maks AUP eks mva</b>	<b>LIS-AUP eks mva</b>
<b>Treosulfan-basert kondisjonering inkl. tiotepa</b>	162 404	
<b>Treosulfan-basert kondisjonering eks. tiotepa</b>	93 928	
<b>Busulfan-basert kondisjonering</b>	40 868	
<b>Differanse</b>	<b>53 060 – 121 536</b>	

Legemiddelverket skriver at legemiddelkostnadene ved kondisjonering med treosulfan er høyere enn 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. EMA konkluderte 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 ikke Legemiddelverket utelukke at treosulfan-basert kondisjonering er potensielt kostnadsbesparende per pasient sammenlignet med busulfan på sikt, på bakgrunn av mulig redusert forekomst av tilbakefall/progresjon og toksisitet/GvHD – tilsvarende som for voksne pasienter med malign sykdom.

#### **Budsjettkonsekvenser**

Treosulfan har siden 2014 vært i bruk til kondisjonering av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT. Spesialisthelsetjenestens legemiddelutgifter til treosulfan har variert



mellom ca. 4-6 millioner NOK årlig. Prisen på uregistrert treosulfan har variert betydelig siden 2014, den tilbudte LIS-pris ligger hovedsakelig lavere enn prisnivået på uregistrerte pakninger. Legemiddelverket mener en fortsettelse av praksis med treosulfan-basert kondisjonering sannsynligvis ikke vil føre til at legemiddelutgiftene til treosulfan vil endre seg vesentlig. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt kan være kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare bivirkninger og hendelser.

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Legemiddelet er allerede omfattet av Sykehusinnkjøp sin anskaffelse, uten rangering. Dersom Trecondi blir besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 14.12.2020, kan bruken av legemidlet videreføres. Tilbudt pris vil gjelde fra 15. Januar 2021.

### **Informasjon om refusjon av treosulfan (Trecondi) i andre land**

Treosulfan med fludarabin er anbefalt i England som et alternativ for kondisjonering før alloHSCT for personer med malign sykdom, hvor et regime med redusert intensitet, slik som lav-dose busulfan med fludarabin, ville være egnet<sup>1</sup>. Grunnet mangel på dokumentasjon, var det ikke mulig å lage en anbefaling for barn eller pasienter som kunne tolerere høyintensiv myeloablativ regime. Sykehusinnkjøp har ikke funnet at legemidlet har beslutning i andre relevante land.

### **Oppsummering**

Treosulfan har vært i bruk til kondisjonering av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014 i norsk klinisk praksis.

I en studie blant voksne pasienter med akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom som ikke var kandidater for myeloablativ kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter ble det vist at treosulfan-basert kondisjonering hadde bedre effekt enn busulfan-basert kondisjonering på hendelsesfri overlevelse og totaloverlevelse. Effekt av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter med malign sykdom i en enarmet fase II-studie.

Hos voksne pasienter med malign sykdom er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser sammenlignet med busulfan.

Hos pediatriske pasienter er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener differansen potensielt kan veies opp av lavere forekomst av hendelser etter alloHSCT.

Differansen blir noe større når analysene gjøres med LIS-priser, men Sykehusinnkjøp mener ikke at konklusjonen vil være endret og anbefaler derfor at metoden innføres.

Det er ingen klinisk praksis for bruk av treosulfan- eller busulfan-basert kondisjonering hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge. Det er ikke utført effektstudier i denne populasjonen, men pasientene er inkludert i regulatorisk godkjent indikasjon. Kostnadsanalysen for denne populasjonen, og vurderingene fra Legemiddelverket, fremstår med større usikkerhet enn for voksne og pediatriske pasienter med malign sykdom.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud  
Fagrådgiver

---

<sup>1</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta640/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	9.9.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.9.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	18.11.2020	
Prisnotat ferdigstilt	24.11.2020	
Saksbehandlingstid	77 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	