

Underlag för beslut i landstingen

Besponsa (Inotuzumab ozogamicin)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Besponsa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Vuxna patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph⁺) recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en tyrosinkinashämmare (TKI).

Datum för expediering av underlag: 2018-04-11

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Charlotte Anderberg (medicinsk utredare) och Olof Mogard (hälsoekonom).

Kliniska experter: Martin Höglund docent och överläkare Hematologisektionen Uppsala akademiska sjukhus och Gunnar Juliusson professor Lunds Universitet och överläkare Skånes Universitetssjukhus. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Pfizer

Diarienummer: 2236/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler, lymfoblaster, i benmärgen. Obehandlad har sjukdomen vanligen ett snabbt förlopp.
- Besponsa (inotuzumab ozogamicin) är ett antikropps-läkemedelskonjugat bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD22 och en cytotoxisk produkt.
- Besponsa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Vuxna patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph⁺) recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en tyrosinkinashämmare (TKI).
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Recidiverande/relapserande B-ALL hos vuxna har en mycket dålig prognos och hög mortalitet. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.
- TLV bedömer att behandling med FLAG-Asparaginas eller MEA är de mest relevanta jämförelsealternativen för Besponsa.
- Besponsa har utvärderats gentemot kemoterapi i en öppen, randomiserad fas III-studie. En signifikant högre andel patienter uppnådde komplett respons/komplett respons med inkomplett hematologisk återhämtning, likaså förlängdes progressionsfri överlevnad och en större andel patienter kunde genomgå stamcellstransplantation efter behandling med inotuzumab ozogamicin.
- TLV bedömer att behandling med inotuzumab ozogamicin efter en stamcellstransplantation inte är den troliga användningen av inotuzumab ozogamicin i Sverige.
- TLV bedömer att då direkta motsvarigheter till kemoterapibehandlingskombinationerna som användes i INO-VATE inte används i Sverige råder det osäkerhet kring hur inotuzumab ozogamicins relativa effekt förhåller till de svenska behandlingsalternativen. TLV bedömer att effekten av kontrollbehandlingen är rimlig i en svensk kontext men det kan inte helt uteslutas att den skulle kunna vara behäftad med en viss underskattning.
- TLV bedömer att utfallet av långtidsöverlevnad vid svenska förhållanden vid behandling med inotuzumab ozogamicin är behäftat med mycket hög osäkerhet.
- Priset för Besponsa som används i den hälsoekonomiska modellen är 99 349 kronor per förpackning (1 vial á 1 mg).
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i antaganden kring långtidsöverlevnad.
- Behandling med Besponsa jämfört FLAG-Asparaginas eller MEA bedöms medföra en överlevnadsvinst på mellan 1,482 och 1,241 levnadsår, QALY-vinsten bedöms vara mellan 1,146 och 0,962 QALYs. Kostnaden per vunnet QALY för Besponsa bedöms vara mellan 730 000 kronor och 870 000 kronor jämfört med behandling med FLAG-Asparaginas eller MEA.
- Om behandling med Besponsa används företrädesvis med målet att patienter ska uppnå god respons innan stamcellstransplantation är det sannolikt att kostnaden för behandling är lägre än kostnaden som den hälsoekonomiska bedömningen grundar sig på.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	5
1.1	Akut lymfatisk leukemi (ALL).....	5
1.2	Läkemedlet.....	5
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
2	Hälsoekonomi	18
2.1	Effektmått	19
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
3	Resultat	26
3.1	Företagets grundscenario.....	26
3.2	TLV:s grundscenario.....	28
3.3	Budgetpåverkan.....	32
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	33
5	Den etiska plattformen.....	33
6	Sammanvägning.....	33

1 Medicinskt underlag

1.1 Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Nationella riktlinjer ALL från Svenska Vuxen ALL-gruppen¹.

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler, lymfoblaster, i benmärgen och leder till en kraftig ökning av dessa celler. I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna patienter per år. Medianåldern är drygt 50 år. Orsaken till sjukdomen är inte känd för merparten av patienterna.

Symptomen på sjukdomen kan vara vaga med trötthet och infektionsbenägenhet till dramatiska och direkt livshotande. Obehandlad har sjukdomen vanligen ett snabbt förlopp. Beroende på vilken cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje, och mognadsgrad delas sjukdomen in i tre olika undergrupper, B-ALL, T-ALL och Burkitt-leukemi. B-ALL är vanligast och jämnt fördelad över åldrarna. T-ALL ses framför allt hos män mellan 20-40 års ålder. Burkitt-leukemi är den ovanligaste formen och ses framför allt hos äldre. Diagnos ställs via benmärgsundersökning och specifik undergrupp fastställs med flödescytometri.

3-års-överlevnaden för vuxna patienter med ALL är knappt 50 procent. Patientens prognos är starkt kopplad till ålder. Återfall i sjukdomen är svårbehandlade och frekvensen återfall ökar med stigande ålder. Philadelphiakromosom (Ph) är resultatet av ett utbyte av genetiskt material mellan kromosom 9 och kromosom 22. Detta leder till en ny genprodukt som kallas BCR-ABL1. BCR-ABL1 bildar ett tyrosinkinase som hela tiden är aktivt och stimulerar celledning². Förekomst av Philadelphiakromosomen ökar med stigande ålder och återfinns huvudsakligen hos patienter med B-ALL. Samtliga patienter med Ph-positiv ALL anses ha högrisk ALL.

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Besponsa är ett antikropps-läkemedelskonjugat³ med substansnamnet inotuzumab ozogamicin. Antikroppen är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp riktad mot CD22. Antikroppen är kovalent bunden till N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid .

Läkemedlet godkändes i juni 2017 av Europeiska Läkemedelsmyndigheten, EMA. Besponsa är klassat som ett sär-läkemedel.

1.2.1 Indikation

Besponsa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Vuxna patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph⁺) recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en tyrosinkinashämmare (TKI).

1.2.2 Verkningsmekanism

Inotuzumab ozogamicin är ett antikropps-läkemedelskonjugat som är sammansatt av en monoklonal antikropp riktad mot CD22 som är kovalent bunden till N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid som är en cytotoxisk produkt. Antikroppen känner specifikt igen humant CD22.

¹ Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017

² Wikipedia. (2018, 2018-02-06) Philadelphia chromosome. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia_chromosome

³ En antikropp kopplat till ett läkemedel

Icke-kliniska data tyder på att antikroppen binder till celler som uttrycker CD22 varefter antikropps-läkemedelskonjugatet internaliseras och bindningen till N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid klyvs. Aktivering av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid inducerar dubbelsträngsbrott i DNA, med efterföljande cellcykelarrest och apoptotisk celledöd.

1.2.3 Dosering/administrering

Besponsa ska administreras i 3- till 4-veckorscykler och är avsett för intravenös användning. Infusionen måste administreras under 1 timme samt spädas och beredas före administrering. CD22 positivitet ska kontrolleras innan behandling sätts in.

Patienter som är planerade för fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller rekommenderas 2 behandlingscykler. En tredje cykel kan övervägas till patienter som inte uppnår komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning (CRi) och MRD⁴-negativitet efter 2 cykler. Patienter som inte ska behandlas med transplantation av hematopoetiska stamceller kan få fler behandlingscykler, dock högst 6 cykler. Patienter som inte uppnått komplett remission eller komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning efter 3 cykler ska avbryta behandlingen.

I den första cykeln är den rekommenderade totaldosen 1,8 mg/m² för alla patienter givet som 3 doser dag 1 (0.8 mg/m²), dag 8 (0.5 mg/m²) och dag 15 (0.5 mg/m²). Den första cykeln varar i 21 dagar men kan förlängas till 28 om patienter uppnår CR eller CRi och/eller för att ge återhämtning från toxicitet. Efterföljande cykler varar 28 dagar och en totaldos av 1.5 mg/m² rekommenderas lika uppdelat på tre doser dag 1, 8 och 15 för patienter som uppnår CR eller CRi. För patienter som inte uppnår CR eller CRi behålls totaldosen om 1.8 mg/m² samt doseringsschemat för denna dos.

Premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum och antihistamin rekommenderas före administrering. Till patienter med cirkulerande lymfoblaster rekommenderas cytoreduktion före den första dosen med en kombination av hydroxyurea, steroider och/eller vinkristin tills antalet perifera blaster är $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ ⁵.

Färdigberedd lösning och spädd lösning är ljuskänsligt och får inte frysas. Maximal förvaringstid för färdigberedd lösning är fyra timmar och administrering av spädd lösning ska avslutas inom åtta timmar från beredning av den färdigberedda lösningen.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer⁶

Denna del fokuserar på behandling av B-ALL som denna utredning omfattar.

Behandling av ALL består av kombinationer av multipla läkemedel som ges enligt komplicerade protokoll och under lång tid. För flera av läkemedlen vet man att dessa tolereras sämre och ger mer biverkningar vid stigande ålder och samsjuklighet varför behandlingarna är uppdelade efter ålder men gränserna är inte absoluta. Vidare påverkar förekomsten av Philadelphia-kromosom val av behandling.⁷

Initial behandling ges alltid enligt noggrant utarbetade protokoll som löper över flera månader och innehåller kombinationer av steroider, vinkristin, antracyclin, cyklofosamid, cytosin-ara-

⁴ MRD står för minimal residual disease, det vill säga minimal kvarvarande leukemisjukdom och definieras ofta som maximalt 1 leukemicell per 1000 kärnförande benmärgsceller. Kan mätas med PCR eller flödescytometri.

⁵ Svensk SI-standard $\leq 10 \times 10^9$

⁶ Delar av nedanstående stycken är hämtade i sin helhet från internetmedicin och de nationella riktlinjerna för ALL från Svenska Vuxen ALL-gruppen.

⁷ Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017

binosid, högdos metotrexat och asparaginas. Specifikt val av behandlingsschema bestäms utifrån undergrupp (T-ALL, B-ALL eller Burkitt-leukemi), ålder och riskbedömning utifrån bland annat genetiska faktorer. Om patienten är Ph+ kompletteras cytostatikabehandlingen med tyrosinkinashämmaren Glivec (imatinib). Behandlingsresultat utvärderas med upprepade benmärgsprov och analys av MRD. Efter avslutad induktionsbehandling ges underhållsbehandling med 6-merkaptopurin (Puri-nethol) och metotrexat till en total behandlingstid om 2-2,5 år. Dessutom ges upprepade reinduktionsbehandlingar. För patienter upp till 65-70 år utan svår samsjuklighet med hög risk (dåligt svar på behandling samt Ph+) bör stamcellstransplantation övervägas som en del av den initiala behandlingen.⁸

Vid recidiverande eller refraktär sjukdom kan ny remission relativt ofta uppnås med intensiv cytostatikabehandling⁸ med MEA⁹ eller FLAG-Asparaginas¹⁰. FLAG-Asparaginas ges som andraalternativ efter MEA men kan övervägas i första hand för patienter som tidigare inte behandlats med Asparaginas. Dessa patienter får dock återfall inom kortare tid än efter tidigare behandling. Allogen stamcellstransplantation bör göras om möjligt. För de patienter som har refraktär sjukdom eller återfall efter stamcellstransplantation är möjligheterna små⁸. Blincyto (blinatumomab) är en antikropps-konstruktion som binder till CD19 och CD3. Denna bindning medierar bildning av en cytolytisk synaps vilket dödar celler via frisättning av proteolytiska enzymer¹¹. Blincyto kan övervägas vid refraktär eller relapserande sjukdom framför allt om målsättningen är att kunna genomföra en stamcellstransplantation och komplett remission inte uppnås med konventionell sviktbehandling eller då hög MRD-positivitet kvarstår. Om behandling med Blincyto blir aktuell bör frågan lyftas till nationell nivå. För patienter med Philadelphia-kromosom kan byte av tyrosinkinashämmare göras⁸. Möjligheten för patienten att ingå en klinisk studie bör också undersökas.¹²

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att standardbehandling idag vid refraktär eller relapserande ALL i Sverige är behandling med FLAG-Asparaginas eller MEA. Därför är dessa relevanta jämförelsealternativ till behandling med Besponsa. Blincyto är en monoklonal antikropp som är godkänd för Ph-relapserande eller refraktär pre-B-ALL. Företaget uppger att Blincyto är det läkemedel som främst liknar Besponsa som är godkänt i klinisk praxis. Användningen av Blincyto är liten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i samstämmighet med företaget, att behandling med FLAG-Asparaginas eller MEA är de mest relevanta jämförelsealternativen för Besponsa.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög¹³. Recidiverande/relapserande B-ALL hos vuxna har en mycket dålig prognos och hög mortalitet. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.

⁸ Helen Hallböök. (2017, 2018-02-05). Akut lymfatisk leukemi (ALL). Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=694>

⁹Cytostatikakombination bestående av mitoxantron, etoposid och cytarabin.

¹⁰ Cytostatikakombination bestående av fludarabin, cytarabin, pegylerad-asparaginas och GCSF (granulocyte colony-stimulating factor).

¹¹ FASS Vårdpersonal. (2017, 2018-02-13). Blincyto, produktresumé. Available: http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20141108000074&docType=6&focus=tab_produktdescribe&autoScroll=true&scrollPosition=205

¹² Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017

¹³ På skalan låg - medelhög- hög - mycket hög

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

En fas III studie, INO-VATE¹⁴ (B1931022 (1022 Study)), har genomförts för att studera effekt och säkerhet av inotuzumab ozogamicin i den aktuella patientpopulationen i jämförelse med kemoterapi. Det är denna studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet. Studien är randomiserad och öppen. Primära effektmått var CR eller CRi baserat på de initialt första 218 randomiserade patienterna och total överlevnad (OS) som analyseras för hela studiepopulationen. Sekundära effektmått inkluderade behandlingssvarets varaktighet (DoR, duration of response), MRD-negativitet¹⁵, progressionsfri överlevnad (PFS), andel stamcellstransplanterade, patientrapporterade utfallsmått EORTC QLQ-C30¹⁶ version 3 och EQ-5D¹⁷ och säkerhet.

Metod

Patienter som inkluderades i studien var vuxna patienter med relapserande eller refraktär¹⁸ CD22-positiv ALL. CD22 positivitet bestämdes genom sedvanlig immunfenotypning av benmärgsaspirat (alternativt perifert blod) vid screening. Patienter som inkluderades skulle vidare inte bedömas som lämpliga för upprepning av tidigare given behandling. De patienter som var Ph+ skulle också ha behandlats med minst en andra- eller tredjegerationens tyrosinkinashämmare och standard kemoterapi och sviktat på denna behandling. Aktiv leukemi i centrala nervsystemet tilläts inte. Behandling med monoklonala antikroppar fick inte ha skett inom 6 veckor från randomisering (undantag 2 veckor för rituximab), inte heller allogen stamcellstransplantation eller annan CD22-immunoterapi inom 4 månader vid randomisering. Patienter med en historia av VOD/SOS¹⁹ fick inte delta. Majoriteten av patienterna rekryterades från center i Nordamerika och Europa. Andelen patienter som vid inklusion stod inför sin andra sviktbehandling begränsades till en tredjedel av det totala patientunderlaget. Likaså begränsades andelen patienter med Ph+ till 20 procent.

Patienterna randomiserades 1:1 till antingen inotuzumab ozogamicin eller behandlarens val av kemoterapi definierat som FLAG²⁰, MXN/Ara-C²¹ eller HIDAC²² (byte av kemoterapival var inte tillåtet). Inotuzumab ozogamicin administrerades intravenöst med en initial dos om 1,8 mg/m² uppdelat på 0,8 mg/m² dag 1 och 0,5 mg/m² dag 8 och 15 i en 21-dagars cykel. För patienter som uppnådde CR eller CRi kunde cykel 1 förlängas till 28 dagar. Rekommenderad fortsatt dos var då 1,5 mg/m² per 28 dagarscykel uppdelat på dag 1, 8 och 15. För patienter som inte uppnådde CR eller CRi rekommenderades 1,8 mg/m² uppdelat på tre dagar som i första cykeln i följande cykel om 28 dagar. Behandling med inotuzumab ozogamicin fortsattes till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet i maximalt 6 cykler. För initiering av ny cykel, dosreduktion och utökat doseringsintervall fanns pre-specifierade scheman. För patienter som skulle behandlas med allogen stamcellstransplantation rekommenderades det att antalet behandlingscykler begränsades till 2 eller minsta möjliga antal påföljande cykler för att uppnå CR eller CRi. Dosreduktioner av cytostatika baserades på lokala riktlinjer eller standard behandling.

¹⁴ Kantarjian, H.M., DeAngelo, D.J., Stelljes, M., Martinelli, G., Liedtke, M., Stock, W., et al. "Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia", *N Engl J Med*, 375 (8), 740-53, Aug 25 2016.

¹⁵ Definition från pivotal studie: lägsta värdet av MRD från första datum av CR/CRi till behandlingsavslut <1x10⁻⁴ blaster/nukleär cell vid flödescytometri vid centrallaboratoriet.

¹⁶ EORTC QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire) är ett frågeformulär som är utvecklat för att mäta livskvalitet hos patienter med cancer.

¹⁷ EQ-5D (EuroQol-5 Dimension) är ett standardiserat instrument för att mäta och beskriva hälsoutfall.

¹⁸ I enighet med ESMO guidelines: Refraktär leukemi definieras som att benmärgen innehåller >5% leukemiska blaster efter genomgången induktionsbehandling utan mellanliggande remission. Recidiverande leukemi definieras som återkomst av >5% leukemiska blaster efter uppnådd remission (<5% leukemiska blaster vid minst ett tillfälle).

¹⁹ Venö-ocklusiv sjukdom/Sinusoidalt obstruktivt syndrom, leverskada

²⁰ Fludarabin i kombination med cytarabin och granulocyte-colony stimulating factor i upp till 4 cykler med cykellängd av 4 veckor.

²¹ Mitoxantron i kombination med cytarabin i upp till 4 cykler med cykellängd 15-20 dagar.

²² Högdos cytarabin var 12:e timme i upp till 12 doser varefter en andra cykel kan ges efter hematologisk återhämtning.

De två primära utfallsmåtten var hematologisk remission i form av CR eller CRi bedömt av en blindad oberoende kommitté och OS. CR definierades som <5 procent blaster²³ i benmärgen och avsaknad av blaster i perifert blod samt att blodbildningen återställts definierats som absolut neutrofilantal²⁴ $\geq 1000/\mu\text{L}$ ²⁵ och blodplättar $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ ²⁶. Vidare tillåts inga tecken på extramedullärt engagemang utifrån röntgenbilder. CRi definierades som CR med undantag för att blodbildningen inte återställts enligt definition ovan. OS definierades som tid från randomisering till död oavsett orsak. Patienter utan OS event, inkluderat de som avslutade deltagande och inte deltog i uppföljning censurerades vid senast kända datum där de registrerats. PFS definierades som tid från randomisering till antingen progressiv sjukdom (inkluderar prövarens bedömning av klinisk progression, återfall från CR eller CRi, behandlingsavbrott på grund av försämrad hälsa), död oavsett orsak samt start av ny induktionsbehandling eller stamcellstransplantation efter behandling utan att ha uppnått CR eller CRi. För patientrapporterade utfallsmått användes EORTC QLQ-C30 version 3 och EQ-5D. Dessa enkäter fylldes i dag 1 i varje cykel samt när behandlingen avslutades innan patienten kommunicerats provsvar eller sjukdomsstatus av sjukvårdspersonal. Sjukdom följdes med utvärdering av benmärg, laboratorietester, klinisk och radiologisk undersökning dag 16 till 28 under behandlingscykel 1-3 och senare varje eller varannan cykel samt vid behandlingsavslut och vid behov. Patienter som inte visat progressiv sjukdom vid behandlingsavslut följdes var 12:e vecka under första året och efter detta var 24:e vecka till och med år två tills återfall inträffade. Alla patienter följdes beträffande överlevnad var tredje månad efter studiens slut i upp till fem år eller upp till två år efter randomisering av sista patienten.

326 patienter randomiserades till antingen inotuzumab ozogamicin behandling eller behandlaren val av kemoterapi. 164 patienter randomiserades till inotuzumab ozogamicin-gruppen. 162 patienter randomiserades till kemoterapi och av dessa bedömde prövaren att 102 skulle behandlas med FLAG, 38 med MXN/Ara-C och 22 med HIDAC. Ett antal patienter vägrade behandling eller randomiserades men behandlades inte. Totalt behandlades 143 patienter med den tilldelade kemoterapin och antalet patienter i kemoterapigrupperna fördelades som 93 patienter behandlades med FLAG, 33 behandlades med MXN/Ara-C och 17 behandlades med HIDAC.

En majoritet av patienterna var män och medianåldern var 47,0 år. En högre andel patienter som var 65 år eller äldre kan noteras i inotuzumab ozogamicin-gruppen (18,3 procent jämfört med 13,6 procent). Vidare kan en viss obalans noteras för andelen sena återfall som i inotuzumab ozogamicin-gruppen var 43 procent att jämföra med 35 procent för kemoterapigrupperna. Medianvärdet för blastantal var för de som behandlades med inotuzumab ozogamicin 175,4/mm³ och för kemoterapibehandlade 39,3/mm³ ²⁷. Baslinjekarakteristika för patienter i ITT218-populationen i INO-VATE presenteras i tabell 1.

²³ leukemiceller

²⁴ ANC, Absolute neutrophil count

²⁵ Svensk SI-standard $1 \times 10^9/\text{L}$

²⁶ Svensk SI-standard $100 \times 10^9/\text{L}$

²⁷ Svensk SI-standard $0,1754 \times 10^9/\text{L}$ respektive $0,0393 \times 10^9/\text{L}$

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för patienter i ITT218-populationen i INO-VATE.

Table 1. Baseline Patient Characteristics in the Remission-Analysis Population.*		
Characteristic	Inotuzumab Ozogamicin Group (N=109)	Standard-Therapy Group (N=109)
Age		
Median (range) — yr	47 (18–78)	47 (18–79)
Distribution — no. (%)		
<55 yr	66 (61)	69 (63)
≥55 yr	43 (39)	40 (37)
Male sex — no. (%)		
	61 (56)	73 (67)
Race — no. (%)†		
White	76 (70)	79 (72)
Asian	17 (16)	17 (16)
Black	1 (1)	2 (2)
Other	15 (14)	11 (10)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	43 (39)	45 (41)
1	50 (46)	53 (49)
2	15 (14)	10 (9)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Salvage-treatment phase — no. (%)		
First	73 (67)	69 (63)
Second	35 (32)	39 (36)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Duration of first remission — no. (%)		
<12 mo	62 (57)	71 (65)
≥12 mo	47 (43)	38 (35)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)		
	17 (16)	22 (20)
No. of previous induction therapies — no. (%)		
1	75 (69)	69 (63)
2	33 (30)	39 (36)
3	1 (1)	1 (1)
Response to most recent previous induction therapy — no. (%)		
Complete response	78 (72)	74 (68)
Partial response	9 (8)	7 (6)
Treatment-resistant disease	17 (16)	18 (17)
Progressive or stable disease	4 (4)	10 (9)
White-cell count — per mm³		
Median	3500	3800
Range	0–47,400	100–51,000
Peripheral-blast count‡		
Median — per mm ³	175.4	39.3
Range — per mm ³	0–42,660	0–31,500
Missing data — no. (%)	1 (1)	1 (1)
No circulating peripheral blasts — no. (%)		
	42 (39)	48 (44)
Bone marrow blasts — no. (%)		
<50%	30 (28)	29 (27)
≥50%	77 (71)	78 (72)
Missing data	2 (2)	2 (2)
CD22 expression — no. (%)¶		
<90%	24 (22)	24 (22)
≥90%	74 (68)	63 (58)
Missing data	11 (10)	22 (20)
Karyotype — no. (%) 		
Normal**	27 (25)	23 (21)
Ph-positive	14 (13)	18 (17)
t(4;11)-positive	3 (3)	6 (6)
Other abnormalities	49 (45)	46 (42)
Unknown or missing data	16 (15)	16 (15)

* The remission-analysis population includes the first 218 patients who underwent randomization in the intention-to-treat population.

† Data on race were provided by the trial center.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating increasing symptoms.

§ The peripheral-blast count is the product of the number of peripheral blasts multiplied by 0.01 and the number of white cells multiplied by 1000.

¶ CD22 expression was assessed at a central laboratory.

|| Karyotype was assessed at a local laboratory, although Philadelphia chromosome (Ph) positivity could be assessed at a central laboratory or local laboratory or through medical history.

** For 20 patients in the inotuzumab ozogamicin group and 20 patients in the standard-therapy group, the assessment of normal karyotype was based on a minimum of 20 metaphases.

Resultat

De finala CR/CRi, DoR och MRD analyserna bygger på data från ITT218²⁸ populationen enligt prespecifikation. I tabell 2 redovisas resultat från analys av CR/CRi samt MRD för de första 218 randomiserade patienterna. Patienter behandlade med inotuzumab ozogamicin uppvisar genomgående signifikant högre andel patienter med CR och/eller CRi. En signifikant högre andel av dessa patienter uppnådde också MRD-negativitet. 13 patienter som randomiserats till kemoterapibehandling vägrade behandling. Känslighetsanalyser där alla dessa patienter antogs uppnå CR/CRi ger 41,3 procent svar i kemoterapigruppen vilket leder till en skillnad mellan grupperna på 39,4 procent (97,5 % KI: 31,9, 51,1, $p < 0,0001$) som även med detta konservativa antagande är signifikant. Likaså är resultat av känslighetsanalys av mITT218²⁹ populationen i linje med dessa. De individuella kemoterapibehandlingarnas resultat för CR/CRi fördelades som följande:

- FLAG (n=69): 27,5 % (95% KI: 17,5, 39,6)
- MXN/Ara-C (n=25): 44,0 % (95 % KI: 24,4, 65,1)
- HIDAC (n=15): 13,3 % (95 % KI: 1,7, 40,5)

Subgruppsanalyser baserat på svar på tidigare behandling, antal tidigare behandlingar och ålder utföll samtliga till fördel för patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin. För majoriteten av de patienter i båda grupperna som uppnådde CR/CRi nåddes det efter första behandlingscykeln (85/120, 70,8% inotuzumab ozogamicin, 44/50, 88,0% kemoterapi)

Tabell 2. CR/CRi ITT218-populationen i INO-VATE.

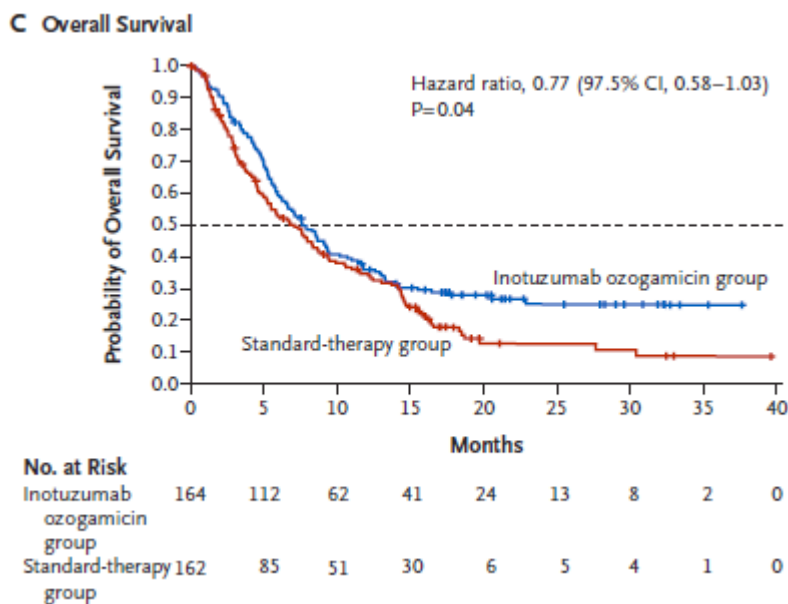
End Point	Inotuzumab Ozogamicin Group		Standard-Therapy Group		Between-Group Difference (97.5% CI)	P Value†
	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)		
Complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery						
Total	88/109	80.7 (72.1–87.7)	32/109	29.4 (21.0–38.8)	51.4 (38.4–64.3)	<0.001
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	69/88	78.4 (68.4–86.5)	9/32	28.1 (13.7–46.7)	50.3 (29.9–70.6)	<0.001
Complete remission						
Total	39/109	35.8 (26.8–45.5)	19/109	17.4 (10.8–25.9)	18.3 (5.2–31.5)	0.002
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	35/39	89.7 (75.8–97.1)	6/19	31.6 (12.6–56.6)	58.2 (31.9–84.4)	<0.001
Complete remission with incomplete hematologic recovery						
Total	49/109	45.0 (35.4–54.8)	13/109	11.9 (6.5–19.5)	33.0 (20.3–45.8)	<0.001
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	34/49	69.4 (54.6–81.7)	3/13	23.1 (5.0–53.8)	46.3 (16.2–76.4)	0.004

Vid analys av OS inkluderades hela ITT populationen (n=326) fram till mars 2016. 74,4 procent hade vid denna tidpunkt avlidit av de som behandlades med inotuzumab ozogamicin respektive 80,2 procent i kemoterapigruppen. Statistiskt signifikant bättre överlevnad uppnåddes inte. Median OS var 7,7 månader för de som behandlades med inotuzumab ozogamicin och 6,7 månader för de som behandlades med kemoterapi. 2-årsöverlevnaden var 23 procent i inotuzumab ozogamicingruppen och 10 procent i kemoterapigruppen (figur 1).

²⁸ ITT218 består av de första 218 randomiserade patienterna.

²⁹ mITT218 de första 218 randomiserade patienterna som påbörjade behandling enligt randomisering.

Figur 1. Kaplan Meier diagram över OS i INO-VATE, ITT population.

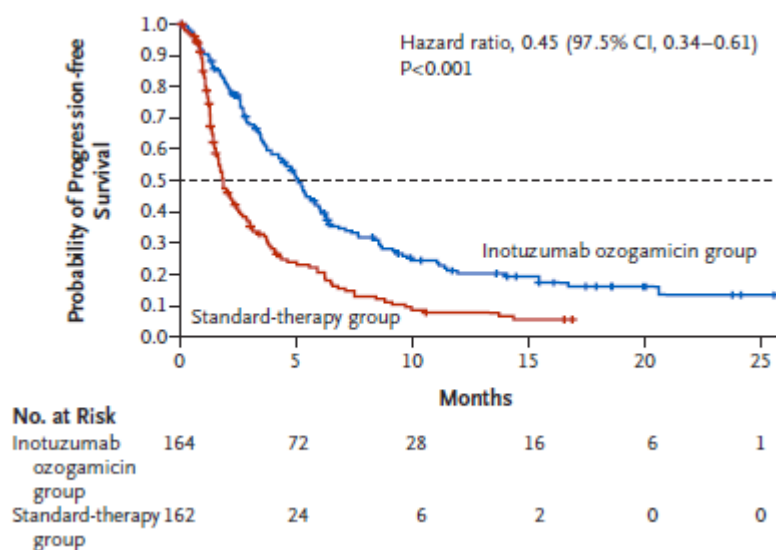


Inotuzumab ozogamicinbehandlade patienter hade signifikant förlängd PFS, median 5,0 månader (95% KI: 3,7, 5,6), jämfört med kemoterapibehandlade 1,8 månader (95% KI: 1,5, 2,2) (figur 2). Om byte av behandling inte ansågs utgöra en PFS-händelse var median PFS för patienter behandlade med inotuzumab ozogamicin 5,6 månader (95% KI: 4,9, 6,3) respektive 3,6 månader (95% KI: 2,3, 4,1) för kemoterapibehandlade (HR=0,535 (97,5% KI: 0,376, 0,761; 1-sidigt $p < 0,0001$)) (figur 2).

MRD-negativitet uppnåddes av statistiskt signifikant fler patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin jämfört med kemoterapikontrollen. Av de 88 patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin som uppnådde CR/CRi blev 69 (78,4 %) MRD-negativa. Motsvarande för de som behandlades med kemoterapi var 9/22 (28,1%) (tabell 2). Mediandurationen av remission hos patienter som uppnådde CR/CRi var 4,6 (95% KI: 3,9, 5,4) månader för de som behandlats med inotuzumab ozogamicin och 3,1 (95% KI: 1,4, 4,9) månader för de kemoterapibehandlade om DoR bedömdes av prövarna (figur 3).

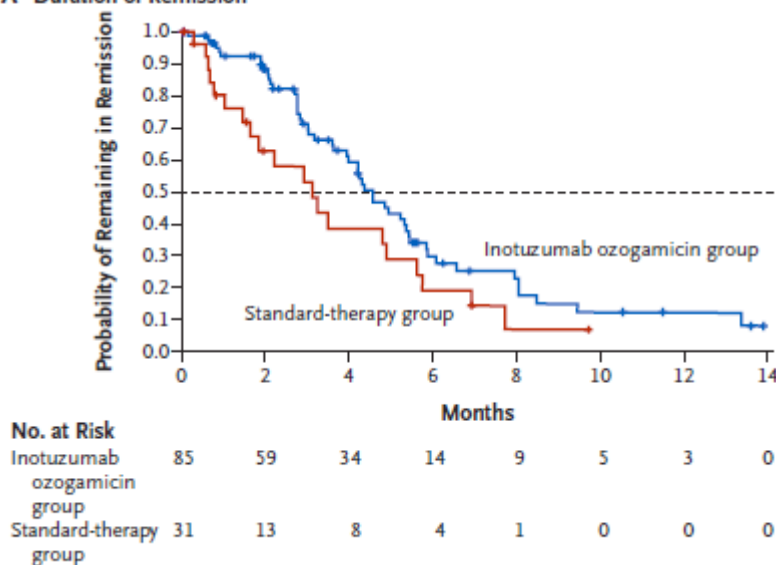
Figur 2. PFS i INO-VATE för patienter i ITT populationen.

B Progression-free Survival



Figur 3. Duration av remission i INO-VATE för patienter som uppnådde CR/CRi bedömt enligt prövaren samt inte genomgick stamcellstransplantation.

A Duration of Remission

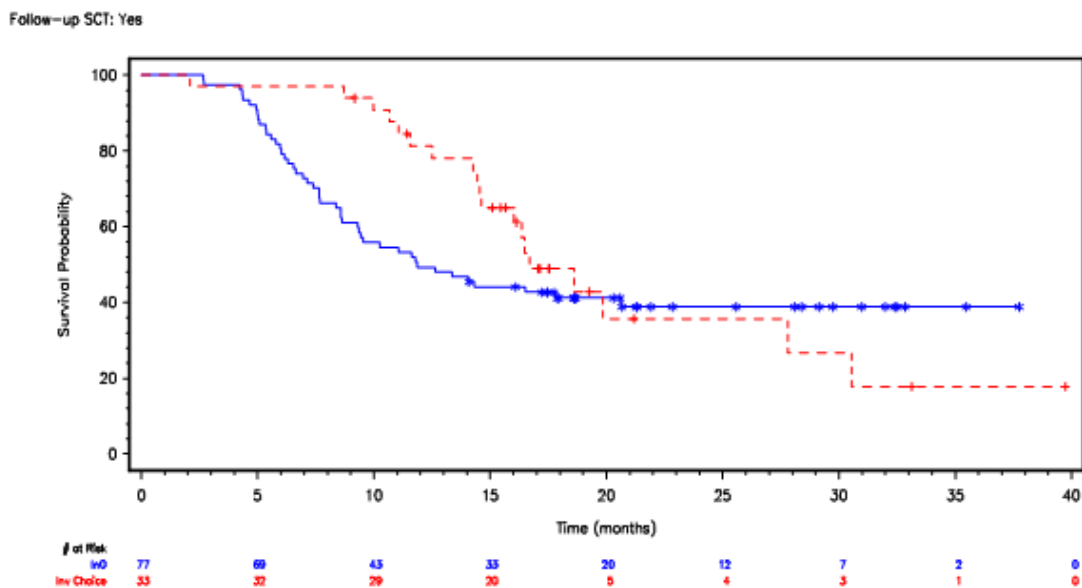


Av ITT populationen gick 71/164 (43,3%) direkt vidare till stamcellstransplantation efter behandling med inotuzumab ozogamicin. Av de som behandlades med en kemoterapikombination var siffran 18/162 (11,1%). Efter en ny induktionsbehandling kunde 6/77 (7,8%) av de tidigare inotuzumab ozogamicinbehandlade genomgå stamcellstransplantation respektive 15/33 (45,5%) av de som ingått i den kemoterapibehandlade gruppen. Av patienter som efter studiebehandling genomgick stamcellstransplantation var median OS 11,9 månader för de som tidigare behandlats med inotuzumab ozogamicin och 16,7 månader för de som tillhörde kemoterapigruppen (figur 4).

Efter avslutad studiebehandling fick en högre andel ny induktionsbehandling av de som behandlas med kemoterapi, 56,8 procent att jämföra med 34,1 procent av de som behandlats med

inotuzumab ozogamicin. En högre andel av dessa patienter behandlades också med blinatumomab, 12,3 respektive 6,1 procent. 5,6 procent av de som i studien behandlades med kemoterapi behandlades senare med inotuzumab ozogamicin.

Figur 4. Kaplan-Meier diagram över OS för patienter i INO-VATE-studien som genomgick stamcellstransplantation.



Blått visar patienter behandlade med inotuzumab ozogamicin (n=77) innan stamcellstransplantation. Rött visar patienter behandlade med provarens val av kemoterapi (n=33) innan stamcellstransplantation.

I formuläret för EORTC-QLQ-C30 rapporterade inotuzumab ozogamicinbehandlade patienter signifikant bättre medelutfall efter behandlingsstart för 3/5 faktorer på funktionsskalan (role functioning (64,7 jämfört med 53,4; $p=0,0065$), physical functioning (75,0 jämfört med 68,1; $p=0,0139$) och social functioning (68,1 jämfört med 59,8; $p=0,036$)³⁰). För EQ-5D uppnåddes inte statistisk signifikans. Det saknades data för straxt över 20 procent och det var obalanserat fördelat mellan studiearmarna där 35 procent saknades för kemoterapigruppen och 15 procent för inotuzumab ozogamicin. Det antas att dessa data inte saknas slumpmässigt (MNAR) utan kan vara en följd av sämre hälsa hos patienter som behandlades med kemoterapi.

Medianduration av behandling var 8,3 veckor för de som behandlades med inotuzumab ozogamicin och 0,9 veckor för kemoterapibehandlade baserat på data fram till oktober 2014. Medianantalet cykler var 3 för inotuzumab ozogamicinbehandlade jämfört med 1 för de behandlade med kemoterapi. 72,6 procent av inotuzumab ozogamicin patienterna initierade cykel 1-3 medan 27,4 procent initierade cykel 4-6.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Som förväntat med en patientpopulation med refraktär/relapserad ALL upplevde 99,4 procent biverkningar. 3 procent av patienterna i INO-VATE reducerade sin dos på grund av behandlingsrelaterade biverkningar. De flesta patienters behandlingsrelaterade biverkningar kunde hanteras med behandlingsavbrott (43,9%). För 18,3 procent avbröts behandlingen permanent. De vanligast förekommande biverkningarna var cytopeni, fatigue, abnormala leverfunktionstest samt biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen som illamående, diarré, kräkningar

³⁰ Role funktioning innehåller frågor relaterat till om man är begränsad att utföra arbete eller fritidsaktiviteter. Physical functioning innehåller frågor relaterat till hur man klarar dagliga aktiviteter som bära, gå, personlig hygien och om man behöver vara stillasittande. Social functioning innehåller frågor relaterat till om man har begränsats i familjelivet eller vid sociala aktiviteter.

och förstoppning. Allvarliga biverkningar³¹ för patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin finns listade i tabell 3.

VOD/SOS rapporterades för 22/164 (13,4%) patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin. Majoriteten av fallen, 17 stycken, rapporterades hos patienter som senare genomgått stamcellstransplantation (17/77, 22 %). Fem av dessa VOD/SOS fall var fatala. Riskfaktorer kopplade till VOD/SOS var stamcellstransplantation, patient över 55 år samt behandling med alkylereare innan stamcellstransplantation. SOS var relaterat till den cytotoxiska komponenten i inotuzumab ozogamicin.

Tabell 3. Allvarliga biverkningar rapporterade i INO-VATE-studien för patienter behandlade med inotuzumab ozogamicin.

	Inotuzumab ozogamicin (n=164)	
	n	%
Alla allvarliga biverkningar	84	51,2
Blod- och lymfsystemet	21	12,8
Hjärtsjukdom	7	4,3
Mag- tarmkanalen	17	10,4
Generella sjukdomar och injektionsreaktioner	19	11,6
Leversjukdom	23	14,0
Infektioner	39	23,8

1.4.2 Utvärdering av kontrollbehandlingen i INO-VATE i relation till kemoterapibehandling som används i svensk klinisk praxis.

De exakta motsvarigheterna till kontrollbehandlingarna i studien används inte i Sverige utan i Sverige ges tillägg med Asparaginas till FLAG och etoposid till MXN/Ara-C (MEA). Vidare anger behandlingsrekommendationerna MEA före FLAG-Asparaginas varför fördelningen av de olika behandlingarna inte liknar situationen i Sverige. Studier för hur olika kemoterapikompositioner direkt effektmässigt förhåller sig till varandra saknas.

En av TLV:s experter noterar att resultatet i kemoterapigruppen i studien är sämre gällande CR/CRi än svenska resultat som presenteras i Kozlowski 2012³² samt årsrapporten från det svenska nationella kvalitetsregistret för ALL³³. Den andra experten uppger att resultaten i kontrollarmen eventuellt skulle kunna vara något bättre gällande långtidsöverlevnad om man genom fler MEA-kurer kunnat driva fler patienter till stamcellstransplantation.

Kozlowski 2012 är en svensk registerstudie där 76 vuxna patienter <66 år med relapserande ALL mellan 2003-2007 utvärderades prospektivt. 6/9 (67 procent) av patienterna behandlade med MEA uppnådde CR och 10/16 (63 procent) av patienterna behandlade med FLAG-Asparaginas uppnådde CR. MRD-data saknades vid denna tidpunkt. Vidare kan i denna studie noteras att de patienter som uppnådde långtidsöverlevnad efter stamcellstransplantation var de som var under 35 år vid första diagnos.

³¹ biverkning som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd anomaly eller defekt.

³² Kozlowski. P., Åström. M., Ahlberg. L., Bernell. P., Hulegårdh. E., Hägglund. H., et al., "High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007". Hematologica, vol. 97 (9), pp. 1414-1421, Sept. 2012.

³³ Regionala Cancercentrum i samverkan. "Akut lymfatisk leukemi (ALL) Årsrapport nationellt kvalitetsregister Diagnosår: 2007-2014" 2017.

I det nationella kvalitetsregistret för ALL anges att 70 procent av patienterna i första återfall fick ny remissionssyftande behandling. Av dessa uppnådde 69 procent en andra remission. Medianålder för dessa patienter var 44 år.

Utifrån Kozlowski och det nationella kvalitetsregistret för ALL klarade sig patienterna i INO-VATE sämre än förväntat. Dock tas här inte i beaktande patientkaraktäristika varför dessa direkta jämförelser medför en mycket hög osäkerhet, t.ex. var medianålder vid återfall 39 år i den svenska registerstudien vilket var lägre än i INO-VATE däremot är medianålder i det nationella kvalitetsregistret inte speciellt mycket lägre än i INO-VATE. Det finns även en stor registerstudie med data från Europa och USA³⁴ där CR i andra remission rapporteras vara 45% för patienter diagnostiserade efter 2005. Av vikt att framhålla är också att ovanstående gäller andel CR för sviktbehandling 1. I INO-VATE ingick också en betydande andel patienter som med studien inledde sviktbehandling 2 (36 procent för kemoterapikontrollgruppen) med därtill sämre förväntat svar. Samtidigt framför en av TLV:s experter att responsen för patienter behandlade med MEA i Sverige inte skulle ge väsentligt annorlunda resultat jämfört med de kontrollbehandlade patienterna i INO-VATE samt att det är ett rimligt antagande med jämförbar effekt mellan studiens kontrollbehandlingar och de kemoterapikombinationer som används i Sverige.

1.4.3 Utvärdering av överlevnad samt långtidsöverlevnad

Total överlevnad utföll inte positivt i INO-VATE enligt statistisk plan. Dock anser EMA att den statistiska stringens som användes var överkonservativ. De anser att om båda primära utfallsmåtten testas som ensidiga test med $p < 0,025$ så kan OS-utfall bedömas vara positivt samtidigt som man kontrollerar för typ I-fel på konventionell nivå.

I sin sammanfattning kommenterar EMA att den höga svarsfrekvensen för CR/CRi åtföljdes av djup molekyllär respons (MRD) vilket tillät fler patienter att nå stamcellstransplantation. EMA pekar dock även på att det finns vissa brister i dokumentationen kring stamcellstransplantation, till exempel saknades information om varför en patient som uppnått CR/CRi inte transplanterades samt också antalet transplantationsrelaterade dödsfall. Vidare kommenterar EMA att trots att man i INO-VATE såg en högre frekvens av tidiga dödsfall efter stamcellstransplantation i gruppen som tidigare behandlats med inotuzumab ozogamicin var en sen överlevnadsfördel uppenbar.

En av TLV:s experter lyfter fram att patienter som stamcellstransplanteras och är MRD-negativa med stor sannolikhet har lägre risk för återfall jämfört med de som är MRD-positiva vid stamcellstransplantation. MRD-negativitet lyfts också som en viktig oberoende prognostisk faktor enligt de nationella riktlinjerna från Svenska Vuxen ALL-gruppen.

Utfall vid stamcellstransplantation påverkas enligt en av TLV:s experter av ett flertal faktorer som inte har med tidigare behandling att göra, till exempel typ av donator, förbehandling innan stamcellstransplantation och samsjuklighet. Vidare finns det även skillnader mellan länder avseende transplantationsrelaterad mortalitet.

EMA kommenterar att VOD/SOS bidrog till den tidiga transplantationsrelaterade dödligheten och även till att total överlevnad endast förlängdes med en månad i median. Faktorer som ökar risken har identifierats i studien. En av TLV:s experter kommenterar att risken för VOD/SOS idag är bättre känd och i viss mån kan förebyggas till exempel genom att administrera busulfan intravenöst. Vidare kommenterar experten att risken tycks vara betydligt större hos äldre.

³⁴ Gökbuget. N., Dombret. H., Ribera. J-M, Adele K. Fielding. A. K., Advani. A., et al. "International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia". *Haematologica*, vol. 101(12), pp. 1524-1533, Dec. 2016.

TLV:s bedömning: Inotuzumab ozogamicin har utvärderats gentemot prövarens val av kemoterapi i en öppen, randomiserad fas III-studie. En signifikant högre andel patienter uppnådde CR/CRI, likaså förlängdes PFS och en större andel patienter kunde genomgå stamcellstransplantation och därmed uppnå möjlighet till långtidsöverlevnad efter behandling med inotuzumab ozogamicin.

Patientkaraktäristika kan ses som att de speglar svenska förhållanden med undantaget för de 16 procent av patienterna som behandlades med inotuzumab ozogamicin som tidigare genomgått stamcellstransplantation. TLV bedömer att detta scenario, med behandling med inotuzumab ozogamicin efter en stamcellstransplantation, inte är den troliga användningen av inotuzumab ozogamicin i Sverige.

TLV bedömer att då direkta motsvarigheter till kemoterapibehandlingskombinationerna som användes i INO-VATE inte används i Sverige råder det osäkerhet kring hur inotuzumab ozogamicins relativa effekt förhåller till de svenska behandlingsalternativen och det kan inte uteslutas att resultaten i INO-VATEs kontrollarm är en underskattning av den kliniska effekten av de kemoterapibehandlingskombinationerna som används i Sverige med hänsyn tagen till svenska registerdata, även om en sådan direkt jämförelse blir mycket osäker. Sammantaget bedömer TLV att effekten av kontrollbehandlingen är rimlig i en svensk kontext men det kan inte helt uteslutas att den skulle kunna vara behäftad med en viss underskattning.

TLV bedömer att utfallet av långtidsöverlevnad vid svenska förhållanden vid behandling med inotuzumab ozogamicin är behäftad med mycket hög osäkerhet.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys där Besponsa (inotuzumab ozogamicin) jämförs med FLAG-Asparaginas eller MEA, som utgör standardbehandling i Sverige. Jämförelsen bygger på studien INO-VATE.

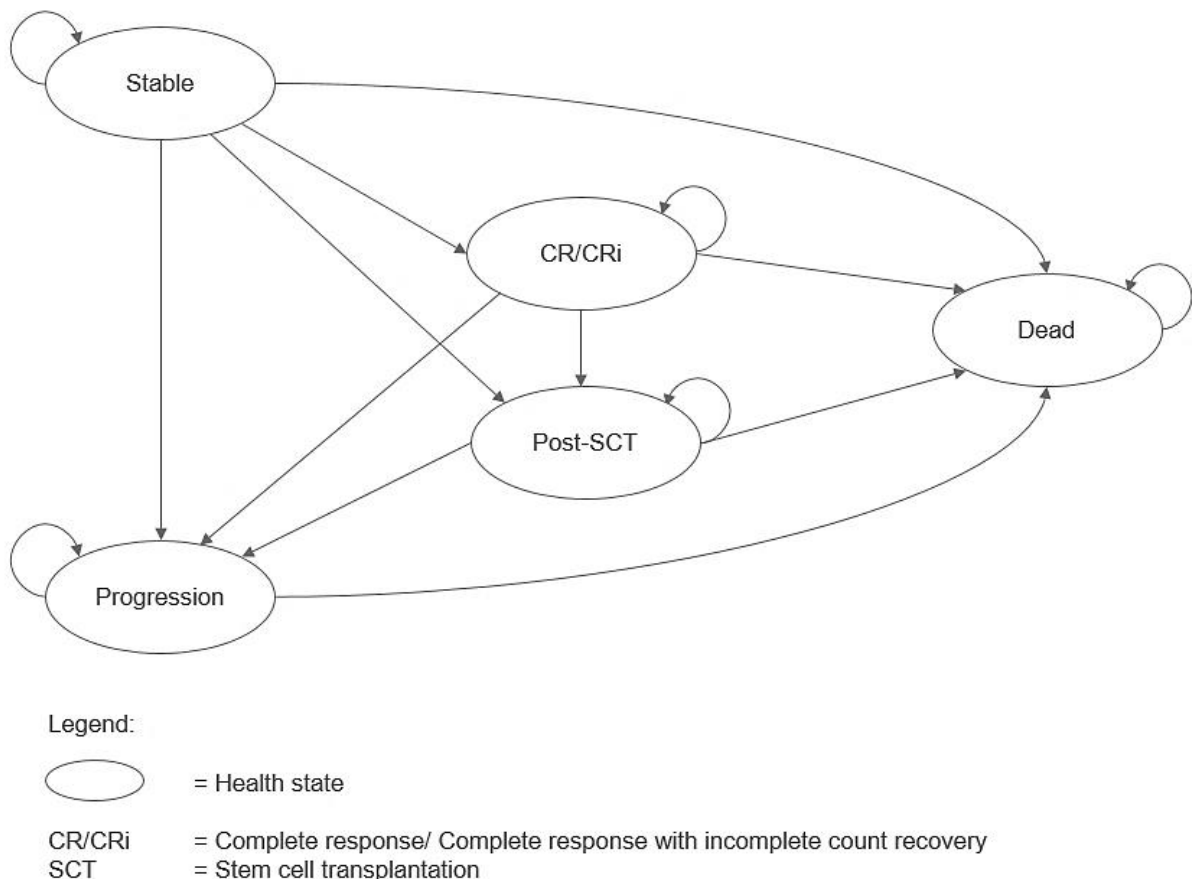
Företaget använder en Markovmodell för att beräkna kostnadseffektiviteten för Besponsa jämfört med jämförelsealternativet. Modellen har fem stadier: stabil sjukdom, progressionsfri sjukdom (PFS), remissionsstadium (CR/CRi), post stamcellstransplantation och död. Alla patienter börjar i stadiet stabil sjukdom. Patienterna rör sig genom modellen baserat på behandlingsspecifika responsgrader, andel som får stamcellstransplantation samt övergångssannolikheter för effektmåttet PFS och total överlevnad (OS).

Läkemedels- och behandlingskostnader, kostnader relaterade till biverkningar och nyttonivåer är kopplade till varje hälsostadie.

Patientkaraktäristika är hämtade från studien INO-VATE. Medianåldern är 47 år, den genomsnittliga kroppsytan är 1,88 m² och den genomsnittliga vikten är 76,9 kg.

Modellen tillämpar en livstidshorisont med cykellängden en månad. Samtliga kostnader och hälsovinster i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) har diskonterats med tre procent årligen.

Figur 5. Den hälsoekonomiska modellens struktur



TLV:s bedömning:

TLV anser att företagets modell är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den tar hänsyn till relevanta kostnader och effekter som behandling med Besponsa medför.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

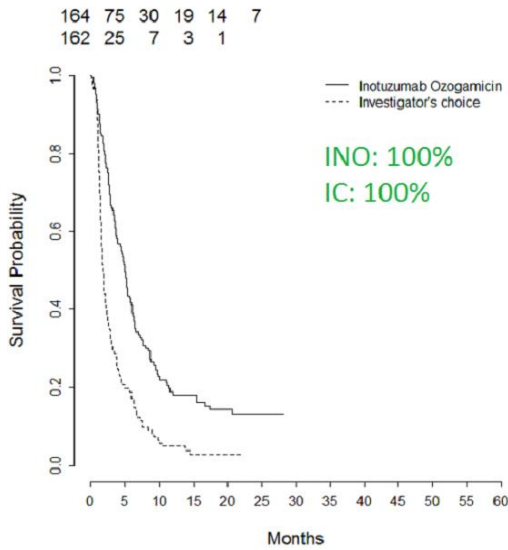
Andelen patienter som uppnådde CR/CRi i studien INO-VATE var för Besponsa 73,8% och 30,9% för jämförelsealternativet. Tabellen nedan beskriver responsnivåer och transplantation för hela ITT-populationen och är från cut-off april 2017.

Tabell 3. Responsnivåer och SCT för Besponsa och jämförelsealternativ.

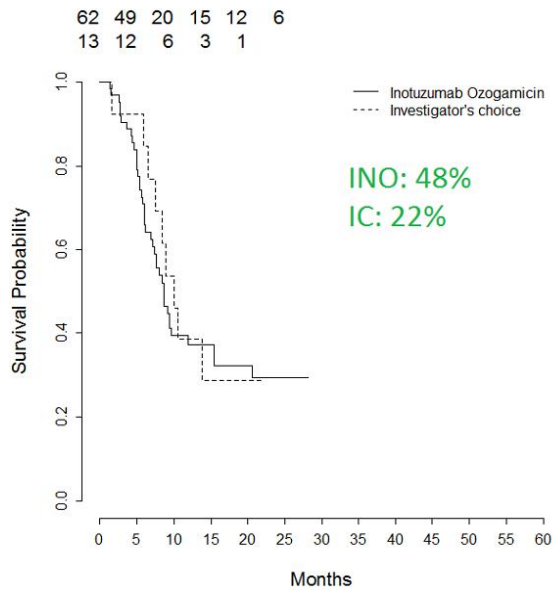
	Besponsa N=164	Jämförelsealternativ N=162
Stabil (ej CR/CRi och ej SCT)	35 (21,3%)	99 (61,1%)
CR/CRi (CR/CRi och ej SCT)	50 (30,5%)	27 (16,7%)
SCT	79 (48,2%)	36 (22,2%)
• Ej CR/CRi och SCT	8 (10,1%)	13 (8,0%)
• CR/CRi och SCT	71 (89,9%)	23 (14,2%)

I modellen används kurvor för PFS för att beräkna sannolikheter att progrediera i modellens olika hälsostadier. Kurvorna används också för att beräkna den tid patienten är i progressionsstadiet genom att subtrahera den progressionsfria tiden från beräkningar av överlevnaden. Figur 6 visar PFS för hela populationen i studien från randomiseringsdatum. Figur 7 visar PFS för de patienter som genomgick SCT från randomisering.

Figur 6. Progressionsfri överlevnad för ITT-populationen



Figur 7. Progressionsfri överlevnad för patienter med SCT



Sannolikheten att patienterna progredierar och förflyttar sig till modellens progressionsstadie beräknas för de olika hälsostadierna i modellen baserat på Kaplan-Meier data (figurerna ovan är ett urval). Företaget estimerar överlevnaden upp till 50 månader i grundscenariot för de patienter som i studien hade stabil sjukdom på den Log-normala fördelningen. För de patienter som uppnådde CR/CRi användes Gammafördelningen. För de patienter som genomgick en stamcellstransplantation efter behandling med Besponsa användes Gammafördelningen och för de patienter som fick standardbehandling användes den Log-logistiska fördelningen under den tid patienterna följs i studien.

För att uppskatta långtidsöverlevnad har företaget tillämpat resultat från externa studier³⁵. Dessa studier visar att patienter som överlever mellan 1-3 år efter en stamcellstransplantation kan uppnå långtidsöverlevnad. Företaget antar att eftersom överlevnadsdata från behandlingsarmarna i studien INO-VATE visar på utplaning av Kaplan-Meier kurvan kan man förvänta sig att långtidsöverlevnad kommer att uppvisas efter studien.

I modellen har företaget uppskattat överlevnad efter studiens slut på följande sätt: Mortalitetssannolikheter hämtas i modellens grundscenariot från en generell svensk population med antagandet om mortalitet som är 4 gånger högre³⁶. Martin *et al.* utvärderar mortalitet i en kohort med 2 574 patienter i USA mellan åren 1970 och 2002. Patienterna i studien hade flera olika grunddiagnoser, varav ALL var en mindre andel, och överlevde minst 5 år utan återfall efter en allogen eller autolog stamcellstransplantation. Resultaten visade att mortaliteten är mellan 4 och 9 gånger högre jämfört med en generell population minst 30 år efter transplantationen. I företagens grundscenariot antas en dödlighet som är 4 gånger högre än för den generella populationen när patienterna har följts som mest i 50 månader.

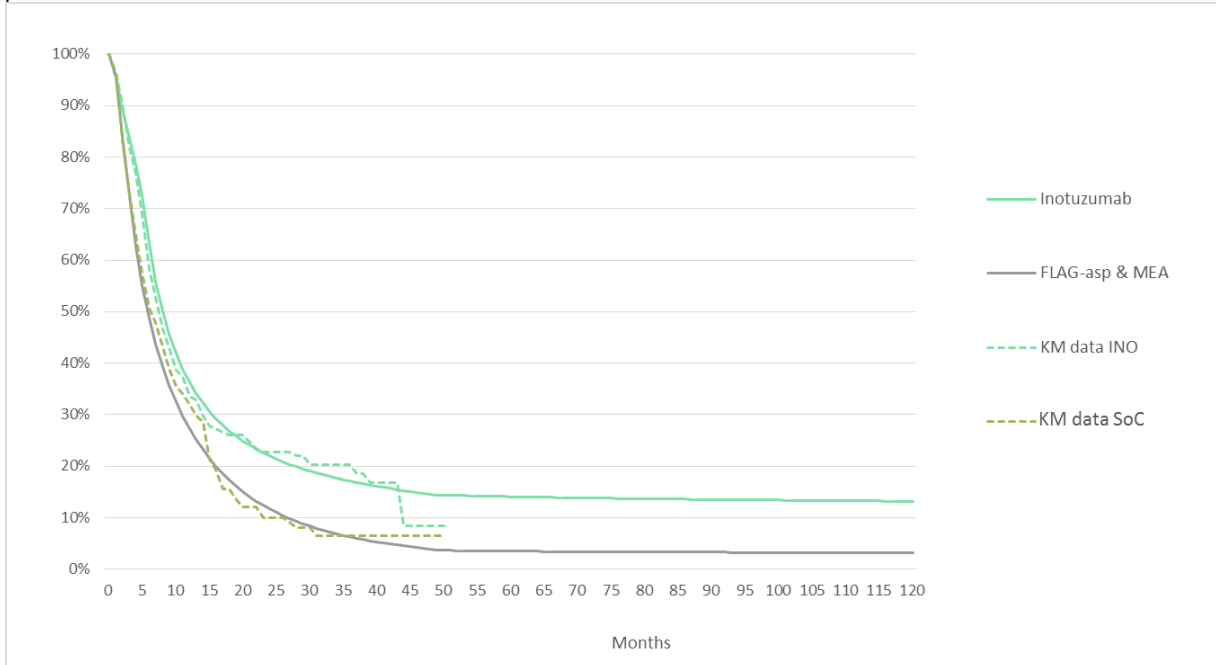
³⁵ Fielding. A. K., Richards. S. M., Chopra. R., Lazarus. H. M., Litzow M. R., Buck. G., et al. "Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study". *Blood*, vol. 109(3), pp. 944-950, Feb. 2007.
Gökbuget. N., Stanze. D., Beck. J., Diedrich. H., Horst. H-A., Hüttmann. A., et al. "Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation". *Blood*, vol 120(2), pp. 2032-2041, Sept. 2012.

Tavernier. E., Boiron J-M., Huguet. F., Bradstock. K., Vey. N., Kovacovics. T., et al. "Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial". *Leukemia* vol. 21(9), pp. 1907-1914, Sept 2007.
Chaidos. A., Kanfer. E., Apperley. J. F., "Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease and disease stage.". *Best Pract Res Clin Haematol.*, vol. 20(2), pp. 125-154. Juni 2007.

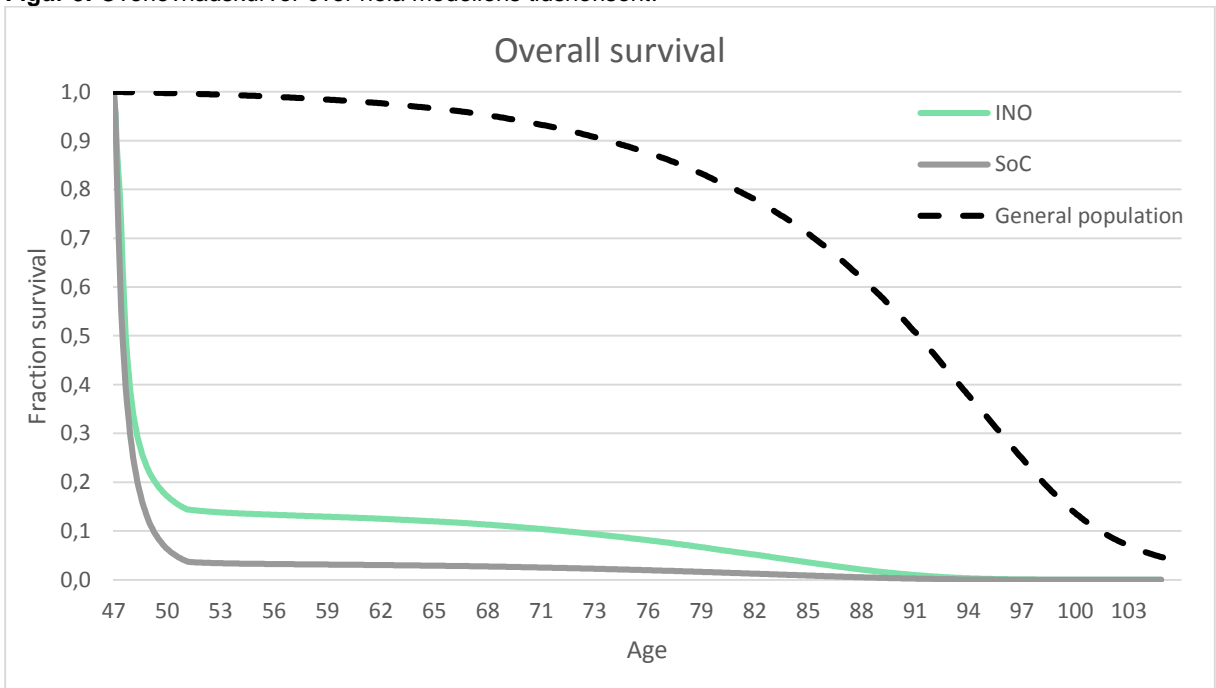
³⁶ Martin. P. J., Counts Jr. G. W., Appelbaum. F. R., Lee. S. J., Sanders. J. E., Deeg. H. J., et al. "Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation". *J Clin Oncol.*, vol. 28(6), pp. 1011-1016, Feb. 2010.

Figur 8 visar företagets grundscenario med uppmätt överlevnadsdata och extrapolering av överlevnad. Figur 9 visar överlevnadsdata extrapolerat över hela modellens tidshorisont.

Figur 8. Överlevnadskurvor med långtidsöverlevnad med antagande om 4 gånger högre mortalitet mot normalpopulation efter 50 månader.



Figur 9. Överlevnadskurvor över hela modellens tidshorisont.



TLV:s bedömning: TLV anser att företagets val av extrapolering av PFS och OS under studieperioden (50 månader) är rimlig.

Företagets antagande om 4 gånger högre mortalitet efter studieperioden bedömer TLV som behäftad med hög osäkerhet. Osäkerheterna är främst relaterade till överförbarheten av resultaten i de studier som ligger till grund för antagandet eftersom patientpopulationerna skiljer sig åt. Till exempel är medianåldern i INO-VATE något högre än i de fyra externa källor företaget tillämpat. För att justera för de osäkerheter som föreligger för förhöjd mortalitet baserad på studien Martin *et al.* bedömer TLV att ett antagande om 9 gånger högre mortalitet efter studieperioden är rimlig. Detta eftersom antagandet om högre mortalitet tillämpas på en heterogen grupp med olika åldrar och andra faktorer. Att tillämpa 9 gånger högre mortalitet kan vara mer representativt för den patientgrupp som kommer att få Besponsa i Sverige.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet mättes i INO-VATE i båda behandlingsarmarna med EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-3L. Data finns från den första dagen i varje cykel till den sista dagen vid behandlingens avslut. Tabell 4 visar de nyttovikter som använts för varje hälsostadie i modellen.

I den hälsoekonomiska modellen börjar alla patienter i hälsotillståndet stabil och företaget utgår från ett genomsnittligt resultat från båda behandlingsarmarna och alla patienter antas ha samma livskvalitetsvikt cykel 1. Från cykel 2 separeras livskvalitetsvikterna över behandlingsarmarna beroende på om patienterna uppnått CR/CRi eller inte. Dessa livskvalitetsvikter används tills patienter genomgår en stamcellstransplantation, progredierar eller dör.

För de patienter som progredierat eller genomgått en stamcellstransplantation används livskvalitetsvikter från litteraturen. För livskvalitetsvikter efter stamcellstransplantation används Kurosawa *et al.*³⁷ som presenterar nyttonivåer uppdelat på perioder <1 år efter stamcellstransplantation, 1 till 2 år efter stamcellstransplantation, 3 till 5 år efter stamcellstransplantation och >5 år efter stamcellstransplantation. För livskvalitetsvikten när patienter progredierat används Aristides *et al.*³⁸. Om patienterna progredierar i sjukdomen efter en stamcellstransplantation, i perioder efter stamcellstransplantation har företaget tillämpat Kurosawa *et al.* Företaget har i en scenarioanalys visat att tillämpa Kurosawa *et al.* för de patienter som progredierar efter en stamcellstransplantation är ett konservativt antagande till företagets nackdel.

Biverkningar som sker inom behandlingsperioden fångas upp av de mätningar som gjordes under studiens gång. Efter behandlingens slut kan dock VOD/SOS uppstå hos en betydande del av patienterna som inte fångas upp av de mätningar som gjorts under studieperioden. Företaget inkluderar livskvalitetssänkningar för dessa händelser genom att livskvalitetssänkningarna för de enskilda patienter som fick VOD/SOS under pågående behandling appliceras på de patienter som fick VOD/SOS efter behandlingen under en cykel i modellen (den genomsnittliga perioden för en VOD/SOS händelse uppgick till 26,8 dagar i studien).

³⁷ Kurosawa. S., Yamaguchi. H., Yamaguchi. T., Fukunaga. K., Yui. S., Wakita. S., et al. "Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha". *Biol Blood Marrow Transplant.* vol 22(6). Pp. 1125-1132. Juni 2016.

³⁸ Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. "Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom". *Health Qual Life Outcomes*, vol. 13, pp. 181-188, Nov. 2015

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet i modellen.

Stadie	Period	Nyttonivå	Källa	Kommentar
Nyttovikt vid baseline	Modellstart	INO: 0.69 (0.65 - 0.72) SoC: 0.69 (0.65 - 0.72)	INO-VATE patientdata.	Behandlingsarmarnas nyttovikt poolad vid baseline.
Stabil sjukdom	---	INO: 0.59 (0.43 - 0.74) SoC: 0.51 (0.40 - 0.62)	INO-VATE patientdata.	
CR/CRI	---	INO: 0.76 (0.71 - 0.80) SoC: 0.76 (0.67 - 0.85)	INO-VATE patientdata.	
Post-SCT	Första 12 månader efter SCT	INO & SoC: 0.59 (0.40 - 0.78)	Kurosawa et al. (Kurosawa 2016)	Antagande: nyttovikter som gäller för patienter med AML post-SCT kan appliceras på patienter med R/R ALL post-SCT. Detta inkluderar nytto-sänkningar på grund av GVHD.
	1 till 2 år efter SCT	INO & SoC: 0.75 (0.69 - 0.82)	Kurosawa et al. (Kurosawa 2016)	
	3 till 5 år efter SCT	INO & SoC: 0.74 (0.70 - 0.78)	Kurosawa et al. (Kurosawa 2016)	
	>5 år efter SCT	INO & SoC: 0.76 (0.71 - 0.81)	Kurosawa et al. (Kurosawa 2016)	
VOD/SOS efter SCT	En månad efter SCT	INO & SoC: 0.503 (NA)	INO Phase III patientdata.	Nyttotonivå beräknad utifrån patientdata i INO-VATE.
Progression	---	INO & SoC: 0.30 (0.22 - 0.38)	Aristides et al., (Aristides 2015)	Dock ej för progression post-SCT, då används värdena från Kurosawa et al. (Kurosawa 2016) ovan.

SCT= stamcellstransplantation
GVHD= Graft-versus-host disease

TLV:s bedömning: Nyttovikterna är till stor del hämtade från studien INO-VATE och åldersjusterade vilket TLV inte har några invändningar mot. För patienter som progredierar eller genomgår en stamcellstransplantation är nyttovikterna baserade på externa källor vilket medför viss osäkerhet.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande är i den hälsoekonomiska modellen främst hämtade från regionala prislister, Apoteket AB samt publicerad litteratur.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Bespona i modellen är 99 348,97 kronor för en injektionsflaska á 1 mg.

Företaget har i sina beräkningar uppskattat den genomsnittliga kroppsytan till 1,88 m² och den genomsnittliga vikten till 76,9 kg. Läkemedelskostnaden beror på behandlingssvaret. Vid

första cykeln åtgår 4 injektionsflaskor till en kostnad av 397 396 kronor. För efterföljande cykler beror dosen på om patienten uppnått CR/CRi eller ej. Om CR/CRi uppnåts åtgår 3 injektionsflaskor till en kostnad av 298 047 kronor. För patienter som inte uppnått CR/CRi åtgår 4 injektionsflaskor även i efterföljande cykler. För en patient som behandlas i tre cykler och uppnår CR/CRi efter första behandlingen, vilket 70,8% uppnådde i INO-VATE, blir den totala läkemedelskostnaden 993 490 kronor. Beräkningarna utgår från den rekommenderade doseringen i SPC och att inga injektionsflaskor delas (se avsnitt 1.2.3). Det genomsnittliga antalet injektionsflaskor per person som uppmättes i studien INO-VATE var 8,95, detta utgår från individnivå och att inga injektionsflaskor delas. Företaget har även inkluderat en känslighetsanalys där man utgår från patientdata i studien INO-VATE där patienter i genomsnitt förbrukade 9,3 injektionsflaskor. Den totala kostnaden för 8,95 injektionsflaskor är 888 689 kronor och för 9,3 injektionsflaskor är kostnaden 921 100 kronor.

För beräkningarna för jämförelsealternativet FLAG-Asparaginas och MEA har företaget antagit att hälften av patientpopulationen kommer att behandlas med FLAG-Asparaginas och hälften med MEA. Den totala genomsnittliga kostnaden för behandling med jämförelsealternativen har företaget uppskattat till 71 349 kronor.

Nationella riktlinjer från Svenska Vuxen ALL-gruppen (2017)³⁹ rekommenderar behandling med MEA i första hand, vilket även TLV:s experter bekräftar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med nationella riktlinjer från Svenska Vuxen ALL-gruppen att behandlingsfördelningen mellan FLAG-Asparaginas och MEA sannolikt inte är 50%/50%. TLV väljer därför att justera upp andelen behandlingar med MEA i modellen. Utfallet har mindre påverkan på resultatet.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Förutom kostnader för administrering och läkarbesök har företaget uppskattat resursutnyttjande i form av inläggningsdygn från studien INO-VATE där patienter som behandlades med Besponsa i genomsnitt hade 25,7 inläggningsdygn. Detta inkluderar inläggningar för biverkningar. Företaget uppger att uppskattningarna i analysen är konservativa till företagets nackdel eftersom enligt SPC ska patienter endast övervakas under infusion och en timme därefter, företaget uppger att antalet inläggningsdygn i klinisk praxis kan vara färre.

För jämförelsealternativen har företaget också utgått från studien INO-VATE där jämförande behandling uppmätte 29,0 inläggningsdygn.

Kostnaden per behandlingsdygn är hämtade från Karolinska Universitetssjukhusets utomlänsprislista och är 21 233 kronor per dygn. Den totala kostnaden för inläggningar för behandling med Besponsa uppskattas till 545 813 kronor och för jämförelsealternativen FLAG-Asparaginas eller MEA till 615 285 kronor.

Kostnader för behandling av biverkningar har i de fall då enhetskostnaderna har en mindre påverkan på resultaten skattats som att det åtgår ytterligare läkarbesök (1539 kronor, Region Skåne utomlänsprislista 2017). I de fall då kostnader för biverkningar har en större påverkan på resultaten har andra källor från litteraturen tillämpats. Detta avser febril neutropeni (62 895 kronor, Socialstyrelsen 2017), VOD/SOS (399 228 kronor, läkemedelsbehandling med defibrotid och ursodeoxicholsyra) och Graft-versus-host disease (GVHD) (240 500 kronor (Espérou 2004)).

³⁹ Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017

Kostnader för stamcellstransplantation har tagits från Region Skånes utomlänsprislista (2017) för R20N; allogen stamcellstransplantation, och uppgår till 587 025 kronor. För kostnader som uppkommer efter en transplantation tillämpar företaget data från en brittisk rapport från NHS (NHS Blood and Transplant 2014) som skattat kostnader som uppkommer mellan 0-6, 6-12 och 12-24 månader efter en transplantation. Företaget har räknat om kostnaderna från brittiska pund till svenska kronor med aktuell växelkurs och uppgår för respektive period per månad till 50 689 kronor, 34 937 kronor och 12 609 kronor.

För kostnader som uppkommer vid livets slutskede har företaget tillämpat Region Skånes utomlänsprislista (2017) för palliativ vård, vårdnadsdebitering, å 7 890 kronor per dygn. I analysen antar företaget tio dygns palliativ vård vid livets slutskede till en kostnad om 78 900 kronor.

Företaget har även inkluderat kostnader för ytterligare kemoterapi och målinriktad terapi för behandling i senare behandlingsled efter Besponsa och jämförelsealternativen då stamcellstransplantation inte kunnat genomföras. För kemoterapi tillämpar företaget Region Skånes utomlänsprislista (2017) för R50N, kemoterapi vid akut leukemi som bidiagnos. Två behandlingstillfällen å 58 621 antas, vilket totalt blir 117 242 kronor. I de fall behandling görs med ponatinib och oncovin uppskattar företaget kostnaden till 195 889 kronor.

TLV:s bedömning: TLV anser att företaget har inkluderat relevanta kostnader för biverkningar och resursutnyttjande.

2.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har i sitt grundscenario inkluderat indirekta kostnader och har med hjälp av kliniska experter uppskattat att samtliga patienter är sjukskrivna från första modelleykeln till tolv månader efter stamcellstransplantation. Vidare antar företaget att hälften av de patienter som genomgått en stamcellstransplantation återgår till arbete och att resterande patienter återgår till arbete efter sex månader. Företaget uppskattar produktionsvärdet per individ till 43 106 kronor per månad (SCB och Ekonomifakta) och en sysselsättningsgrad om 81% (SCB).

De totala indirekta kostnaderna uppgår i företagets grundscenario till -743 243 kronor för patienter som behandlas med Besponsa och -202 506 för jämförelsealternativen FLAG-Asparaginas och MEA.

Företaget uppskattar även kostnader för förlorad fritid vid behandling och är prissatt till 59 kronor per timme i utifrån källan ASEK 5 (Trafikverket). Den totala kostnaden för förlorad förlorad fritid uppskattas till 71 801 kronor för patienter som behandlas med Besponsa och 76 525 för patienter som behandlas med jämförelsealternativen.

TLV:s bedömning: Eftersom grupper som står långt från arbetsmarknaden inte kan tillgodoräkna sig besparingar i form av ett högre produktionsvärde finns risk för att dessa grupper diskrimineras om en bred definition av det samhällsekonomiska perspektivet tillämpas. Detta står i strid med människovärdesprincipen, och med anledning av detta anser TLV att det i är olämpligt att inkludera produktionsvärde i den hälsoekonomiska analysen.

3 Resultat

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Besponsa jämfört med FLAG-Asparaginas eller MEA till mellan 733 000 kronor och 870 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.1.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget inkluderar indirekta kostnader i form av produktionsbortfall (frånvaro från arbetet)
- Progressionsfri överlevnad, total överlevnad och sannolikhet för stamcellstransplantation upp till femtio månader kommer från den kliniska studien.
- De parametriska kurvorna som används är de som har bäst anpassning till bakomliggande data baserat på statistiska test (AIC och BIC) och visuell överensstämmelse.
- Mortalitetsrisken efter femtio månader, för de som fått en stamcellstransplantation, antas vara fyra gånger högre än normalbefolkningens.
- Biverkningar som var av grad tre eller högre, och som drabbade minst 5% av patienterna, har inkluderats. Biverkningarna för VOD/SOS och GVHD inkluderats.
- Livskvalitetsvikter kommer från studien, förutom efter stamcellstransplantation (Kurosawa) och efter progression (Aristides, dock ej vid progression efter stamcellstransplantation) vilka är tagna från externa källor.
- Enhetskostnader är tagna från svenska källor, med undantag kostnader för biverkningarna GVHD och Cytokine release syndrome (CRS) samt för de extra vårdkostnader som uppkommer upp till ett år efter stamcellstransplantationen.
- Läkemedelskostnader inkluderar svinn.
- Antal inläggningsdygn är uppmätta från studien och patienter som behandlas med Besponsa antas läggas in 25,7 dygn, och patienter som behandlas med FLAG-asp & MEA antas läggas in 29 dygn.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar kostnaden per QALY i sitt grundscenario till ca 160 000 kronor jämfört med FLAG-Asparaginas & MEA (tabell 6). Jämfört med Blincyto uppger företaget att Besponsa är ett kostnadsbesparande alternativ (tabell 7). I en känslighetsanalys där det samhällsekonomiska perspektivet inte beaktas uppger företaget kostnaden per QALY till ca 20 000 kronor.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario.

	Besponsa	FLAG-asp och MEA	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	888 689 kr	71 349 kr	817 340 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 388 996 kr	1 404 084 kr	-15 088 kr
Indirekta kostnader	- 706 784 kr	- 161 414 kr	-
Kostnader, totalt	1 570 901 kr	1 314 019 kr	256 881,8 kr
Levnadsår (LY)	3,475	1,396	2,079
QALYs	2,520	0,907	1,613
Kostnad per vunnet levnadsår för Besponsa			123 560 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa			159 257 kr

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario jämfört med Blincyto.

	Besponsa	Blincyto	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	888 689 kr	1 013 017 kr	-124 328 kr
Övriga sjukvårdskostnader	735 400 kr	578 117 kr	157 283 kr
Indirekta kostnader	- 935 710 kr	- 393 928 kr	- 541 782 kr
Kostnader, totalt	688 379 kr	1 197 206 kr	- 508 827 kr
Levnadsår (LY)	4,123	2,101	2,022
QALYs	3,018	1,482	1,536
Kostnad per vunnet levnadsår för Besponsa			-251 629 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa			-331 375 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser presenteras i tabellerna nedan.

Tabell 8. Resultat i företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser	Skillnad kostnader (kronor)	Skillnad i vunna QALY (antal)	Kostnad per vunnet QALY (kronor)
Grundscenario	256 882	1,613	159 247
1. Exkludera patienter med prior SCT	132 465	2,04	64 966
2. Långtidsöverlevnad, parametriska funktioner	314 787	1,55	203 482
3. Livskvalitetsvikt efter SCT: Kurosawa + Aristides	256 882	1,85	139 005
4. Överlevnad post-SCT ante-50 månader: applicera poolad överlevnad på båda armar	466 505	1,18	396 351

5. Överlevnad post-SCT ante-50 månader: applicera besponsas överlevnad på FLAG-asp & MEA	426 629	1,26	337 523
6. Läkemedelsåtgång Besponsa: enligt trial	287 690	1,61	178 357
7. Exkludera indirekta kostnader	797 620	1,61	494 495
8. Alternativa inläggningsdygn: Besponsa 0; FLAG-asp & MEA: 13	63 545	1,61	39 393

SCT= stamcellstransplantation

Utöver de känslighetsanalyser som presenteras ovan presenterar företaget resultaten i modellen med olika tidshorisonter, grundscenariot tillämpar livstidshorisont.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser tidshorisont.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	10 år	488 032 kr	0,8	672 691 kr
	20 år	254 300 kr	1,2	213 094 kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Besponsa jämfört med FLAG-Asparaginas och MEA till mellan 734 000 kronor och 871 000 kronor. På grund av att det föreligger mycket höga osäkerheter i företagets jämförelse mot Blincyto väljer TLV att inte presentera ett resultat för den analysen.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- TLV inkluderar inte indirekta kostnader i form av produktionsbortfall eller kostnader för förlorad fritid.
- Inga patienter som tidigare genomgått stamcellstransplantation ingår i beräkningarna.
- Andelen patienter som behandlas med FLAG-Asparaginas eller MEA antas vara 25% respektive 75%.
- TLV tillämpar tidshorisont på livstid och 20 år.
- OS-utvecklingen 20 månader efter stamcellstransplantation är densamma i båda behandlingsarmarna (figur 10).
- Mortaliteten i TLV:s grundscenario efter studiens tidshorisont antas vara 9 gånger högre mot normalpopulationen.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

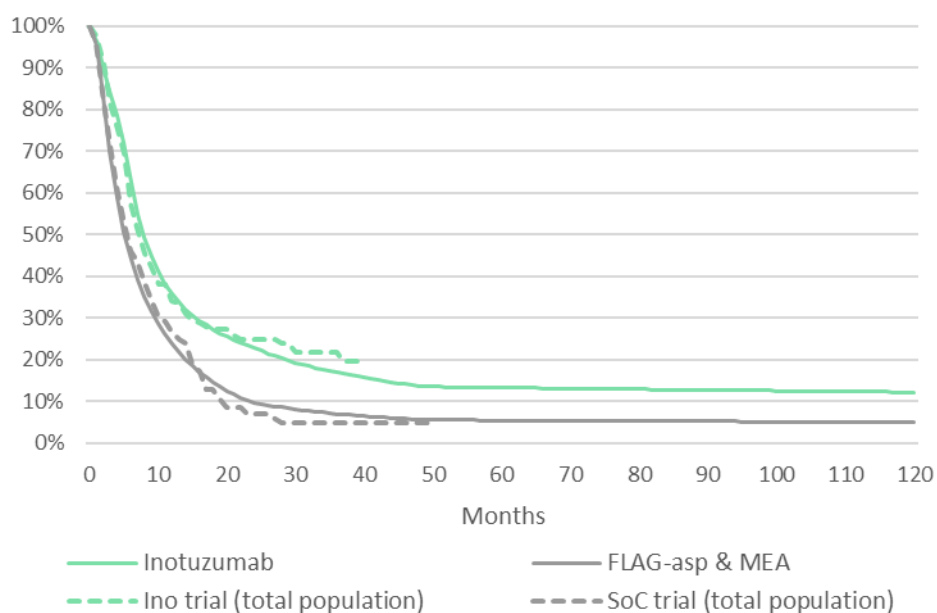
Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario med livstidshorisont.

	Besponsa	FLAG-asp och MEA	Ökning/ minskning
<i>Läkemedelskostnad</i>	888 689 kr	63 994 kr	824 695 kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	1 458 981 kr	1 443 119 kr	15 862 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	2 347 670 kr	1 507 113 kr	840 557,0 kr
Levnadsår (LY)	2,999	1,517	1,482
QALYs	2,167	1,021	1,146
Kostnad per vunnet levnadsår för Besponsa			567 088 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa			733 577 kr

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario med tidshorisont 20 år.

	Besponsa	FLAG-asp och MEA	Ökning/ minskning
<i>Läkemedelskostnad</i>	888 689 kr	63 994 kr	824 695 kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	1 455 899 kr	1 441 865 kr	14 034 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	2 344 588 kr	1 505 859 kr	838 728,9 kr
Levnadsår (LY)	2,593	1,352	1,241
QALYs	1,858	0,895	0,962
Kostnad per vunnet levnadsår för Besponsa			675 744 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa			871 524 kr

Figur 10. Överlevnadskurvor i TLV:s grundscenario



3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

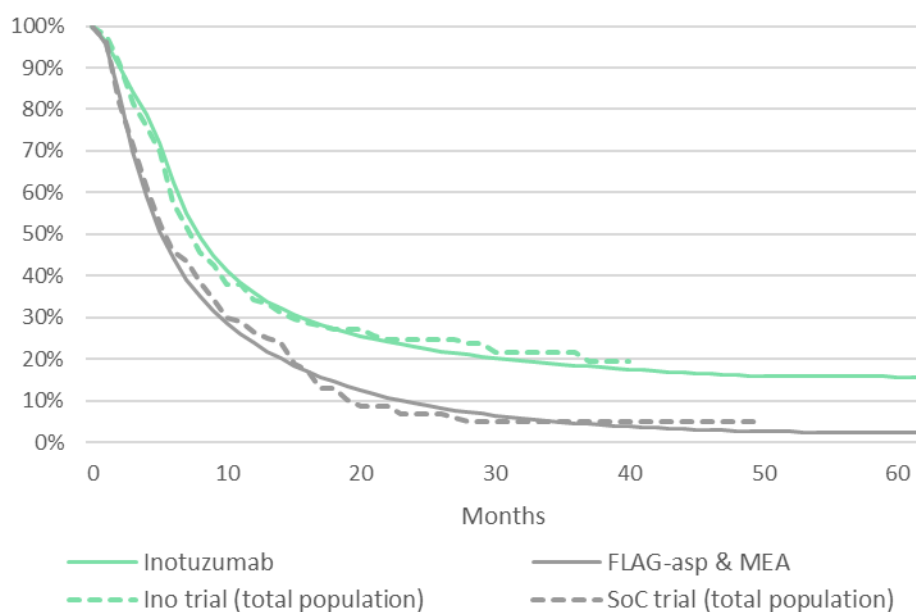
I TLV:s grundscenario är OS- och PFS-utvecklingen densamma i båda behandlingsarmarna i modellen 20 månader efter en stamcellstransplantation (tabell 10 & 11). Utfallet av antagandet blir att den relativa skillnaden i OS mellan Bespona och jämförelsealternativen FLAG-Asparaginas och MEA blir mindre och kan vara mer representativ för svenska förhållanden (figur 10). Däremot frångår antagandet utfallet i studien eftersom den extrapolerade OS-utveckling skiljer sig åt från uppmätta kaplan-meierdata. TLV gör därför en känslighetsanalys där OS- och PFS utvecklingen är densamma som i företagets grundscenario (figur 11), resterande antaganden från TLV:s grundscenario tillämpas i känslighetsanalysen. Resultatet av TLV:s känslighetsanalys presenteras i tabell 12, kostnaden per QALY blir ungefär 480 000 kronor, när 20 års tidshorisont appliceras blir kostnaden per QALY ungefär 580 000 kronor.

Tillämpas indirekta kostnader i modellen blir kostnaden per QALY mellan ca 370 000 kronor och 440 000 kronor.

Tabell 12. Resultat med antagande om OS- och PFS-utveckling är enligt företagets grundscenario.

	Besponsa	FLAG-asp och MEA	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	888 689 kr	63 994 kr	824 695 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 458 328 kr	1 443 663 kr	14 665 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	2 347 017 kr	1 507 657 kr	839 359,8 kr
Levnadsår (LY)	3,364	1,081	2,283
QALYs	2,443	0,691	1,751
Kostnad per vunnet levnadsår för Besponsa			367 658 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa			479 246 kr
Kostnad per vunnet QALY för Besponsa 20 år			581 690 kr

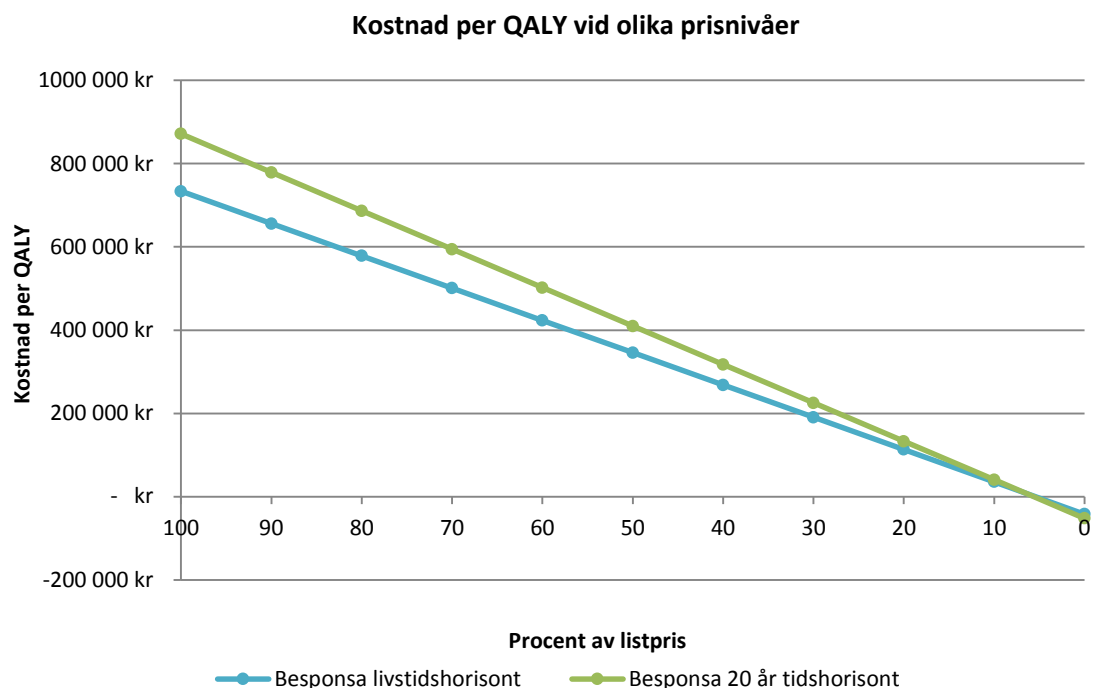
Figur 11. Extrapolering av OS i företagets grundscenario



3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Besponsa har på kostnaden per QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Besponsa räknas gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget.

Figur 12. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer



3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheterna i resultaten främst ligger i företagets och extrapoleringar för långtidsöverlevnad bortom studien INO-VATE. Det finns även osäkerheter i överförbarheten av företagets antaganden av responsgrad och sjukdomsprogression baserat på studiepopulationen i studien INO-VATE för svenska förhållanden.

Sammantaget bedömer TLV osäkerheten i resultaten som mycket hög med tanke på den långa extrapoleringen av långtidsöverlevnaden.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [--] patienter kommer behandlas med Besponsa år 2019, detta innebär en försäljningsvolym om ungefär [---] miljoner kronor.

TLV:s expert uppskattar att antalet patienter och år kan vara ungefär 5-6 stycken vilket innebär en försäljningsvolym om ca 4,4-5,3 miljoner kronor.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE har tagit fram ett underlag som granskar kostnadseffektiviteten för Besponsa. NICE gör bedömningen att det inte är visat att Besponsa leder till en fördel i form av ökad överlevnad och rekommenderar inte Besponsa, däremot anser NICE att det är visat att fler patienter genomgår stamcellstransplantation.

Beslutet publicerades den 18 augusti 2017, företaget har överklagat beslutet och NICE utvärderar nu Besponsa på nytt.

Mer information och final appraisal document finns på <https://www.nice.org.uk/guidance/in-development/gid-ta10091/documents>

5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6 Sammanvägning

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Besponsa är mellan 730 000 kronor och 870 000 kronor. Det finns stora osäkerheter men TLV betraktar antagandena som HE analysen grundar sig på som konservativa.

Patienter behandlade med Besponsa uppnådde i högre grad MRD-negativitet jämfört med de som behandlades med kemoterapi. Det var också betydligt fler som hade behandlats med Besponsa som kunde genomgå en stamcellstransplantation. Vid ALL ger allogen stamcellstransplantation enda möjlighet till långtidsöverlevnad men denna överlevnad påverkas av många olika faktorer.

Långtidsöverlevnaden samt tidsperspektivet är drivande för kostnadseffektiviteten. Spannet som TLV presenterar på mellan 20 år och livstid illustrerar osäkerheten som är förknippad med antaganden om långtidsöverlevnad för denna grupp patienter. TLV:s antagande om att OS utvecklingen är densamma i båda behandlingsarmarna 20 månader efter stamcellstransplantation medför att den tidiga dödlighet efter stamcellstransplantation som ses i studien tillräknas Besponsa i den hälsoekonomiska analysen. Detta medför att den sena effekten på överlevnad efter stamcellstransplantation som av EMA kommenteras som uppenbar inte tillgodoräknas Besponsa. Detta kan betraktas som konservativt då det är rimligt att anta att ökad kunskap om de tidiga dödsfallen efter stamcellstransplantation efter behandling med Besponsa kommer att bidra till att antalet minskar.

I den hälsoekonomiska modellen ingår kostnader och utfall för att behandla hela populationen. Om behandling med Besponsa används företrädesvis med målet att patienter ska uppnå god respons innan stamcellstransplantation är det sannolikt att kostnaden för behandling är lägre än kostnaden som den hälsoekonomiska bedömningen grundar sig på.