

Besponsa (inotuzumab ozogamicin) vid akut lymfatisk leukemi (ALL)

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-05-16

Översyn genomförd 2020-11-10

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att Besponsa kan användas vid akut lymfatisk leukemi (ALL) till patienter som är planerade för fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller. Målet med behandlingen är att patienten ska uppnå god respons inför stamcellstransplantation och 2 behandlingscykler av Besponsa rekommenderas.
- att inte använda Besponsa till patienter som redan genomgått stamcellstransplantation eller till patienter som inte är aktuella för stamcellstransplantation.

Tillståndets svårighetsgrad anses hög

Åtgärdens effektstorlek är måttlig

Tillståndet är mycket sällsynt

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg

TLV värderar kostnaden per QALY för Besponsa jämfört med FLAG-Asparaginas eller MEA (standardbehandling i Sverige) till mellan 730 000 kr och 870 000 kr. För behandling med målet att patienter ska uppnå god respons innan stamcellstransplantation är det sannolikt att kostnaden för behandling är lägre

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Besponsa kan betraktas som kostnadseffektivt för patienter som är planerade för fortsatt behandling med allogen stamcellstransplantation.

Om läkemedlet

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. 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, vilket leder till att cellen går i apoptos.

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).

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2017-06-29.

Aktuell ICD 10-kod är C91.0 Akut lymfatisk leukemi (ALL).

Besponsa är ett rekvisitionsläkemedel och ges som intravenös infusion i 3- till 4-veckorscykler. 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 MRD-negativitet (minimal residual disease) efter 2 cykler.

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.

Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)s bedömning av plats i terapin

Vad läkemedlet tillför för möjligheter utöver dagens behandling

Vid B-ALL är de omogna blasterna positiva för CD22 och Besponsa är ett komplement när inte sedvanlig cytostatika (Ph-) samt i kombination med tyrosinkinashämmare (Ph+) B-ALL inte nått komplett remission eller har kvarstående hög MRD-positivitet. Viktigt att verifiera att CD22-positivitet råder innan behandlingsstart.

Beskrivning av patienter aktuella för behandling och av patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlet trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)

Besponsa bedöms vara ett läkemedel som kan användas för brygga till stamcellstransplantation, men användning till icke stamcellskandidater är tveksam.

Patienter refraktära för primär behandling eller recidiv av ALL har mycket dålig prognos om de inte uppnår CR och MRD-negativitet. Vid återfall är Besponsa ett läkemedel som kan leda till remission, men i detta läge mera som en brygga till allogen stamcellstransplantation om hållbar remission ska kunna bibehållas (likt blinatumomab). Fördelen med Besponsa är att läkemedlet kan användas till både Ph+ och Ph- patienter, vilket inte blinatumomab kan (bara Ph-). Det är tveksamt att använda läkemedlet vid recidiv om målet är remission utan möjlig allogen stamcellstransplantation. Mycket stor risk för recidiv om inte MRD-negativitet kan uppnås. Hos icke stamcellskandidater med recidiv anses Besponsa vara en palliativ behandling utan långvarig varaktig remission.

Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen eller utbildningsbehov

Inga förändringar i vårdorganisationen eller utbildningsbehov bedöms krävas. Antikroppsbehandling är Sveriges hematologläkare och sköterskor väl förtrogna med sedan många år tillbaka. Veno-occlusiv sjukdom (VOD) som biverkan förekommer framför allt före eller efter allogen stamcellstransplantation. Transplanterande enheter är väl förtrogna med behandling av VOD.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

3-årsöverlevnaden 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.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

Besponsa har utvärderats gentemot kemoterapi i en öppen, randomiserad fas III-studie. Primära effektmått var komplett respons (CR) eller komplett respons med inkomplett hematologisk återhämtning (Cri) baserat på de initialt första 218 randomiserade patienterna, och total överlevnad (OS) som analyserades för hela studiepopulationen (n=326). En signifikant högre andel patienter uppnådde CR/Cri (80.7% [95% KI, 72.1–87.7] mot 29.4% [95% KI, 21.0–38.8], $P < 0,001$) likaså förlängdes progressionsfri överlevnad (median, 5.0 månader [95% KI, 3.7–5.6] mot 1.8 månader [95% KI, 1.5–2.2]) och en större andel patienter kunde genomgå stamcellstransplantation efter behandling med inotuzumab ozogamicin. Statistiskt signifikant bättre överlevnad uppnåddes inte, median OS var 7,7 månader (95% KI, 6.0–9.2) för de som behandlades med inotuzumab ozogamicin och 6,7 månader (95% KI, 4.9–8.3) för de som behandlades med kemoterapi.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

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. Det kan inte uteslutas att resultaten i INO-VATE:s kontrollarm är en underskattning av den kliniska effekten av de kemoterapi-behandlingskombinationerna 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 behäftat med mycket hög osäkerhet.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mycket sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna patienter per år i ALL. Den största delen av ALL är av B-cellstyp och av dessa är mer än 90 procent positiva för CD22. TLV bedömer att ca 5–6 patienter per år skulle vara aktuella för behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Pris per flaska 1 mg av Besponsa är 99 360 kr (AUP Källa: Apoteket.se).

Läkemedelskostnad per patient (snitt uppmätt i INO-VATE) är ca 889 000 kr. För användning enligt NT-rådets rekommendation blir priset lägre. Läkemedelskostnaden för 2 cykler inför stamcellstransplantation är ca 695 000 kr (7 flaskor).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Besponsa ligger mellan 730 000 kr och 870 000 kr jämfört med behandling med FLAG-Asparaginas eller MEA (standardbehandling i Sverige). 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.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Osäkerheten i resultaten är enligt TLV mycket hög och ligger främst i antaganden kring långtidsöverlevnad. Det finns även osäkerheter i överförbarheten av företagets antaganden av responsgrad och sjukdomsprogression baserat på studiepopulationen i studien INO-VATE för svenska förhållanden.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[Pivotal studie](#)

Tidpunkter för revision av yttrandet

NT-rådet har gjort en översyn av yttrandet 2020-11-10 och beslutat att rekommendationen kvarstår.

Närvarande vid beslut 2018-05-16

Mårten Lindström, tf ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.