



Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_076: Tagraksofusp til
behandling av blastisk plasmacytoid
dendrittisk-celle neoplasi (BPDCN)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-05-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Elzonris (tagraksofusp). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av tagraksofusp i henhold til bestilling ID2019_076: Tagraksofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Stemline Therapeutics, samt vurderingen av nytte/risiko forbundet med bruk av tagraksofusp, gjort av den europeiske legemiddelmyndigheten EMAs *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ved evaluering av markedsføringstillatelse (MT).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler tagraksofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi (BPDCN). Den generelle kliniske effekten av tagraksofusp ved behandling av BPDCN er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). I CHMPs vurdering av MT fremkommer det at det er usikkerhet knyttet til nytte/risiko-balansen for tagraksofusp, og legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag, da det grunnet lav insidens av BPDCN ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet.

Om sykdommen

BPDCN er en svært sjelden og aggressiv hematologisk krefttype. Rundt 80-90 % av pasienter med BPDCN blir diagnostisert med asymptomatiske hudlesjoner, og over tid progredierer sykdommen til å også involvere beinmarg, perifert blod, lymfeknuter, lever, milt og/ eller sentralnervesystemet. Prognosen er dårligere jo eldre pasienten er, med en median overlevelse på 12-16 måneder. Median alder ved diagnose er om lag 65-67 år.

Pasientgrunnlag

Stemline Therapeutics estimerer at om lag 4 pasienter er aktuelle for behandling med Elzonris hvert år i Norge.

Behandling av BPDCN i norsk klinisk praksis

Behandling av BPDCN er ikke beskrevet i nasjonale behandlingsretningslinjer. Behandling med ulike kombinasjoner av kjemoterapeutika basert på behandlingsregimer brukt ved bl.a akutt lymfatisk leukemi, og valgt utfra pasientens alder og tilstand, er vanlig. Stamcelletransplantasjon anbefales i første remisjon for voksne pasienter som er friske nok, da dette anses avgjørende for langtidsoverlevelse.

Alvorlighet og helsetap

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

Effektdokumentasjon

Klinisk effektdokumentasjon baserer seg på resultater fra den kliniske fase I/II-studien STML-401-0114, som også lå til grunn for innvilgelse av MT. Blant pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN som mottok relevant dosering av tagraksofusp (n=29) var det 72 % (95 % KI: 53-87) som oppnådde det primære endepunktet sammensatt av komplett respons og klinisk komplett respons (CR/CRc). Om lag 45 % av pasientene mottok stamcelletransplantasjon i remisjon etter behandling med tagraksofusp. Sannsynligheten for overlevelse i denne gruppen var 59 % etter 18 måneder og 52 % etter 24 måneder. Stemline Therapeutics opplyser at median overlevelse for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN totalt sett var 25,8 måneder.

Bivirkninger grad 3 eller høyere inntraff hos 78 % av pasientene med tidligere ubehandlet BPDCN, og kapillærlekkasjesyndrom (CLS) oppsto hos 18 %. En pasient døde som følge av CLS, og ytterligere to pasienter døde (årsak ikke oppgitt) etter å ha mottatt behandling med tagraksofusp.

Det er usikkerhet knyttet til størrelsen på effekten av behandlingen, grunnet svakheter i kliniske studiedata. Behandlingen er assosiert med flere alvorlige bivirkninger, og i MT-utredningen var det usikkerhet knyttet til om det er et positivt forhold mellom nytten og risikoen forbundet med behandling med tagraksofusp.

Kostnader

Dersom Stemline Therapeutics sine antakelser legges til grunn, estimeres det at legemiddelkostnaden per pasient som behandles med tagraksofusp er om lag [REDACTED] (maksimal AUP eksklusiv mva.), mens legemiddelkostnaden av dagens behandling anslås å være rundt **480 000 NOK** (maksimal AUP eksklusiv mva.). Legemiddelverket har ikke utført egne beregninger, og bemerker at de er forenklede og usikre, og ikke inkluderer kostnader forbundet med administrasjon, sykehusinnleggelse under behandling med tagraksofusp, assosiert legemiddelbehandling eller eventuelle avtalepriser (LIS-priser) for komparator.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Tatt i betraktning usikkerheten rundt effektdata, nytte/risiko-balanse og den høye legemiddelkostnaden, fremstår det åpenbart for Legemiddelverket at prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk ikke er oppfylt for tagraksofusp ved førstelinjebehandling av BPDCN.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 BLASTISK PLASMACYTOID DENDRITISK-CELLE NEOPLASI (BPDCN).....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV BPDCN	10
1.4.1 <i>Behandling med tagraksofusp</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
3 ØKONOMISK ANALYSE	15
4 OPPSUMMERING	16
REFERANSER.....	17

LOGG

Bestilling:	ID2019_076: Tagraksofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tagraksofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi (BPDCN).
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk (metodevarsel)
Legemiddelfirma:	Stemline Therapeutics
Preparat:	Elzonris
Virkestoff:	Tagraksofusp
Indikasjon:	Som monoterapi for førstelinjebehandling av voksne pasienter med blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi (BPDCN)
ATC-nr:	L01XX67
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	07-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	03-09-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-12-2020
Klinikere kontaktet for første gang	Ikke relevant
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-03-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke relevant
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Rapport ferdigstilt:	12-05-2021
Saksbehandlingstid:	133 dager, hvorav ingen dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ingrid Albert

ORDLISTE

ALA	Antilegemiddelantistoffer
ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AML	Akutt myelogen leukemi
AUP	Apotekenes utsalgspris
BPDCN	Blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (komité hos EMA ansvarlig for humanmedisin; gir anbefaling om avslag eller innvilgelse av MT til kommisjonen)
CLS	Kapillærlekkasjesyndrom
CR	Komplett respons
CRC	Klinisk komplett respons
DT	Difteritoksin
EMA	European Medicines Agency
HCT	Allogen hematopoietisk celletransplantasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IL3	Interleukin-3
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Relapserende og/eller refraktær
WHO	Verdens Helseorganisasjon

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Elzonris (tagraksofusp). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av tagraksofusp i henhold til bestilling ID2019_076 og godkjent preparatomtale.

Bestilling ID2019_076 lyder som følger: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tagraksofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk-celle neoplasi (BPDCN).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Stemline Therapeutics, samt vurderingen av nytte/risiko forbundet med bruk av tagraksofusp, gjort av den europeiske legemiddelmyndigheten EMAs *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ved evaluering av markedsføringstillatelse (MT).

Preparatet fikk innvilget MT i Norge og EU 07.01.2021. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom), og i preparatomtalen (1) er det oppgitt at legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag, da det grunnet lav insidens av BPDCN ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet. I CHMPs vurdering av MT fremkommer det at det er usikkerhet knyttet til nytte/risiko-balansen for tagraksofusp (2). CHMP vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon av legemidlet.

1.2 BLASTISK PLASMACYTOID DENDRITTISK-CELLE NEOPLASI (BPDCN)

BPDCN er en svært sjelden og aggressiv hematologisk krefttype som karakteriseres ved malign proliferasjon av plasmacytoide dendrittiske celler. Tidligere har sykdommen vært kjent som agranulær CD4+/CD56+ hematodermisk neoplasi og blastisk naturlig drepercelle lymfom. Sykdommen ble tidligere sett på som en undergruppe av akutt myelogen leukemi (AML), men har siden 2016 vært klassifisert som en egen entitet i Verdens helseorganisasjon (WTO) sin klassifisering av hematopoietiske og lymfoide neoplasier (3).

Rundt 80-90 % av pasienter med BPDCN blir diagnostisert med asymptomatiske hudlesjoner, og over tid progredierer sykdommen til å også involvere beinmarg, perifert blod, lymfeknuter, lever, milt og/ eller sentralnervesystemet (4). Prognosen er dårligere jo eldre pasienten er, med median overlevelse på om lag 12-16 måneder (2).

Diagnose stilles på bakgrunn av morfologisk undersøkelse av plasmacytoide dendrittiske blaster og immunofenotyping. Immunohistokjemiske kriterier for BPDCN inkluderer positivitet for CD123, CD4, CD56

og TCL-1, samtidig med fravær av andre markører for myeloid leukemi, men atypiske immunofenotyper forekommer (4).

BPDCN er om lag 2,5 ganger vanligere hos menn enn hos kvinner. Sykdommen opptrer hyppigst hos pasienter over 60 år, men tilfeller hos barn har også blitt beskrevet, bl.a i Norge (3-5). Median alder ved diagnose er om lag 65-67 år (6).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Sykdommen er sjelden, med en estimert årlig insidens på 1000-1400 i USA og Europa til sammen (4). Etter å ha konferert med en norsk kliniker, anslår Stemline Therapeutics at 4 pasienter kan være aktuelle for behandling med tagraksofusp årlig i Norge, dersom metoden innføres.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Sykdommen anses som alvorlig, med en median overlevelse på om lag 12-16 måneder (2). Median alder ved diagnose er om lag 65-67 år, men også yngre rammes.

1.4 BEHANDLING AV BPDCN

1.4.1 Behandling med tagraksofusp

- *Indikasjon*

Tagraksofusp er indisert som monoterapi for førstelinjebehandling av voksne pasienter med BPDCN.

- *Virkningsmekanisme*

Tagraksofusp er et cytotoxin sammensatt av rekombinant humant interleukin-3 (IL3) og avkortet difteritoksin (DT)-fusjonsprotein. Legemidlet retter seg mot celler som uttrykker CD123, som er en markør ved BPDCN, og forårsaker celledød ved å irreversibelt hemme proteinsyntese av målceller.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 12 µg/kg, administrert som en intravenøs infusjon over 15 minutter, en gang daglig, på dag 1–5 i en 21-dagers syklus. Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den første syklusen administreres under innleggelse på sykehus. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhet eller kapillærlekkasjesyndrom til minst 24 timer etter siste infusjon.

I påfølgende sykluser kan tagraksofusp administreres under innleggelse på sykehus eller i et egnet polyklinisk, ambulant pleiemiljø som er utstyrt for intensiv overvåkning av pasienter som gjennomgår behandling for hematopoietiske maligniteter.

Pasienter bør premediseres med en H1-histaminantagonist (f.eks. difenhydraminhydroklorid), en H2-histaminantagonist (f.eks. ranitidin), et kortikosteroid (f.eks. 50 mg intravenøst metylprednisolon eller tilsvarende) og paracetamol ca. 60 minutter før infusjonsstart.

Vitale tegn skal overvåkes, og albumin, transaminaser og kreatinin må sjekkes før hver dose med tagraksofusp forberedes. Puls, temperatur og blodtrykk skal overvåkes ofte under dosering.

- *Bivirkninger*

Den alvorligste bivirkningen rapportert under behandling med tagraksofusp er kapillærlekkasjesyndrom (CLS), som i de kliniske studiene ble rapportert hos 18 % av pasienter, og inkluderte flere livstruende og dødelige tilfeller.

Bivirkninger som oppstod hos ≥ 20 % av pasientene behandlet med tagraksofusp i kliniske studier var hypoalbuminemi, økte transaminaser, trombocytopeni, kvalme, utmattelse og feber.

Bivirkninger grad 3 og over, og som forekom hos >5 % av pasienter, var økte transaminaser, trombocytopeni og anemi.

Det er også rapportert om høy forekomst av nøytraliserende antistoffer hos pasienter etter behandling med tagraksofusp. De fleste pasientene som var inkludert i de kliniske studiene hadde allerede eksisterende antilegemiddelantistoffer (ALA) mot difteritoksin (DT)-komponenten på grunn av tidligere vaksinasjon. Eksisterende ALA-er resulterte i høyere clearance og lavere konsentrasjoner av tagraksofusp. Under behandlingen utviklet alle pasientene høyt nivå av ALA, noe som reduserte nivåene med fri tagraksofusp betydelig.

For utfyllende informasjon om behandling med tagraksofusp, henvises det til preparatomtalen for Elzonris (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Foruten tagraksofusp eksisterer det ingen legemidler med godkjent indikasjon for behandling av BPDCN, og aktuell behandling er ikke spesielt nevnt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (7).

UpToDate angir at behandling ikke er veldefinert, og vil avhenge av alder og tilstand på pasienten. Behandling med ulike kombinasjoner av kjemoterapeutika, basert på behandlingsregimer brukt ved bl.a akutt lymfatisk leukemi (ALL), er vanlig. Allogen hematopoietisk celletransplantasjon (HCT) anbefales i første remisjon for voksne pasienter som er friske nok, da dette anses avgjørende for langtidsoverlevelse (6).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kjemoterapibehandling som ved ALL, valgt ut fra alder og tilstand på pasienten. Da median alder ved diagnose av BPDCN er 65-67 år, har Stemline Therapeutics i sin innsendelse tatt utgangspunkt i «Eldreprotokollen», som brukes ved behandling av ALL hos pasienter >65 år. Induksjon, konsolidering, intensifisering og vedlikeholdsbehandling i henhold til Eldreprotokollen er beskrevet i de nasjonale behandlingsretningslinjene, og baserer seg på kombinasjon av ulike kjemoterapeutika (7).

I denne metodevurderingen oppsummeres effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med tagraksofusp, og relativ effekt mot komparator vurderes ikke særskilt. Valg av komparator er derfor mest relevant for å se kostnaden forbundet med behandling med tagraksofusp i kontekst.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

For å dokumentere effekten av tagraksofusp, har Stemline Therapeutics levert resultater fra den kliniske fase I/II-studien STML-401-0114 (8). Studien er delt i fire stadier, hvor stadium 3 er den pivotale delen av studien, og lå til grunn for vurdering av markedsføringstillatelse. Studien er oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over den kliniske studien relevant for metodevurderingen

Studie	STML-401-0114 (8) NCT02113982
Design	Ikke-randomisert Enarmet Åpen Multisenter Delt i fire stadier, der stadie 3 er den pivotale
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år (n=138) med relapserende og/eller refraktær (R/R) AML, eller tidligere ubehandlet høyrisiko AML, eller BPDCN. Inklusjonskriterier BPDCN (n=47): - Histologisk og/eller cytologisk bekreftet diagnose i hht. WHO diagnosekriterier - ECOG 0-2 - Adekvat organfunksjon, inkl. hjerte, nyrer og lever Relevant populasjon for metodevurderingen: Tidligere ubehandlet BPDCN (n=32) - Median alder 68 år (range 22-84) - 81 % menn - 53 % ECOG 0, 47 % ECOG 1
Intervensjon	Stadium 1: dose-eskalering Stadium 2-4: tagraksofusp 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daglig, på dag 1-5 per 21-dagers syklus Relevant populasjon og dosering for metodevurderingen: Tidligere ubehandlet BPDCN, behandlet med tagraksofusp 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=29)
Kontrollarm	Ingen
Primært endepunkt	Stadium 1: - Bestemme maksimum tolererte dosering Stadium 2: - Objektiv responsrate (ORR) for pasienter med BPDCN - Sikkerhet for pasienter med AML og BPDCN

	<p>Stadium 3 (pivotal fase):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Kombinert rate for komplett respons (CR) og klinisk komplett respons (CRc), definert som fravær av sykdom i alle affiserte organer foruten hud og med minimalt resterende hudavvik som ikke indikerer aktiv sykdom, for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN - Sikkerhet for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN <p>Stadium 4 (ikke fullført ved vurdering av MT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR (CR + CRc) for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN og pasienter med R/R BPDCN - Sikkerhet for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN og pasienter med R/R BPDCN - Effekt og sikkerhet av lyofilisert formulering av tagraksofusp hos pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN og pasienter med R/R BPDCN
Viktigste sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> - Varighet av CR/CRc - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Totaloverlevelse (OS) - Immunogenisitet for alle pasienter som mottok minst en dose av tagraksofusp - Sikkerhet for alle pasienter som mottok minst en dose av tagraksofusp

Resultater fra studien

Av totalt 47 inkluderte pasienter med BPDCN, var det 32 som ikke tidligere hadde mottatt behandling, og som derfor anses relevante i henhold til godkjent indikasjon for tagraksofusp som førstelinjebehandling av BPDCN. Av disse igjen, var det 29 (hvorav 13 i stadium 3) som mottok den godkjente doseringen av tagraksofusp på 12 µg/kg. De resterende 3 pasientene ble behandlet med 7 µg/kg, og er ikke inkludert i analyser av effekt.

For de 13 pasientene i stadium 3 med tidligere ubehandlet BPDCN, var det 54 % (95 % KI: 25-81) som oppnådde CR/CRc. Blant alle pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN som mottok relevant dosering av tagraksofusp (n=29) var det 72 % (95 % KI: 53-87) som oppnådde CR/CRc. Median tid til respons var 43 dager (range: 14-131), og ORR (partiell respons eller bedre) var 90 %. Median varighet av CR/CRc var ikke nådd ved analysetidspunktet som inngår i relevant publisasjon, etter en median oppfølgingstid på 19 måneder.

13 av 29 pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN mottok stamcelletransplantasjon i remisjon etter behandling med tagraksofusp. Sannsynligheten for overlevelse i denne gruppen var 59 % etter 18 måneder og 52 % etter 24 måneder. Stemline Therapeutics opplyser at median overlevelse for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN totalt sett var 25,8 måneder.

Blant de 32 pasientene med tidligere ubehandlet BPDCN var median eksponeringstid for tagraksofusp 96 dager, mens median antall behandlingssykluser var 5. Blant de 15 pasientene som tidligere hadde mottatt behandling, var tilsvarende tall henholdsvis 48 dager og 3 sykluser. For alle disse pasientene samlet var de vanligste bivirkningene økt nivå av alanin aminotransferase og aspartat aminotransferase,

hypoalbuminemi, perifert ødem og trombocytopeni. Bivirkninger grad 3 eller høyere inntraff hos 25/32 pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN, og hos 13/15 tidligere behandlede pasienter. Blant totalt 44 pasienter som mottok tagraksofusp 12 µg/kg, ble det rapportert om kapillærlekkasjesyndrom (CLS) hos 18 %. Av disse var det 1 pasient som opplevde en grad 4 hendelse av CLS, mens en pasient døde som følge av CLS. Ytterligere to pasienter døde etter å ha mottatt behandling med tagraksofusp, men årsaken er ikke oppgitt.

CHMPs vurdering av klinisk effekt og nytte/risiko-balanse ved vurdering av MT for tagraksofusp

Det fremkommer av CHMP sin evalueringsrapport i forbindelse med vurdering av MT for tagraksofusp (2), at det er usikkerhet knyttet til om det er en positiv nytte/risiko-balanse ved bruk av tagraksofusp for behandling av BPDCN.

CHMP vurderer at den relevante kliniske studien viser en akseptabel rate for CR/CRc, og anerkjenner viktigheten av at pasienter med BPDCN får en bro til stamcelletransplantasjon, da dette er den beste muligheten for pasientene for å oppnå langtids remisjon og overlevelse. Positive resultater på totaloverlevelse ble observert, men CHMP bemerker imidlertid at det er vanskelig å sette resultatene i sammenheng, og påpeker at den positive effekten på OS ser ut til å drives av stamcelletransplantasjon i seg selv, mer enn av effekten av tagraksofusp. CHMP mener at resultater på OS for pasienter som ikke gjennomgikk stamcelletransplantasjon, er tilsvarende det en kan forvente for pasienter som mottar standard kjemoterapibehandling.

Videre vurderer CHMP at sikkerhetsprofilen ved behandling med tagraksofusp er uheldig, med høy insidens og høy alvorlighetsgrad av uønskede hendelser.

Med bakgrunn i begrensninger i studiedesign, metodologiske problemer, lite omfattende resultater for effekt og usikkerhet rundt håndtering av sikkerhetsprofilen til tagraksofusp, konkluderte CHMP opprinnelig med at behandlingen er forbundet med et negativt forhold mellom nytte og risiko, og at det dermed ikke kunne anbefales å innvilge MT for tagraksofusp.

Konklusjonen ble påklaget av søker, og etter en reevaluering konkluderer CHMP med at den kliniske effekten av tagraksofusp for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN er relevant, tatt i betraktning at sykdommen er sjelden, aggressiv og uten tidligere godkjente behandlinger, og at gjennomføringen av veldeignede randomiserte kontrollerte studier for denne populasjonen er særlig utfordrende. I denne konteksten blir det videre vurdert at bivirkningene er alvorlige, men akseptable. CHMP vurderer i reevalueringen at nytten overstiger risikoen for pasienter med tidligere ubehandlet BPDCN, og anbefaler innvilgelse av MT på særskilt grunnlag, grunnet den lave forekomsten av sykdommen. Søker av MT er forpliktet til å levere ytterligere dokumentasjon i fremtiden, og CHMP vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon av legemidlet.

3 ØKONOMISK ANALYSE

Behandling med tagraksofusp

Maksimal AUP eksklusiv mva. for tagraksofusp var [REDACTED] per hetteglass à 1 mg legemiddel (1 mL x 1 mg/mL) da gjeldende metodevurdering ble skrevet. I løpet av Legemiddelverkets ferdigstilling av metodevurderingen, har Stemline Therapeutics trukket sin opprinnelige prissøknad, slik at det ikke lenger foreligger en maksimalpris i Norge.

Stemline Therapeutics legger til grunn at en gjennomsnittspasient veier 75 kg, og derfor forbruker ett hetteglass per behandlingsdag (anbefalt dosering er 12 µg/kg per dag). Videre antas det at hver pasient mottar 7 fulle sykluser med behandling (5 dager med tagraksofusp per 21-dagers syklus), med en behandlingsintensitet på 94,7 %. Med disse forutsetningene vil legemiddelkostnaden for behandling med tagraksofusp per pasient være [REDACTED] (maksimal AUP eksklusiv mva.).

Foruten å oppdatere maksimal AUP og rette opp i regnefeil, har ikke Legemiddelverket utført egne beregninger eller vurdert antakelsene som Stemline Therapeutics legger til grunn inngående. Anslaget er forenklet, og inkluderer ikke administrasjonskostnader eller assosiert legemiddelbehandling (premedisinering mm). Behandling med tagraksofusp krever sykehusinnleggelse under første syklus og overvåkning til minst 24 timer etter siste infusjon, mens legemidlet i påfølgende sykluser kan administreres enten under innleggelse på sykehus eller i et egnet polyklinisk pleiemiljø som er utstyrt for intensiv overvåkning. Kostnader assosiert med dette er ikke inkludert i beregningene.

Behandling med kjemoterapeutika

Stemline Therapeutics legger til grunn at dagens pasienter med BPDCN behandles med kombinasjoner av kjemoterapeutika etter Eldreprotokollen ALL (7), og anslår at legemiddelkostnaden per pasient for induksjon, konsolidering, intensifisering og vedlikeholdsbehandling vil være rundt **480 000 NOK** (basert på maksimal AUP ekskludert mva.). Legemiddelverket har ikke gjennomgått beregningene, og denne kostnaden kan ikke uten videre legges til grunn i fremtidige metodevurderinger. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at legemiddelkostnadene forbundet med Eldreprotokollen ALL er noe overestimert i Stemline Therapeutics sine beregninger, da det kan eksistere avtalepriser som er lavere enn maksimal AUP (LIS-priser) for enkelte av legemidlene, samt at det fremstår som sannsynlig for Legemiddelverket at ikke alle pasienter vil følge alle stadiene av behandling (noen vil for eksempel oppleve remisjon av sykdommen etter induksjonsbehandling og kvalifiserte for stamcelletransplantasjon).

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

4 OPPSUMMERING

I denne forenklete metodevurderingen har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Elzonris (tagraksofusp) ved førstelinjebehandling av BPDCN i henhold til bestilling ID2019_076 og godkjent preparatomtale, med utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Stemline Therapeutics, samt vurderingen av nytte/risiko forbundet med bruk av tagraksofusp, gjort av CHMP ved vurdering av markedsføringstillatelse (MT).

Det er usikkerhet knyttet til størrelsen på effekten av behandlingen, grunnet svakheter i kliniske studiedata. Behandlingen er assosiert med flere alvorlige bivirkninger, og i MT-utredningen var det usikkerhet knyttet til om det er et positivt forhold mellom nytten og risikoen forbundet med behandling med tagraksofusp.

Behandling med tagraksofusp er betydelig mer kostbart enn dagens behandling av BPDCN som baseres på kombinasjoner av kjemoterapeutika. Dersom Stemline Therapeutics sine antakelser legges til grunn, estimeres det at legemiddelkostnaden per pasient som behandles med tagraksofusp er om lag [REDACTED] (maksimal AUP eksklusiv mva.), mens legemiddelkostnaden av dagens behandling anslås å være rundt 480 000 NOK (maks AUP eksklusiv mva.). Beregningene er forenklete og usikre, og Legemiddelverket har ikke foretatt egne beregninger av legemiddelkostnader.

Tatt i betraktning usikkerheten rundt effektdata og den høye legemiddelkostnaden, fremstår det åpenbart for Legemiddelverket at prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk ikke er oppfylt for tagraksofusp ved førstelinjebehandling av BPDCN.

Statens legemiddelverk, 12-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ingrid Albert

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Elzonris [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elzonris-epar-product-information_no.pdf].
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Elzonris. Procedure no. EMEA/H/C/005031/0000. 2020.
3. Beird HC, Khan M, Wang F, Alfayez M, Cai T, Zhao L, et al. Features of non-activation dendritic state and immune deficiency in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). *Blood Cancer J.* 2019;9(12):99.
4. Leukemia & Lymphoma Society. Facts About Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) 2019 [Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP2_BPDCN_FINAL_2019.pdf].
5. Vigemyr G. En ung gutt med utslett og smerter. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2014;134:946-8.
6. UpToDate. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm>].
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, IS-2930 2020 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>].
8. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med.* 2019;380:1628-37.