

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum ID2017_042

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.12.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

For ID2017_042 er det bestilt en hurtig metodevurdering for pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib.

Hurtig metodevurderingen av pomalidomid i kombinasjon med deksametason fra og med 3. linje er en av flere vurderinger som ble bestilt (24.04.2017) i forbindelse med overføring av finansierings-ansvaret for en rekke kreftlegemidler fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten fra 1. mai 2017.

Den fullstendige metodevurderingen ved relapserende, remitterende myelomatose som gjennomføres ved FHI (ID2019_072) inkluderer det aktuelle bruksområdet for pomalidomid under bestilling ID2017_042 og andre kombinasjonsregimer med pomalidomid (Vedlegg 1).

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket gjennomførte et formøte med Celgene 13.02.2018 og mottok forenklet dokumentasjon til metodevurdering 28.09.2018. Metodevurderingen har ikke blitt prioritert hos Legemiddelverket bl.a. fordi bruken av legemidlet i klinisk praksis allerede var utbredt og omtalt i nasjonale behandlingsretningslinjer da vurderingen ble bestilt.

På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2017_042 forenkles (møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022): *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Pomalidomid (Imnovid) er et immunmodulerende medikament (IMiD) i samme klasse som thalidomid og lenalidomid. Behandling med pomalidomid er veletablert og legemidlet har hatt økt bruk i alle fire helseregioner siden 2014. Pomalidomid ble refundert på individuell stønad frem til finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten. Det ble aldri

vurdert om nytten sto i et rimelig forhold til kostnadene før legemiddelet ble tatt i bruk i Norge.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Celgene/BMS som inkluderte en kort oppsummering av studier med pomalidomid og en forenklet budsjettanalyse. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon for pomalidomid ved det aktuelle bruksområdet og innhentet forbruk/salgsstatistikk fra Reseptregisteret (2014-2020) og Farmaloggs legemiddelstatistikk fra 2017-2022.

Oppsummering fra preparatomtalen (SPC) for pomalidomid (1)

Handelsnavn	Imnovid
Virkestoff	Pomalidomid
ATC-nr.	L04AX06
Legemiddelfirma	BMS
Aktuell indikasjon	Imnovid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Imnovid i kombinasjon med bortezomib og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid. <i>ID2019_024- Bestilt hurtig metodevurdering.</i> Pomalidomid inngår også i andre kombinasjonsregimer med godkjent MT (Vedlegg 1).
MT legemiddel	05.08.2013
MT aktuell indikasjon	05.08.2013
Virkningsmekanisme	Pomalidomid hemmer proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellerlinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellerlinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.
Dosering og administrasjons måte	<i>Pomalidomid i kombinasjon med deksametason:</i> Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus. Behandling med pomalidomid kombinert med deksametason skal gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Kostnader	Kostnad per 4 ukers behandlingssyklus med anbefalt dosering i SPC (4 mg en gang daglig, 21 av 28 dager) er 100 439 NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva.)				
	Paknings- og enhetspriser pomalidomid (per 29.11.22)				
	Varenr.	Styrke	Pakning	Enhetspris AUP (NOK)	Maksimal AUP (NOK)
	576123	Kapsel 1 mg	21	4 265	89 570
	455325	Kapsel 2 mg	21	4 557	95 705
	554720	Kapsel 3 mg	21	4 692	98 527
461441	Kapsel 4 mg	21	4 783	10 0439	
Kostnadene ved bruk av deksametason er ikke belyst da dette er et rimelig legemiddel.					
En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av pomalidomid til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil også fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).					

Klinisk effekt (1, 2)

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid og lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med kun høydose deksametason (HD-Dex) hos voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, med sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og median alder i den samlede populasjonen var 64 år.

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon.

Progresjonsfri overlevelse

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG¹-kriteriene) vurdert av en uavhengig bedømmelseskomité.

Tidlige resultater, etter median oppfølgingstid på 10 måneder, viste en median PFS på 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen med estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshetsgrad på 35,99 % (± 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshetsgrad var 12,15 % (± 3,63 %). PFS HR= 0,45 (KI 95% 0,35, 059, p<0.001).

¹ International Myeloma Working Group

PFS ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, rase, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antimyelombehandlinger; 2, > 2), utvalgte parametre for prognostisk betydning (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktærhet overfor tidligere antimyelombehandlinger. Uavhengig av undergruppe samsvarte PFS generelt med det som ble observert hos ITT-populasjonen.

Total overlevelse

Totaloverlevelse (OS) var viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012) ved median oppfølgningstid på 10 måneder. Median OS var ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen og var 34,0 uker (95% KI 23,4;39,9) for HD-Dex. HR for OS= 0,53 (95%KI 0,37; 0,74, p< 0,001)

Ved en oppdatert analyse, basert på median oppfølgningstid på 15,4 måneder, var median OS i Pom+LD-DEX 13,1 måneder vs 8,1 måneder i HD-Dex. HR OS = 0,72, p=0.009. Det var overkryssing til pomalidomid-armen dvs. 85 pasienter i HD-Dex-armen fikk påfølgende behandling med pomalidomid. (2)

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon) (2)

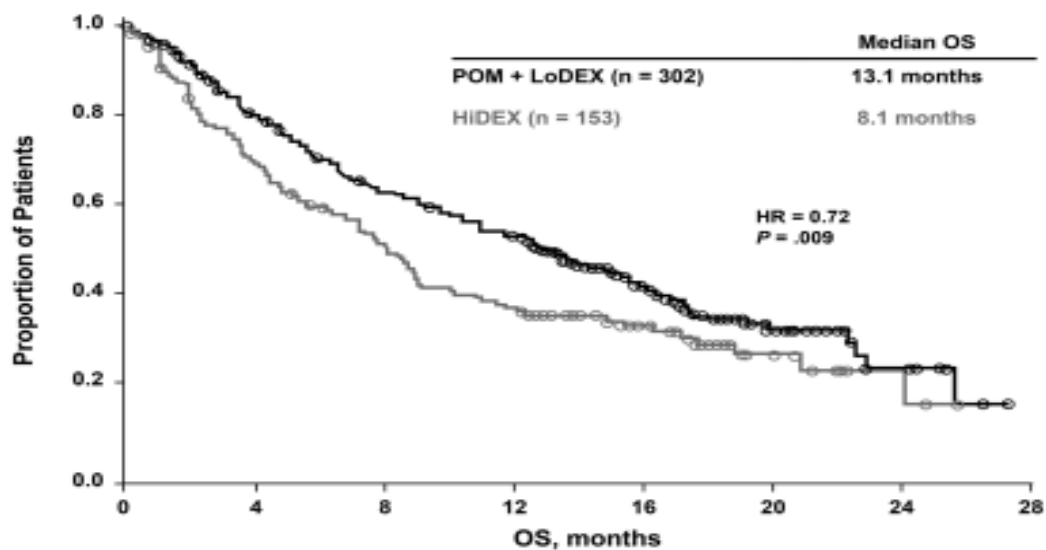


Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival (OS) for the intent-to-treat population. HiDEX: high-dose dexamethasone; HR: hazard ratio; LoDEX: low-dose dexamethasone; POM: pomalidomide.

Sikkerhet (1)

De rapporterte bivirkningene i kliniske studier var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøse og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni

(10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene.

De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %).

Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Kort vurdering av relevans av komparator (HD-dex) i studien

Høydose deksametason (HD-dex) som monoterapi er ikke nevnt i Nasjonale behandlingsretningslinjer (3) og er i tidligere metodevurderinger ved myelomatose vurdert av fagekspertene til å være et lite aktuelt behandlingsalternativ annet enn som «Best Supportive Care» hos et svært begrenset antall pasienter.

De rapporterte effektforskjellene fra fase 3 studien med pomalidomid, hvor HD-dex ble brukt som komparator, vurderes derfor å ikke være overførbare til dagens behandlingssituasjon, hvor det er tilgang på flere andre mer effektive behandlingsregimer enn HD-Dex.

Behandlingsalternativer ved residiverende og refraktær myelomatose fra og med 3 linje.

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter to eller flere tidligere behandlingsregimer som inkluderer bortezomib og lenalidomid.

Norske behandlingsretningslinjer anbefaler kombinasjonen bortezomib og lenalidomid i 1. linje, daratumumab-basert regime i 2. linje, karfilzomib-basert regime i 3.linje, pomalidomid-basert regime i 4. linje, belantamab mafodotin i 5. linje og panobinostat-basert regime i 6. linje (3).

Forbruk av pomalidomid 2014-2022

Tabell 1 Antall brukere og omsetning for pomalidomid, 2014-2020, Reseptregisteret

År	Antall brukere	Omsetning i NOK (AUP inkludert mva.)	Omsetning i doser (DDD)
2014	74	28 063 868	8 190
2015	99	38 444 664	10 139
2016	130	49 192 376	12 037
2017	178	86 448 448	21 357
2018	191	89 751 920	23 625
2019	202	98 734 296	25 571
2020	211	101 317 968	25 683

Kilde: <http://www.reseptregisteret.no> Folkehelseinstituttet (Rapportdato 24.11.2022)

Tabell 2 Antall pakninger og omsetning for pomalidomid, 2017-2022, Farmalogg

År	Antall pakninger	Omsetning NOK inkludert mva.	DDD
2017	912	91 096 067	22 489
2018	1 044	93 875 047	24 747
2019	1 128	100 501 826	26 124
2020	1 161	103 114 639	26 222
2021	1 201	106 948 065	27 902
2022*	1 149	102 649 683	26 712

* Ikke et helt kalenderår, salget er frem til 29.11.2022

I perioden 2013-2018 var godkjent indikasjon for pomalidomid; ved tilbakefall av myelomatose, etter to eller flere tidligere behandlingsregimer (inkludert bortezomib og lenalidomid) og sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Pomalidomid ble refundert på individuell stønad fra 2014-2017 og produsenten søkte ikke om opptak på forhåndsgodkjent refusjon i denne perioden. Fra 1. mai 2017 ble finansieringsansvaret overført til spesialisthelsetjenesten. I 2016 hadde pomalidomid en omsetning på ca. 50 millioner NOK fordelt på 130 pasienter. Fra 2017 har antall brukere hatt en jevn økning og omsetningen var på 107 millioner NOK i 2021. Pakningen med 4 mg kapsler står for den største delen av omsetningen.

I mars 2019 ble det godkjent en indikasjonsutvidelse for pomalidomid; som kombinasjonsbehandling med bortezomib, for pasienter som har fått minst ett tidligere behandlingsregime inkludert lenalidomid (ID2019-024, for status se Vedlegg 1). Pomalidomid inngår også i andre godkjente kombinasjoner med nyere legemidler dvs. elotuzumab (ID2018_126, for

status se Vedlegg 1), isatuximab (ID2019_137- kort omtalt under) og daratumumab (ID2021_021).

Norske behandlingsretningslinjer anbefaler for en «standard» pasient bruk av pomalidomid-baserte regime fra 4. linje, etter bortezomib + lenalidomid (1. linje), daratumumab-basert regime (2.linje) og karfilzomib-basert regime (3.linje). Det presiseres at valg av regimer vil avhenge av flere faktorer, der de viktigste er overlevelsesgevinst i studier og hva pasienter har fått tidligere (3).

I internasjonale faglige retningslinjer anbefales bruk av pomalidomid i kombinasjon med bortezomib (3. linje) og i kombinasjon med andre nyere legemidler som elotuzumab, isatuximab eller daratumumab fra 4. linje (4)

Det er ikke kartlagt om forbrukstallene (Tabell 1 og 2) også inkluderer bruk hos pasienter i tidligere behandlingslinjer enn. 3. linje, eller om pomalidomid også brukes i kombinasjon med andre dyre legemidler ved myelomatose. Pomalidomide benyttes «off-label» i behandling av amyloidose (3) og forbrukstallene inkluderer sannsynligvis også dette bruksområdet.

Ferdigstilte hurtig metodevurderinger som inkluderer behandling med pomalidomid

ID2019 137 - En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) for isatuximab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Beslutning i Beslutningsforum 23.05.2022: Kombinasjonsbehandlingen innføres ikke. Begrunnelsen var at prisen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte. Særlig prisen for pomalidomid er høy.

ID2016 026: Daratumumab monoterapi ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose ble metodevurdert. Pomalidomid, som da var etablert i bruk under individuell stønad, ble vurdert som den mest relevante komparatoren for daratumumab monoterapi fra 3. linje.

Pomalidomid-armen fra studien som lå til grunn for MT (CC-4047-MM-003) ble her brukt i en indirekte sammenlikning. I metodevurderingen ble det kommentert at kostnadseffektivitet for pomalidomid foreløpig ikke var vurdert for norske forhold og at svenske legemiddelmyndigheter (TLV) hadde vurdert kostnadseffektivitet av pomalidomid mot høydose deksametason og besluttet å refundere behandlingen. I metodevurdering av daratumumab monoterapi fra og med 3. linje estimerte Legemiddelverket en nytte av daratumumab vs. pomalidomid på 0,4 - 1 QALY i sin hovedanalyse (4). Daratumumab monoterapi ble innført i oktober 2017, etter prisforhandling.

Oppsummering

Behandlingskostnadene per pasient for pomalidomid er høye sammenliknet med andre nyere behandlingsalternativer ved myelomatose og pakningsprisene har økt siden legemidlet ble tatt i bruk på individuell stønad i 2014. Det har vært jevnt økende antall pasienter som behandles med pomalidomid hvert år med tilsvarende økning i samlede legemiddelkostnader.

For den aktuelle bruken av pomalidomid fra og med 3. linje (ID2017_042) vurderer Legemiddelverket at det ikke vil være hensiktsmessig og sette opp indirekte sammenlikninger som potensielt kan brukes som grunnlag i en kostnad-per-QALY vurdering (C-løp) innenfor rammene av en hurtig metodevurdering. Det pågår en fullstendig metodevurdering ved relapserende, remitterende myelomatose ved FHI (ID2019_072) med en omfattende nettverksmetaanalyse som inkluderer dette og andre regimer med pomalidomid (Vedlegg 1).

De nyeste nasjonale behandlingsretningslinjene anbefaler bruk av pomalidomid-basert regime først fra 4. linje. Det er ikke kartlagt om pomalidomid brukes i tidligere behandlingslinjer, eller om pomalidomid også brukes i kombinasjon med andre dyre legemidler ved myelomatose.

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. Den fullstendige metodevurderingen ved relapserende, remitterende myelomatose som gjennomføres ved FHI (ID2019_072) inkluderer det aktuelle bruksområdet for pomalidomid og forventes å gi informasjon om kostnadseffektivitet sammenliknet med andre relevante behandlingsalternativer. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 184-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2017-042 kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 21.12.2022

Elisabeth Bryn,
Enhetsleder

Hilde Røshol
Saksutreder

Referanser:

(1) Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Imnovid [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_no.pdf].

- (2) Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of pomalidomide and low-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2015;100, doi:10.3324/haematol.2014.117077
- (3) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, IS-2930 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>]
- (4) Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.
- (5) Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Darzalex_myelomatose_2017.pdf]

Vedlegg 1- Bestilte hurtig metodevurderinger som inkluderer pomalidomid

ID2018_126: Empliciti i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og sykdomsprogresjon er vist med siste behandling.

Beslutning i Bestillerforum RHF (17.12.2018): Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk lage et notat som oppsummerer effekt og kostnader ved metoden. Saken tas så opp igjen på et senere møte.

Denne bruken inngår den pågående fullstendige metodevurderingen ved FHI (ID2019_072).

ID2019_024 - Beslutning i Bestillerforum RHF (18.03.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid.

Indikasjonsutvidelsen for pomalidomid fikk godkjent MT i mars 2019.

Bestillingsteksten i Nye Metoder bør oppdateres iht. godkjent indikasjon: Imnovid i kombinasjon med bortezomib og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.

Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon fra firma i denne bestillingen.

Denne bruken inngår i den pågående fullstendige metodevurderingen ved FHI (ID2019_072).

ID2021_031- Beslutning i Bestillerforum RHF (15.02.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) og pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon fra firma denne bestillingen.

Denne bruken inngår ikke i den pågående fullstendige metodevurderingen ved FHI (ID2019_072).

ID2019_072 - Legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose, Fullstendig metodevurdering som pågår his FHI.