

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer DMP forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. DMP kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.DMP.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Reblozyl (luspatercept). DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske **legemiddelbyrået** (EMA) har vurdert at luspatercept har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat	Reblozyl
Virkestoff	Luspatercept
ATC-kode	B03X A06
Aktuell indikasjon	Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.
Virkningsmekanisme	Luspatercept forbedrer kroppens evne til å lage røde blodceller ved å blokkere signalveien Smad2/3, som er overaktivert hos pasienter med betatalassemi.
Dosering	Anbefalt startdose er 1,0 mg/kg administrert subkutant én gang hver 3. uke. Hos pasienter som ikke oppnår respons, definert som en reduksjon i RBC-transfusjonsbyrde på minst en tredjedel etter ≥ 2 påfølgende doser (6 uker), skal dosen økes til 1,25 mg/kg hver 3. uke. Behandling med luspatercept bør avbrytes hvis pasienten ikke opplever reduksjon i transfusjonsbyrde etter 9 ukers behandling (3 doser) på maksimal dose.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi	
Om sykdommen	Betatalassemi er en genetisk sykdom som medfører redusert eller manglende syntese av hemoglobins beta-kjeder, og som dermed forårsaker anemi.
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opprinnelse fra Midtøsten eller deler av Asia. Den medisinske fageksperten anslår at det er ca. 57 voksne pasienter i Norge i dag med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi, og som kan være aktuelle for behandling med luspatercept.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling er livslang, regelmessig transfusjon av røde blodceller (RBC). Pasientene har også behov for jernkulerende behandling for å motvirke opphopning av jern i kroppens organer som følge av RBC-transfusjonene.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi
Intervensjon	Luspatercept + standard støttebehandling (BSC)
Komparator	BSC
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	BELIEVE – fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra BMS og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Reblozyl + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 809 588	5 758 635	1 050 952
Totale QALYs	11,1	10,7	0,34
Totale leveår	19,4	19,4	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 059 228		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Luspatercept er sammenlignet direkte med relevant komparator i studien BELIEVE; en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie. I studien ble 336 voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi randomisert (2:1) til å få behandling enten med luspatercept i kombinasjon med BSC («best supportive care») eller placebo med BSC. I BSC inngår transfusjoner med røde blodceller (RBC) og jernkelerende behandling. Primært endepunkt var andel pasienter med erytroid respons, definert som en reduksjon i transfusjonsbyrde på minst 33 % fra baseline i ukene 13 til 24, i tillegg til en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode. En statistisk signifikant større andel pasienter oppnådde erytroid respons med luspatercept enn med placebo; henholdsvis 21,4 % og 4,5 % (Forskjell 16,5 %, 95 % KI: 10,4 % -23,6 %). Andel pasienter med erytroid respons mellom uke 37 og 48 (sekundært endepunkt), var 19,6 % med luspatercept og 3,6 % med placebo (Forskjell 16,1 %, 95 % KI: 9,8 %-22,4 %). Resultatene viser at de som responderer på behandling med luspatercept opplever en klinisk relevant reduksjon i transfusjonsbyrde, men at andelen respondere er ganske lav (om lag 20 %).

I den helseøkonomiske analysen er effektresultater fra BELIEVE brukt til å modellere transfusjonsbyrde. BMS leverte en analyse med effektdata fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen i BELIEVE (45 % av studiepasientene), mens DMP bruker data for hele studiepopulasjonen (ITT-populasjonen) i egen hovedanalyse. I Norge er majoriteten av pasientene opprinnelig fra Midtøsten eller Asia, og ITT-populasjonen vil derfor best representere pasienter i norsk klinisk praksis ifølge den medisinske fageksperten. DMP har også endret alder ved behandlingsstart fra 18 år (BMS grunnanalyse) til 30 år (DMPs hovedanalyse), siden dette samsvarer bedre med gjennomsnittsalder i både studiepopulasjonen og den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge i dag.

Dagens behandling med regelmessige RBC-transfusjoner fører til akkumulering av jern i kroppen, noe som gir risiko for organkomplikasjoner og redusert forventet levetid. I BELIEVE ble serumferritin redusert ved behandling med luspatercept, men det ble ikke vist redusert jernkonsentrasjon i lever eller hjerte i løpet av 96 uker behandling. Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling

med luspatercept kan redusere komplikasjoner og forbedre overlevelse. Effekt av luspatercept på komplikasjoner og overlevelse er derfor utelatt fra DMPs hovedanalyse.

Helserelatert livskvalitet ble målt i BELIEVE-studien med det generiske instrumentet SF-36 (Short Form Health Survey-36 item) og det sykdomsspesifikke instrumentet TranQoL (transfusion dependent QoL questionnaire). Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placeboarmen i løpet av studiens oppfølgingstid. I den helseøkonomiske analysen er livskvalitetsdata hentet fra ulike kilder fra litteraturen, og BMS legger til grunn at redusert transfusjonsbyrde gir økt livskvalitet. Livskvalitet i transfusjonsavhengige helsetilstander framstår som urimelig lav (mangler «face validity») i BMS grunnanalyse, og DMP har valgt andre kilder i egen hovedanalyse.

De vanligste bivirkningene med luspatercept (minst 15 % av pasientene) er hodepine, skjelettsmerter og leddsmerter. De mest alvorlige bivirkningene som er rapportert er tromboemboliske hendelser som dyp venetrombose, iskemisk slag, portal venetrombose og lungeemboli. Tap av helserelatert livskvalitet og kostnader knyttet til bivirkninger er inkludert i analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med luspatercept i gjennomsnitt får 0,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC. Luspatercept gjør at pasientene trenger færre RBC-transfusjoner og dette gir pasienten en helsegevinst i form av økt livskvalitet. Det er ikke antatt noen endring i overlevelse.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Luspatercept har en kostnad på om lag 43 000 NOK hver tredje uke for en pasient på 75 kg og på et år beløper legemiddelkostnadene seg til 750 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelet doseres basert på kroppsvekt og pasientens vekt har derfor betydning for kostnaden. Dosen kan også økes dersom pasienten ikke oppnår ønsket effekt med anbefalt dose. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med RBC-transfusjoner og jernkelerende behandling. Luspatercept gjør at pasientene trenger færre RBC-transfusjoner og mindre jernkelerende behandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med luspatercept er ca. 6,8 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er omtrent 1 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

DMP har estimert at merkostnad for luspatercept + BSC sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er 3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk luspatercept ved behandling av transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi vil være om lag 35 millioner NOK per år i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidlene som inngår i analysen. Etter dette faller de årlige budsjettkonsekvensene til omtrent 5 millioner NOK. Dette er grunnet

en stor initiell opphentlichingspopulasjon, som betyr at det i dag er pasienter som venter på å kunne forsøke behandling. Påfølgende år vil det trolig kun tilkomme en ny pasient som er aktuell for behandling med Reblozyl. Imidlertid vil den prevalente populasjonen på Reblozyl ligge i området rundt 10 pasienter. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og er i stor grad avhengig av at pasienter med utilstrekkelig effekt avslutter behandling med Reblozyl.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Usikkerheten i den helseøkonomiske analysen vurderes å være svært høy, særlig fordi det er mangelfull dokumentasjon på sammenhengen mellom transfusjonsbyrde og helserelatert livskvalitet. Det finnes ikke dokumentasjon fra kliniske studier som viser at luspatercept påvirker helserelatert livskvalitet. Den medisinske fageksperten som har gitt innspill til DMP støtter imidlertid at generelt vil redusert transfusjonsbyrde forbedre helserelatert livskvalitet hos en person med betatalasemi. En slik sammenheng er inkludert i den helseøkonomiske analysen basert på kilder fra litteraturen, men estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER. Nyttevekter i transfusjonsavhengige helsetilstander framstår som urimelig lave (mangler «face validity») i BMS grunnanalyse, og DMP har valgt andre kilder hvor nyttevektene ligger noe høyere i egen hovedanalyse. Nyttevektene er fortsatt lave, og DMP har derfor utelatt ytterligere nyttetap ved komplikasjoner og ved bivirkninger av jernkelerende behandling, og vurderer at dette allerede inngår i nyttevektene for de transfusjonsavhengige helsetilstandene.

Det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere om luspatercept påvirker komplikasjoner, og foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med luspatercept kan redusere komplikasjoner. I teorien er det mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden det er vist at luspatercept reduserer serumferritin. IKER vil reduseres hvis luspatercept reduserer komplikasjoner.

Det er en styrke at studien som ligger til grunn for effektdata i den helseøkonomiske analysen sammenligner luspatercept direkte mot relevant komparator (BSC). Studien hadde en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase på 48 uker, og DMP vurderer at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom luspatercept og BSC i denne perioden. Etter uke 48 er det ingen kontrollgruppe i BELIEVE, og relativ effekt over tid er usikker. I modellen er det antatt at respondere har vedvarende effekt av luspatercept gjennom hele behandlingstiden. Det er inkludert en fast seponeringsrate for luspatercept på 6 % hver 24. uke, og modellen kan derfor sies å delvis fange opp en eventuelt avtagende effekt. Hvis det viser seg at effekten av luspatercept avtar ytterligere i løpet av behandlingstiden, vil IKER øke.

Respons er definert som ≥ 33 % reduksjon i transfusjonsbyrde med en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i BELIEVE-studien. Den samme definisjonen er lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen. Beregnet kostnadseffektivitet er derfor representativ kun hvis pasienter uten respons avslutter behandlingen i klinisk praksis. Den medisinske fageksperten mener dette er et klinisk relevant utfallsmål, og et utfallsmål det medisinske fagmiljøet bør forholde seg til.

I preparatomtalen anbefales det at behandling med luspatercept avsluttes dersom effekt ikke oppnås etter 9 uker ved bruk av maksimal anbefalt dose. Dette kan i praksis bety at behandlingen avsluttes ved uke 15 (6 uker startdose + 9 uker maksimal dose). I BELIEVE-studien ble effekten av luspatercept vurdert i periodene mellom uke 13 og 24 og mellom uke 37 og 48. I modellen evalueres respons ved uke 48. Tidspunkt for vurdering av respons i innsendt modell (uke 48), samsvarer derfor ikke med anbefalingen i

preparatomtalen (fra uke 15). Studieresultatene viser ikke noen økning i andel respondere fra uke 24 til uke 48, og kostnaden for luspatercept vil reduseres hvis ikke-respondere avslutter behandlingen tidligere. DMP forventer derfor at IKER vil reduseres hvis evaluering av respons gjøres slik det er anbefalt i preparatomtalen.

DMPs hovedanalyse er basert på ITT-populasjonen fra BELIEVE og behandlingsstart ved alder 30 år siden dette er representativt for nåværende pasientpopulasjon i Norge. Dersom populasjonen etter hvert kommer til å bestå av pasienter som har vokst opp i Norge, eller som har blitt fulgt opp på en adekvat måte i andre land fra tidlig alder, vil den nordamerikanske og europeiske subgruppen fra BELIEVE kunne bli mer representativ for populasjonen i Norge. IKER reduseres når analysen baseres på effektdata fra denne subgruppen. Betatalassemi er medfødt, og barn med transfusjonsavhengig betatalassemi antas å starte behandling med luspatercept fra alder 18 år, i tråd med preparatomtalen. En scenarioanalyse med startalder 18 år antas derfor å være representativ for en fremtidig pasientpopulasjon. IKER er lavere ved startalder 18 år.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Sykdom	4
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN	15
1.1 Problemstilling.....	15
1.2 Transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.....	15
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	17
1.4 Behandling av transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi	18
1.4.1 Behandling med luspatercept (Reblozyl).....	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3 Komparator	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	21
2.1.1 BELIEVE-studien.....	21
2.1.2 Studier som pågår	23
2.2 DMPs vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon	24
3 PICO	25
3.1 Pasientpopulasjon.....	25

3.2	Intervensjon	30
3.3	Komparator	32
3.4	Utfallsmål	34
3.4.1	Effekt	34
3.4.2	Bivirkninger.....	45
3.4.3	Helsenytte/helsetap	48
4	ØKONOMISK ANALYSE	53
4.1	Modell, metode og forutsetninger	53
4.1.1	Analyseperspektiv	54
4.1.2	Kostnader (input data)	54
4.2	Resultater	61
4.2.1	Firmaets grunnanalyse	61
4.2.2	DMPs hovedanalyse	61
4.2.3	Analyser av usikkerhet.....	63
4.2.4	DMPs vurdering av analyseresultater	65
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	66
	APPENDIKS 1: TABELLER FOR BEREGNING AV KOSTNADSINPUT	68
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	74
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBREGNINGER	77
A.1	Budsjettkonsekvenser	77
A.1.2	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	77
A.1.4	Budsjett pr. pasient og budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	79
A.1.5	Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten.....	80
	REFERANSER	82
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	86

Logg

Bestilling:	<i>ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Revurdering og oppdeling av ID2019_127.</i>
Forslagstiller:	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat:	Reblozyl
Virkestoff:	Luspatercept
Indikasjon:	Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til beta-talassemi.
ATC-nr:	B03X A06

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	25-06-2020
Dokumentasjon bestilt av DMP	21-03-2022
Saken tildelt saksbehandler	24-08-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	24-05-2022
Klinikere kontaktet for første gang	06-12-2022
LIS kontaktet for første gang av DMP.	27-09-2022
DMP bedt om ytterligere dokumentasjon	27-09-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av DMP	31-10-2022
Rapport ferdigstilt:	08-04-2024

Saksbehandlingstid:	685 dager hvorav 53 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos DMP på 632 dager, hvorav 92 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi Heidi Werner Holter Kirsti Hjelme Ida Kommandantvold
Medisinske fagekspert:	Marte Holmboe Berg
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BMI	Kroppsmasseindeks
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Beste standard støttebehandling
DFO	Deferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasirox
DVT	Dyp venetrombose
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESA	Erytropoese-stimulerende middel
Hb	Hemoglobin (i ulike varianter f.eks. HbE, HbS, HbH og HbF)
HLA	Humant leykocytantigen
HSCT	Hemapoetisk stamcelletransplantasjon
HTB	High transfusion burden
ICT	Jernkelerende behandling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITB	Intermediate transfusion burden
ITT	Intention to treat
KI	Konfidensintervall

LTB	Low transfusion burden
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OR	Odds ratio
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Quality of Life
RBC	Røde blodceller
RDI	Relativ doseintensitet
SC	Subkutan
SCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
SD	Standardavvik
SF	Serum ferritin
TDT	Transfusjonsavhengig β -talassemi
TGF- β	Transformerende vekstfaktor- β
TI	Transfusion-independent
α -talassemi	Alfatalassemi
β -talassemi	Betatalassemi
μ g	Mikrogram

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Luspatercept fikk markedsføringstillatelse av det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) 25.06.2020 for to indikasjoner: behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi, og behandling av transfusjonsavhengig anemi pga. myelodysplastiske syndromer¹. DMP fikk 21.03.2022 følgende oppdrag fra Bestillerforum ([ID2022_016](#)):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for luspatercept (Reblozyl) til behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Et nytt pristilbud fra firma er en forutsetning for oppstart av metodevurderingsarbeidet.

Bestillerforum ba samtidig firma om å komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det kunne bli mulig å oppfylle prioriteringskriteriene. Dette er en revurdering og oppdeling av [ID2019_127](#), som omfattet begge indikasjonene og som ble besluttet ikke innført 13.12.2021. Bestillerforum bestilte 21.03.2022 også en metodevurdering av luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi pga. myelodysplastiske syndromer ([ID2022_017](#)). Bristol-Myers Squibb (BMS) har foreløpig ikke levert dokumentasjon til DMP for denne indikasjonen.

DMPs vurdering av luspatercept til behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi er basert på innsendt dokumentasjon fra BMS. BMS har levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor behandling med luspatercept sammenlignes med beste støttebehandling (BSC).

1.2 Transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi

Talassemier er en gruppe genetiske sykdommer som rammer hemoglobinsyntesen, og som manifesterer seg ved redusert eller opphevet syntese av en eller flere av hemoglobinets globinkjeder. Hemoglobinmolekylet er en tetramer som består av 4 globinkjeder med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sammensetningen av kjedene i hemoglobinet varierer i løpet av utviklingen fra tidlig fostertilværelse til det endelige hemoglobinet i voksen alder som består av to α (alfa)- og to β (beta)-kjeder. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som helt eller delvis mangler. Ved betatalassemi er det mutasjoner i ett eller flere av genene som koder for β -kjeder som medfører redusert eller opphevet syntese av β -kjeder. Dette resulterer i en ubalanse mellom α - og β -kjeder med et overskudd av α -kjeder. Det er denne ubalansen som er årsaken til de fleste kliniske manifestasjonene ved betatalassemi. Det er identifisert over 200 forskjellige betatalassemi-mutasjoner. De kan være av alle alvorlighetsgrader og kan kode for alt fra lett nedsatt produksjon (β^+ -mutasjoner) til helt opphevet produksjon av β -kjeder (β^0 -mutasjoner). Heterozygot tilstand er vanligvis symptomfri, mens homozygot eller sammensatt (dobbelt) heterozygot tilstand gir moderat til alvorlig, transfusjonskrevende betatalassemi. Betegnelsen

¹ Full indikasjonsordlyd i dag er: Reblozyl er indisert for behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi på grunn av svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt en utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erytropoietinbasert behandling og behandling av voksne med transfusjonsavhengig og ikke-transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.

betatalassemi major innebærer transfusjonsavhengighet og er en klinisk definisjon. Betegnelsen betatalassemi major er i ferd med å bli erstattet av betegnelsen transfusjonsavhengig betatalassemi, men foreløpig brukes begge definisjonene (1). Pasienter med betatalassemi major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner av røde blodceller (RBC). Mildere forløp av sykdommen kalles intermediær, mens pasienter med betatalassemi minor har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer. Intermediær og mild betatalassemi krever ingen eller kun unntaksvis blodtransfusjoner, og klassifiseres som «ikke-transfusjonsavhengig» betatalassemi (2, 3).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Betatalassemi rammer gjerne befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av Asia. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. Antall pasienter i Norge vil påvirkes av innvandring fra høyprevalente områder. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet (4).

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med, er det enighet i spesialistmiljøet om at alle aktuelle transfusjonsavhengige pasienter bør få tilbud om behandling med luspatercept dersom legemiddelet innføres til bruk for gjeldende indikasjon. Fageksperten anslår at det er ca. 57 voksne pasienter i Norge i dag med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Pasientestimatet er beheftet med usikkerhet. Det er få pasienter per sykehus og det foreligger ikke i dag noe nasjonalt register.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Metodevurderingen gjelder voksne pasienter med anemi knyttet til transfusjonsavhengig betatalassemi. Hyppige transfusjoner kan gi opphopning av jern i kroppen (hemosiderose) og et hemokromatoselignende bilde med bl.a. hjertesvikt, cirrhose og endokrinopatier (hypopituitarisme). Pasienter som får multiple transfusjoner, særlig ved betatalassemi major, vil derfor ofte dø i forholdsvis ung alder på grunn av hjertesvikt (4). Overlevelse og komplikasjonsfri overlevelse forbedres kontinuerlig, noe som trolig skyldes tidligere diagnostisering og behandling med jernkelerende legemidler (5). Den medisinske fageksperten som DMP har konsultert, oppgir at aktuelle pasienter generelt har en kortere forventet levetid sammenlignet med resten av befolkningen, men at det ikke har vært mulig å finne tall for Norge. Fageksperten henviser til en publisert kohortstudie i Hellas i 2011, hvor det ble estimert en overlevelse på ca. 65 % i 50-årsalder (6). Ifølge fageksperten vil vi forhåpentligvis se en høyere forventet levetid etter hvert for pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi, når pasientene som har fått jernkelerende behandling hele livet har blitt voksne.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

DMP har beregnet at transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23 QALY.

DMP vurderer at beregnet APT trolig er noe overestimert. Det er stor usikkerhet knyttet til nyttevektene som inngår i modellen (Kapittel 3.4.3).

DMP har i en tidligere metodevurdering vurdert alvorlighetsgrad av betatalassemi. Denne metodevurderingen gjaldt legemiddelet Zynteglo, som er genterapi til behandling av betatalassemi (7). I denne vurderingen ble det estimert et absolutt prognosetap (APT) på mellom 20 og 24 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1.4 Behandling av transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi

1.4.1 Behandling med luspatercept (Reblozyl)

Indikasjon

Luspatercept er indisert for:

- behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi på grunn av svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt en utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erytropoietinbasert behandling
- voksne for behandling av anemi knyttet til transfusjonsavhengig og ikke-transfusjonsavhengig betatalassemi.

Indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er: *behandling av anemi knyttet til transfusjonsavhengig betatalassemi hos voksne.*

Virkningsmekanisme

Luspatercept, et erytroid modningsmiddel, er et rekombinant fusjonsprotein som binder til transformerende vekstfaktor- β (TGF- β) superfamilie-ligander. Ved å binde seg til spesifikke endogene ligander (f.eks. GDF-11, aktivin B) hemmer luspatercept Smad2/3, som signaliserer og resulterer i erytroid modning gjennom differensiering av sen-stadium erytroidforløpere (normoblaster) i benmargen. Smad2/3-signalering er unormalt høy i sykdomsmodeller karakterisert ved ineffektiv erytropoiese, som betatalassemi.

Dosering

Før hver luspatercept-administrasjon skal hemoglobin (Hb)-nivået til pasienten vurderes. Hvis pasienten har fått transfusjon med røde blodceller før luspatercept skal gis, må Hb-nivået før transfusjonen vurderes for doseringsformål.

Anbefalt startdose for luspatercept er 1,0 mg/kg administrert subkutant én gang hver 3. uke. Hos pasienter som ikke oppnår respons, definert som en reduksjon i RBC-transfusjonsbyrde på minst en tredjedel etter ≥ 2 påfølgende doser (6 uker), skal dosen økes til 1,25 mg/kg hver 3. uke. Dette er maksimalt anbefalt dosering. Preparatomtalen gir anbefalinger om dosereduksjon ved for høyt Hb-nivå eller ved bivirkninger.

Behandling med luspatercept bør avbrytes hvis pasienten ikke opplever reduksjon i transfusjonsbyrde etter 9 ukers behandling (3 doser) på maksimalt doseringsnivå hvis ingen andre forklaringer for responssvikt blir funnet (f.eks. blødning, kirurgi, andre samtidige sykdommer) eller hvis uakseptabel toksisitet oppstår når som helst.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med luspatercept (minst 15 % av pasientene) var hodepine, skjelettsmerte og artralgi. Den vanligste rapporterte bivirkningen av grad 3 eller høyere var hyperurikemi. De mest alvorlige bivirkningene rapportert inkluderte tromboemboliske hendelser som dyp

venetrombose, iskemisk slag, portal venetrombose og lungeemboli. Skjelettsmerte, asteni, fatigue (tretthet), svimmelhet og hodepine forekom oftere i de første 3 månedene av behandlingen.

Behandlingsavbrudd på grunn av en bivirkning skjedde hos 2,6 % av pasienter behandlet med luspaterecept. Bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var artralgi, ryggsmarter, skjelettsmerter og hodepine.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Reblozyl (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for betatalassemi i regi av Helsedirektoratet (9). Den medisinske fageksperten som DMP har vært i kontakt med, opplyser at Oslo Universitetssykehus har utarbeidet en prosedyre for diagnostisering, behandling og oppfølging av talassemi². Ifølge fageksperten er det planlagt en snarlig utarbeidelse av en nasjonal veileder for behandling og oppfølging av talassemier i Norge da det er et stort behov for dette. Den nasjonale veilederen vil være basert på gjeldende internasjonale anbefalinger. Norsk interessegruppe for medfødte rødcellesykdommer ble stiftet i september 2022 som en underforening i Norsk selskap for hematologi. Dette er en tverrfaglig gruppe for alle som er involvert i diagnostikk, behandling eller oppfølging av pasienter som har slik sykdom, både som barn og senere som voksne. Gruppen har som mål å bidra til lik og best mulig diagnostikk, behandling og oppfølging i et livsperspektiv av pasienter med arvelige rødcellesykdommer i Norge (10).

I praksis vil det hovedsakelig være pasienter med betatalassemi major som vil trenge behandling. Noen pasienter med talassemi intermedia vil også være kandidater for behandling. Disse pasientene behøver regelmessige transfusjoner, jernkelerende behandling og folat-substitusjon. Det anbefales å redusere inntaket av jernholdige matvarer. Splenektomi (fjerning av milten) kan bli aktuelt dersom hypersplenisme gir vesentlig økt transfusjonsbehov. Betatalassemi kan kun helbredes med hematopoietisk stamcelletransplantasjon, men denne behandlingen tilbys p.t. ikke til voksne pasienter i Norge (4, 11).

Den medisinske fageksperten kjenner til at et fåtall pasienter har fått behandling med luspaterecept i Norge etter godkjenning via fagdirektør (unntaksordningen).

1.4.2.1 Transfusjonsbehandling

Pasienter med alvorlig betatalassemi behøver regelmessige blodtransfusjoner for å opprettholde Hb-nivået på 9-10 g/dl (4).

Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner av RBC medføre oppbygging av et jernoverskudd i kroppen. Jernavleiringer gir vevsskade og fører etter hvert til dysfunksjon og organsvikt. Komplikasjoner ved jernoverskudd sees særlig i hjertet (arytmier, hjertesvikt), lever (fibrose/cirrhose), og endokrine organer (hypogonadisme³, lavt stoffskifte og diabetes). Hjertesvikt

² Tilgjengelig fra: [eHåndbok - Talassemi - diagnostisering, behandling og oppfølging \(ous-hf.no\)](https://ous-hf.no)

³ Nedsatt hormondannelse i testikler og eggstokker

som følge av jernopphopning er den viktigste dødsårsaken hos veltransfunderte pasienter med talassemi. (1, 4, 11).

1.4.2.2 Jernkelerende behandling

Serumferritin er viktig i monitoreringen av betatalassemi og er en god indikator på kroppens jernlagre. Det er korrelasjon mellom serumferritin og prognose. Serumferritin kan imidlertid ikke predikere jernavleiringer i hjertet (4). Jernoverskudd må fjernes med jernkelerende behandling. Målet med jernkelerende behandling er å redusere de toksiske effektene av jern på organene. Serumferritin bør være < 1000 µg for å oppnå dette. Det er samtidig et mål å holde bivirkningene av den jernkelerende behandlingen så beskjedne som mulig. Når pasienten først har opparbeidet et betydelig jernoverskudd, er det tidkrevende (typisk flere måneder eller år) å bringe dette ned til akseptable nivåer, da kun en liten andel lagret jern til enhver tid er tilgjengelig for jernkelerende behandling.

I Norge er det tilgjengelig tre legemidler med markedsføringstillatelse til jernkelerende behandling; deferoxamin (Desferal®) til infusjon, deferasiroks (Exjade®) filmdrasjerte tabletter med lang halveringstid og deferipron (Ferriprox®) tabletter og mikstur. Kombinasjon av medikamenter kan være nødvendig.

Det er viktig med jevnlig og hyppig monitorering av alle pasienter som behandles med jernkelerende medikamenter, slik at man kan optimalisere behandlingen best mulig for hver enkelt pasient med hensyn til effekt og bivirkninger.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener DMP at relevant komparator for denne metodevurderingen er beste standard støttebehandling (Best Supportive Care, BSC). BSC består av livslang, regelmessig transfusjon av røde blodceller (RBC-transfusjoner) og jernkelerende behandling. Dette støttes også av den medisinske fageksperten som DMP konsulterte.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Hovedstudien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er BELIEVE. Studien sammenligner behandling med luspatercept og BSC mot behandling med BSC alene hos voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Den samme studien lå til grunn for vurderingen av markedsføringstillatelsen (MT) av luspatercept ved aktuell indikasjon av det europeiske legemiddelbyrået (EMA).

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

2.1.1 BELIEVE-studien

Effekten og sikkerheten til luspatercept ble evaluert i en fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) hos voksne pasienter med betatalassemi-assosiert anemi som trenger RBC-transfusjoner (Tabell 1).

Tabell 1. Oversikt over BELIEVE-studien (fra innsendt dokumentasjon).

Studie	BELIEVE (NCT02604433) (12)
Studiedesign	Fase III, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie
Populasjon	Voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi N=336
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none">▪ ≥ 18 år▪ Dokumentert betatalassemi eller HbE (hemoglobinvariant E)/ betatalassemi (betatalassemi med mutasjon og/ eller multiplikasjon av α-globin var tillatt).▪ Regelmessig transfundert: 6 til 20 RBC-enheter i løpet av de 24 ukene før randomisering og ingen transfusjonsfri periode > 35 dager i løpet av denne perioden.▪ ECOG⁴-status: 0 eller 1
Eksklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none">▪ Diagnostisert HbS (hemoglobinvariant S)/ betatalassemi eller alfa-talassemi (f.eks. HbH (hemoglobinvariant H))▪ Kronisk bruk av antikoagulantia, med mindre behandlingen ble avsluttet minst 28 dager før randomisering.▪ Bruk av ESA (erytropoietin-stimulerende middel) ≤ 24 uker før randomisering▪ Jernkelerende behandling, hvis initiert ≤ 24 uker før randomisering (tillatt hvis initiert > 24 uker før eller i løpet av behandling)▪ Hydroksyurea behandling ≤ 24 uker før randomisering▪ Alvorlig organskade, inkludert lever-, hjerte- eller lungesykdom eller kreatinin clearance < 60 ml/min▪ Cytotoksiske forbindelser, immunsuppressiva ≤ 28 dager før randomisering

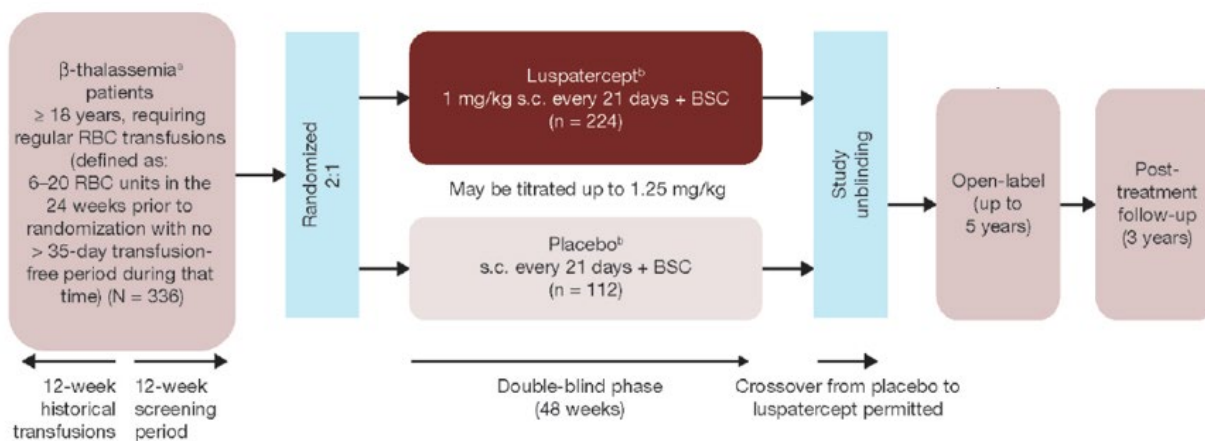
⁴ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; og ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»

Studie	
BELIEVE (NCT02604433) (12)	
Intervensjon	Luspatercept 1,0 mg/kg - 1,25 mg/kg subkutant (SC) hver 3. uke + BSC
Sammenlikning/ kontrollarm	Placebo SC hver 3. uke + BSC
Primært utfallsmål	Andel pasienter med respons, definert som en reduksjon i transfusjonsbyrden ≥ 33 % fra baseline (12-ukersperiode før første dose av luspatercept eller placebo) i ukene 13 til 24, i tillegg til en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andel pasienter med en reduksjon i transfusjonsbyrden ≥ 33 % fra baseline pluss en reduksjon ≥ 2 RBC-enheter fra uke 37 til uke 48 ▪ Andel pasienter med en reduksjon i transfusjonsbyrden ≥ 50 % fra baseline pluss en reduksjon ≥ 2 RBC-enheter fra uke 13 til uke 24 ▪ Andel pasienter med en reduksjon i transfusjonsbyrden ≥ 50 % fra baseline pluss en reduksjon ≥ 2 RBC-enheter fra uke 37 til uke 48
Datakutt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mai 2018: uke 48, evaluert av EMA ▪ Januar 2019: uke 96, evaluert av EMA, benyttet i DMPs hovedanalyse ▪ Juli 2019: uke 144, upubliserte data, benyttet i BMS grunnanalyse ▪ Januar 2021: uke 192, upubliserte data ▪ Studien ble avsluttet januar 2021

Totalt 336 voksne pasienter ble randomisert 2:1 til å motta henholdsvis luspatercept 1,0 mg/kg (n = 224) eller placebo (n = 112) subkutant hver 3. uke i minst 48 uker og opptil 96 uker (3). Randomiseringen ble stratifisert for geografisk region (Nord-Amerika og Europa; Midtøsten og Nord-Afrika; og Asia-Stillehavsregionen).

Dosen av luspatercept kunne, i henhold til protokoll, titreres opp til 1,25 mg/kg eller bli gitt forsinket eller i redusert dose avhengig av Hb-nivå. Alle pasienter kunne motta BSC, som inkluderte RBC-transfusjoner, jernkelerende behandling, bruk av antibiotika, antiviral- eller antimykotisk behandling, og ernæringsstøtte etter behov og i henhold til lokale retningslinjer.

Før randomisering deltok pasientene i en 12-ukers screeningperiode hvor forbruket av RBC-transfusjoner ble dokumentert. Det var også et krav at pasientene skulle ha ≥ 12 ukers historiske data over forbruk av RBC-transfusjoner i forkant av screeningperioden. Etter at alle randomiserte pasienter hadde mottatt dobbeltblindet behandling med enten luspatercept eller placebo i tillegg til BSC i 48 uker (eller hadde avsluttet behandlingen), ble studien avblindet og de første dataene analysert. Etter avblinding av studien fikk alle pasienter, som fortsatt stod på behandling, mulighet til å motta behandling med luspatercept i en åpen fase av studien. Alle pasienter som avsluttet behandlingen i løpet av studien blir fulgt opp videre i 3 år/156 uker etter siste dose, se Figur 1. Pasientene monitoreres ved uke 9, 24, 48, 72, 96, 120, 144 etter siste dose opp til uke 156. Studieslutt er definert som tidspunktet hvor alle pasientene som initialt ble randomisert til behandling med luspatercept enten har gjennomført 5 års behandling (fra dose 1 dag 1) eller har avsluttet behandlingen tidligere og gjennomført 156 ukers oppfølgingstid. Informasjon om tidligere og samtidig legemiddelbruk skulle rapporteres (3).



Figur 1. Studiedesign BELIEVE-studien (12).

2.1.2 Studier som pågår

BMS har listet opp en lang rekke pågående studier, som undersøker sikkerhet og effekt av luspatercept. De fleste av disse studiene gjelder pasienter med myelodysplastisk syndrom (MDS). Kun en av studiene undersøker sikkerhet og effekt av luspatercept hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi og denne studien inkluderer barn mellom 6 og 18 år (se Tabell 2 under).

Tabell 2. Oppsummering av andre relevante, pågående studier transfusjonsavhengig betatalassemi (fra innsendt dokumentasjon).

Studie	Study of Safety & PK of Luspatercept (ACE-536) in Pediatric Participants Who Require Regular RBC Transfusions Due to Beta (β)-Thalassemia
Studiedesign	Multisenter, ikke-randomisert, sekvensiell og åpen fase IIa-studie
Populasjon	Barn fra 6 år og opptil 18 år med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi N = 54
Intervensjon	Luspatercept dosering testes sekvensielt; 0,75mg/kg, 1,0 mg/kg og 1,25 mg/kg Luspatercept administreres subkutant hver 21. dag
Sammenlikning/ kontrollarmen	Ingen
Primært utfallsmål	Bestemme anbefalt dosering og farmakokinetikk for luspatercept
Sekundære utfallsmål	Gjennomsnittlig endring i transfusjonsbyrde av RBC, gjennomsnittlig endring i Hb-nivå, immunogenisitet, gjennomsnittlig endring i daglig dose av jernkelerende legemidler, gjennomsnittlig endring i serumferritin og bivirkninger
Tidsramme	Oppstart av studien 07. november 2019 Studien er estimert ferdigstilt 30. september 2033

2.2 DMPs vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

BELIEVE-studien er en multisenter, placebo-kontrollert, dobbelblindet fase-III studie som er vurdert av EMA, og er den samme studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av luspatercept. BELIEVE-studien gjør en direkte sammenligning mellom luspatercept og placebo, begge i tillegg til BSC. BSC regnes som relevant komparator i Norge. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

BELIEVE-studien ble avsluttet i januar 2021, og BMS har levert en kostnad-per-QALY analyse som er basert på upubliserte effektdata fra uke 144 (datakutt juli 2019). DMP har basert egen hovedanalyse på effektdata fra uke 96 (datakutt januar 2019). Ved dette datakuttet er analysene utført for ITT-populasjonen, mens effektdata som er samlet inn etter uke 96 kun er for pasienter som fortsatte behandling med luspatercept + BSC og er oppsummert med deskriptiv statistikk. DMP vurderer derfor at effektdata ved uke 96 er mer pålitelige, og har brukt disse dataene i den helseøkonomiske analysen. Pasienter fra placebo-armen, som byttet behandling til luspatercept etter avblinding av studien, er ikke inkludert i analyser av effektdata for luspatercept-armen.

3 PICO⁵

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Behandling med luspatercept vil være aktuell for voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi, i henhold til godkjent indikasjon. DMP har vært i kontakt med en medisinsk fagekspert, som oppgir at talassemi i Norge nesten utelukkende forekommer hos personer med utenlandsk opprinnelse. Pasienter i norsk klinisk praksis er i stor grad flyktninger og kommer fra land i krig, og land med dårligere fungerende samfunn/helsevesen. Majoriteten av norske talassemipasienter er opprinnelig fra Midtøsten eller Asia, og ganske få pasienter kommer fra middelhavslandene.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I BELIEVE-studien ble det inkludert voksne pasienter diagnostisert med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Pasientene hadde behov for jevnlig RBC-transfusjoner (6–20 RBC enheter / 24 uker) og hadde ingen transfusjonsfri periode som varte >35 dager i de 24 ukene før randomisering. I henhold til inklusjonskriteriene hadde pasientene en ECOG-status på 0 eller 1 (3). Alle pasienter hadde fått jernkelerende behandling ved baseline.

Studien ekskluderte pasienter med hemoglobin S/ β -talassemi eller alfa (α)-talassemi og pasienter som hadde en sykdom i et vitalt organ (lever, hjerte, lunge eller nyre). Pasienter med nylig dyp venetrombose eller slag eller nylig bruk av erytropoese-stimulerende middel, immunosuppressiv- eller hydroksyurea-behandling ble også ekskludert (8). For informasjon om studiens inklusjons- og eksklusjonskriterier se Tabell 1 i kapittel 2.1.

Majoriteten av pasientene i studien var kvinner (58 %) og hvite (54,2 %). Median alder var 30 år (18-66) (3). Ved baseline var median kroppsvekt 56,4 kg (34-94) og median kroppsmasseindeks⁶ (BMI) 21,97 kg/m² (13,9-38,3). Disse karakteristika var godt balansert mellom behandlingsarmene (3). Pasientene var stratifisert etter geografiske regioner i tråd med studieprotokollen; 44,9 % (151/336) av pasientene var i Nord-Amerika og Europa, 23,2 % (78/336) var i Midtøsten og Nord-Afrika og 31,8 % (107/336) var i Asia-Stillehavsregionen. Tilnærmet alle pasientene (> 93 %) hadde (alvorlig) jernopphopning (mer enn 1000 μ g/L serumferritin eller jernkonsentrasjon i lever (LIC) > 7 mg Fe/g dw) og mottok jernkelerende behandling (3).

Demografiske og sykdomsspesifikke karakteristika ved baseline hos pasienter i BELIEVE-studien (Intention-to-treat (ITT) populasjon = alle randomiserte pasienter) vises i Tabell 3.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁶ BMI defineres ut fra kroppsvekt pr m² kroppsoverflate

Tabell 3. Pasientkarakteristika ved baseline i BELIEVE-studien fra innsendt dokumentasjon (3, 8, 12).

Karakteristika	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
<i>Demografiske pasientkarakteristika</i>		
Alder (år), median (min, maks)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Alderskategorier, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 til ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Alder ved oppstart med transfusjoner (år)		
n	169	85
Median (min, maks)	2,0 (0, 52)	2,0 (0,51)
Gjennomsnitt (SD)	5,9 (11,02)	5,7 (9,67)
Kjønn, n (%)		
Mann	92 (41,1)	49 (43,8)
Kvinne	132 (58,9)	63 (56,3)
Rase, n (%)		
Asiatisk	81 (36,2)	36 (32,1)
Svart	1 (0,4)	0
Hvit	122 (54,5)	60 (53,6)
Ikke samlet inn eller rapportert	5 (2,2)	5 (4,5)
Annet	15 (6,7)	11 (9,8)
Region, n (%)		
Nord-Amerika og Europa	100 (44,6)	51 (45,5)
Midtøsten og Afrika	52 (23,2)	26 (23,2)
Asia-Stillehavsregionen	72 (32,1)	35 (31,3)
<i>Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika</i>		
Betatalassemi-genmutasjonsgruppering, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Ikke-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Manglende data ^a	1 (0,4)	0
Betatalassemi diagnose, n (%)		
Betatalassemi	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/betatalassemi	31 (13,8)	21 (18,8)
Betatalassemi kombinert med alfatalassemi	18 (8,0)	8 (7,1)
Manglende data ^a	1 (0,4)	0
Baseline transfusjonsbyrde (RBC-enheter/12 uker), median (min, maks)		

Karakteristika	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
Uke -12 til dag 1	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Uke -24 til uke -12	8,0 (3,0, 12,0)	8,0 (3,0, 14,0)
Baseline transfusjonsbyrde i enheter 24 uker før første dose median (min, maks)	14 (6, 24)	15 (6, 26)
Baseline transfusjonsbyrde, n (%)		
≤ 10 RBC-enheter/24 uker, n (%)	33 (14,7)	14 (12,5)
> 10 to ≤ 15 RBC-enheter/24 uker, n (%)	96 (42,9)	47 (42,0)
> 15 RBC-enheter/24 uker, n (%)	95 (42,4)	51 (45,5)
Hb-terskel før transfusjon^b, (g/dl), median (min, maks.)		
12 ukers innkjøring	9,3 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
24 uker ^c	9,31 (4,5, 11,4)	9,15 (5,8, 11,7)
Splenektomi, n (%)	129 (57,6)	65 (58,0)
LIC (mg/g dw), median (min, maks)	6,14 (0,8, 125,0)	5,05 (0,2, 53,2)
LIC (mg/g dw) kategori, n (%)		
0 til ≤ 3	70 (31,3)	37 (33,0)
>3 til ≤ 7	51 (22,8)	30 (26,8)
>7 til ≤ 15	38 (17,0)	19 (17,0)
>15	65 (29,0)	26 (23,2)
MIR (Myocardial iron) T2* (ms), median (min, maks)	34,65 (3,0, 205,9)	36,3 (6,4, 57,5)
Total bilirubin (µmol/L), gjennomsnitt	35,4	35,9
Serumferritin (µg/L), median (min, maks)	1 441,3 (88, 6 400)	1 301,5 (136, 6 400)
Gjennomsnitt	2 096,9	1 845,1
Historikk av jernoverskudd (serumferritin >1,000 µg/L eller LIC >7 mg/g dw), n (%) ^d	209 (93,7)	104 (95,4)
Bruk av ≥ 1 jernkelerende middel samtidig under studien, n (%)^d	222 (99,6)	109 (100,0)

dw=dry weight= tørrvekt; Hb=hemoglobin; HbE=hemoglobin E; ICT=iron chelation therapy= jernkelerende behandling; LIC=liver iron concentration=lever jern konsentrasjon; RBC=red blood cell = røde blodceller; RBCT=red blood cell transfusion= transfusjon av røde blodceller

^a«Manglende»-kategorien omfatter pasienter i befolkningen som ikke hadde noen resultater for parameteren som er oppført.

^b12-ukersterskelen før transfusjon ble definert som gjennomsnittet av alle dokumenterte Hb-verdier før transfusjon for et individ i løpet av de 12 ukene før sykklus 1, dag 1.

^cGjennomsnitt av alle pretransfusjonsverdier dokumentert i 24 ukers perioden før oppstart med studiebehandling (inkludert 12 ukers historiske data og 12 ukers prospektiv screening/innkjøringsperiode).

^dICT usage and history of iron overload was evaluated in 223 patients in the luspatercept arm and 109 patients in the placebo arm. (Iron overload was only reported in the Porter et al poster presented at ASH 2019.)

Innsendt helseøkonomisk modell

BMS sin input for effektdata i den helseøkonomiske modellen er basert på den nordamerikanske og europeiske subgruppen fra BELIEVE. BMS sine argumenter for å velge denne subgruppen er at ITT-populasjonen også inkluderer pasienter fra Midtøsten, Nord-Afrika, Asia-Stillehavsregionen, som potensielt mottar veldig forskjellig behandling og oppfølging fra helsetjenesten enn pasienter i Norge.

Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen, er vist i Tabell 4. Kjønnfordeling og startalder har betydning for beregning av bakgrunnsdødelighet. Vekt benyttes i beregning av legemiddelkostnader.

Tabell 4. Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Pasientkarakteristika	Inputvariabel i modellen	Kilde
Startalder, år	18	Inklusjonskriterium ≥ 18 år i BELIEVE-studien
Andel kvinner, %	71 %	Norsk pasientregister, Helsedirektoratet, 2020
Gjennomsnittlig vekt, kg	57,8 kg	BELIEVE ITT-populasjon

DMPs vurdering

BMS bruker data for subgruppen med pasienter fra Nord-Amerika og Europa (ca. 45 % av pasientene i studien) i sin grunnanalyse. Den nordamerikanske og europeiske subgruppen i BELIEVE består av pasienter rekruttert i Nord-Amerika, Tyskland, Frankrike, Belgia, Nederland, UK, Spania, Italia og Sverige (3). BMS argumenterer for at denne subgruppen er mest relevant i norsk kontekst, med hensyn til diagnosekriterier, dagens standardbehandling og monitorering av pasienter med betatalassemi. Ifølge den medisinske fageksperten som DMP har konsultert, vil imidlertid den totale ITT-populasjonen i BELIEVE-studien best representere pasienter i norsk klinisk praksis. I Norge er majoriteten av betatalassemi-pasientene opprinnelig fra Midtøsten eller Asia, og det er færre pasienter med opprinnelse fra middelhavslandene. Pasientene med betatalassemi i Norge, er i stor grad flyktninger og kommer fra land i krig, og land med dårligere fungerende samfunn/helsevesen. Fageksperten anslår at pasientene fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen i større grad har opprinnelse fra middelhavslandene, og dermed kan forventes å være mindre syke og bedre behandlet sammenlignet med pasientene i norsk klinisk praksis. Det er kjent at et omfattende behandlingstilbud øker livslengden og livskvaliteten hos betatalassemi-pasienter (4). DMP konkluderer derfor med at ITT-populasjonen i studien BELIEVE er mest representativ for norsk pasientpopulasjon innenfor godkjent indikasjon per dags dato. Dersom pasientpopulasjonen i Norge etter hvert hovedsakelig kommer til å bestå av pasienter som er vokst opp og/eller fulgt godt opp fra tidlig alder i andre land og/eller i Norge, vil den nordamerikanske og europeiske subgruppen fra BELIEVE kunne bli mer representativ. I scenarionalyser (kapittel 4.2.3) viser vi hvordan valg av pasientpopulasjon påvirker resultatene i den helseøkonomiske modellen.

BMS har satt startalder 18 år i innsendt modell, mens median alder til studiepasientene i BELIEVE var 30 år, med en spredning fra 18 – 66 år. Den medisinske fageksperten forteller at aldersfordelingen i BELIEVE

ser ut til å stemme godt overens med aldersfordelingen til den voksne betatalassemi-populasjonen i Norge. DMP bruker derfor 30 år som startalder i egne analyser, siden dette vil reflektere studiedata og den aktuelle norske pasientpopulasjonen bedre. Dersom luspatercept blir innført til rutinemessig bruk i norske sykehus vil imidlertid alderen på pasientene ved behandlingsstart synke ned mot 18 år over tid, ettersom den er godkjent til behandling av voksne (>18 år). DMP presenterer derfor en scenarioanalyse hvor alle pasientene starter behandlingen når de er 18 år (kapittel 4.2.3).

Andelen kvinner i BMS sin helseøkonomiske modell er 71 %, og er hentet fra et norsk pasientregister. Dette er en høyere andel kvinner enn i BELIEVE-studien (58 %). DMP endrer ikke denne andelen i egne analyser, ettersom en endring av kvinneandelen påvirker resultatene i svært liten grad.

Ved betatalassemi utvikler noen pasienter hypersplenisme. Dette fører til økt transfusjonsbehov og for enkelte pasienter kan det være nødvendig med splenektomi (1). I studien var over halvparten av pasientene splenektomerte, og alle disse opplevde tromboemboliske hendelser under studietiden (3). Studien viser at pasienter med splenektomi kan ha bedre respons sammenlignet med ikke-splenektomerte pasienter (se subgruppeanalyser i kapittel 3.4.1). Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med, er det usikkert om andelen splenektomerte i studien (58 %) samsvarer med andelen i norsk populasjon da det ikke foreligger data for dette.

Pasientenes nivå av serumferritin i BELIEVE-studien, ser ut til å stemme overens med det som observeres i norsk klinisk praksis ifølge den medisinske fageksperten.

DMP legger til grunn ITT-populasjonen fra BELIVE i modellen, fremfor subgruppen fra Nord-Amerika og Europa, i tråd med innspill fra medisinsk fagekspert. I tillegg endrer DMP startalder i modellen til å samsvar med alder i studiepopulasjon og i nåværende norsk populasjon (endret fra 18 år til 30 år).

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Den medisinske fageksperten sier at bruken av luspatercept i norsk klinisk praksis i all hovedsak vil være i tråd med preparatomtalen, se kapittel 1.4.1 (8). I henhold til preparatomtalen bør behandling med luspatercept avbrytes hvis pasienten ikke opplever reduksjon i transfusjonsbyrde etter 9 ukers behandling (3 doser) på maksimalt doseringsnivå, hvis ingen andre forklaringer for responssvikt blir funnet (f.eks. blødning, kirurgi, andre samtidige sykdommer) eller hvis uakseptabel toksisitet oppstår når som helst.

Før hver administrasjon med luspatercept, skal Hb-nivået til pasientene vurderes (8). Fageksperten forteller at pasientene kommer til kontroll hver 3. uke i dagens praksis, og at man i klinikken vil vurdere at luspatercept har gitt en bedring hvis Hb-nivået er høyere enn det pleier. Tidspunktet for å avslutte behandling med luspatercept vil vurderes ut ifra effekt og bivirkninger. Behandlingsvarighet før vurdering av effekt vil bli diskutert i fremtidige behandlingsanbefalinger.

Luspatercept skal administreres subkutant én gang hver 3. uke, enten av helsepersonell eller av pasientene selv. Den medisinske fageksperten sier at man, hvis mulig, vil tilstrebe at pasienter etter hvert kan administrere luspatercept selv hjemme. Man må imidlertid først få klinisk erfaring med luspatercept. Ifølge fageksperten, måles i dag Hb-nivået på sykehuset før hver administrering av RBC. Pasienter som er aktuelle for behandling med luspatercept har imidlertid ofte et ganske stabilt og fast behov for RBC-transfusjoner. Det forventes derfor at det vil være mulig med administrering av luspatercept hjemme og at det kan gå lenger tid mellom hver sykehuskontroll.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsarmen i BELIEVE-studien fikk luspatercept 1,0 mg/kg subkutant hver 3. uke og dosetitrering opp til 1,25 mg/kg var tillatt dersom transfusjonsbyrden i løpet av de to foregående behandlingssyklusene (ca. 6 uker) ikke var redusert til < 33 % fra baseline. Dette er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen. I BELIEVE-studien kunne utprøvere titrere opp dosen etter eget skjønn også i tilfeller hvor transfusjonsbyrden ble redusert med $\geq 33\%$, men $\leq 50\%$, i løpet av de to foregående behandlingssyklusene (ca. 6 uker). Denne praksisen er ikke i henhold til godkjent preparatomtale. Dosereduksjon og doseforsinkelse var også tillatt ved økte Hb-nivåer, økning i antall hvite blodceller, ved grad ≥ 2 behandlingsrelaterte bivirkninger eller grad ≥ 3 leukopeni, nøytropeni og/eller trombocytopeni.

Frem til uke 48 var det rapportert en seponeringsrate på rundt 12 %, og ved uke 96 var seponeringsraten 35,2 % (101 av 287 pasienter) (3).

Alle pasientene som ble behandlet med luspatercept fikk i tillegg BSC bestående av RBC-transfusjoner, jernkelerende midler, samt antibiotika, antiviral- eller antimykotisk behandling, og ernæringsstøtte, etter behov.

Innsendt helseøkonomisk modell

Data om dosering, doseintensitet og behandlingsvarighet for luspatercept i den helseøkonomiske modellen er hentet fra BELIEVE-studien. For luspatercept er det benyttet en dosering på 1,0 mg/kg

subkutant hver 3. uke med en relativ doseintensitet (RDI) på 97,2 %. RDI er kalkulert ut ifra doseforsinkelser i BELIEVE-studien, som gir en redusert doseintensitet tilsvarende 92 %, i kombinasjon med doseendringer, hvor doseøkninger for noen pasienter resulterer i en doseintensitet på 106 %.

Pasienter som responderer på luspatercept i uke 48, fortsetter på behandling, mens de som ikke oppnår tilfredsstillende respons seponerer luspatercept og fortsetter på behandling med BSC alene.

Etter uke 48 er det applisert en årlig seponeringsrate for luspatercept-respondere på 11,6 %, tilsvarende seponeringsrate grunnet alle årsaker i BELIEVE. Modellen gir mulighet å velge en årlig seponeringsrate grunnet grad 3/4 bivirkninger på 5,4 % (12).

DMPs vurdering

Doseringen av luspatercept i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er i tråd med anbefalingene i godkjent preparatomtale og vurderes å være representativ for bruk i klinisk praksis i Norge.

I preparatomtalen anbefales det at behandling med luspatercept avsluttes dersom effekt ikke oppnås etter 9 uker ved bruk av maksimal anbefalt dose. Dette for at pasienten skal unngå unødvendig eksponering for luspatercept (3). Dette kan i praksis bety at behandlingen avsluttes ved uke 15 (6 uker startdose + 9 uker maksimal dose). I BELIEVE-studien ble effekten av luspatercept vurdert i periodene mellom uke 13 og 24 og mellom uke 37 og 48. I BMS sin grunnanalyse evalueres respons i uke 48. DMP ønsket å endre evalueringstidspunktet til uke 24 i modellen, for å få bedre samsvar med norsk klinisk praksis og preparatomtale. BMS svarer at dette ikke er mulig i modellen. Studieresultatene viser ikke noen økning i andel respondere (≥ 33 % reduksjon i transfusjonsbyrde) fra uke 24 til uke 48 (se kapittel 3.4.1), og kostnaden i luspatercept-armen vil reduseres hvis ikke-respondere avslutter behandlingen tidligere. DMP forventer at IKER vil reduseres hvis evaluering av respons gjøres ved uke 24, og ikke uke 48.

Pasienter som mister respons på luspatercept eller opplever bivirkninger senere i behandlingsforløpet, tas det delvis hensyn til i den helseøkonomiske modellen ved at det er lagt til grunn en årlig seponeringsrate tilsvarende seponeringsrate grunnet alle årsaker i studien. Dette støttes av DMP.

RDI (relativ doseintensitet) i studien var 97,2 %. Den reelle RDI i klinisk praksis er ukjent, men det er naturlig at doseforsinkelser og doseendringer vil forekomme. Det kan derfor være rimelig å akseptere en reduksjon i legemiddelkostnadene basert på RDI observert i den kliniske studien, se kapittel 4.1.2.1.

DMP endrer ikke modellering av intervensjonen.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Standardbehandlingen for pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi er livslang, regelmessig transfusjon av røde blodceller (RBC) og jernkelerende behandling (ICT). Dette bekrefter den medisinske fageksperten som DMP har vært i kontakt med i denne saken.

Ifølge fageksperten får de aktuelle pasientene typisk 2-3 RBC-enheter hver 3.- 4. uke. Behandlingsmålet er å opprettholde pre-transfusjonsnivåer av Hb over 9 – 10,5 g/dL (13). For noen pasienter kan høyere pre-transfusjonsnivåer av Hb være nødvendig på grunn av hjertesykdom eller andre medisinske tilstander (13).

I Norge er det tre godkjente legemidler til jernkelerende behandling; deferoksamin (DFO), deferasirox (DFX) og deferipron (DFP). Legemidlene doseres i henhold til gjeldende preparatomtaler. Ut ifra egen erfaring sier den medisinske fageksperten at tablettbehandling med DFX benyttes mest i Norge. DFO er en omfattende, tungvinn og tidkrevende behandling med daglige subkutane infusjoner, og behandlingen kan gi hudabscesser. DFP tabletter/mikstur brukes mest i kombinasjonsbehandling med DFX. Jernkelerende behandling kan reduseres og eventuelt seponeres ved serumferritin (SF) < 500 µg/L. Man forventer imidlertid at SF-nivået vil stige igjen så lenge pasienten får regelmessige transfusjoner.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i BELIEVE-studien var placebo gitt subkutant hver 3. uke + BSC. BSC inkluderte RBC-transfusjoner og jernkelerende behandling, samt bruk av antibiotika, antiviral- eller antimykotisk behandling, og ernæringsstøtte etter behov og i henhold til lokale retningslinjer.

I studien (ITT-populasjonen) var det 29 % av pasientene som brukte DFO, 36 % som brukte DFP og 59 % som brukte DFX. Den totale andelen er høyere enn 100 %, ettersom noen pasienter brukte flere jernkelerende legemidler samtidig.

Seponeringsrate observert i komparatorarmen inntil uke 48 var lik intervensjonsarmen (ca. 12 %). Ved uke 96 var seponeringsraten i komparatorarmen 26,6 % (29 av 109 pasienter) sammenlignet med 35,2 % (101 av 287 pasienter) i intervensjonsarmen (3).

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i den helseøkonomiske modellen er BSC, som inkluderer RBC-transfusjoner og jernkelerende behandling. I modellen bruker BMS gjennomsnittlige tall fra BELIEVE-studien (antall transfusjoner og transfunderte enheter), som nærmere beskrevet i kapittel 4.1. Inkludering av jernkelerende behandling i modellen er også omtalt i kapittel 4.1.

DMPs vurdering

Komparator i BELIEVE-studien og i den helseøkonomiske modellen, RBC-transfusjoner i kombinasjon med jernkelerende behandling, er relevant komparator i denne metodevurderingen. Denne behandlingen representerer standard behandling i henhold til nasjonale retningslinjer og er bekreftet av medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med.

I BELIEVE-studien er median Hb-terskel før transfusjon målt til å være 9 g/dl. Ifølge medisinsk fagekspert tilstrebes det i norsk klinisk praksis at Hb-terskel før transfusjon skal være 9-10 g/dl tilsvarende som i BELIEVE-studien. I mangel av et norsk register, er faktisk Hb-terskel før transfusjon ikke kjent for norske pasienter, men klinisk erfaring tilsier at en del pasienter ligger lavere enn 9 g/dl. Norske pasienter kan derfor se ut til å være noe dårligere behandlet enn pasientene i BELIEVE-studien.

Det er litt forskjellig bruk av jernkelerende legemidler i norsk klinisk praksis sammenlignet med i BELIEVE-studien. I Norge brukes hovedsakelig DFX (vs. 59 % i studien), mens DFO brukes i liten grad (vs. 29 % i studien). DFP, som først og fremst blir brukt i kombinasjonsbehandling med DFX i norsk klinisk praksis, ble brukt av 36 % av studiepasientene. Endring av fordeling av de ulike legemidlene har svært liten betydning for IKER, og for å ta hensyn til intern validitet beholder DMP fordelingen som ble observert i studien.

DMP endrer ikke modellering av komparator.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Transfusjonsrelaterte utfallsmål i BELIEVE-studien ble målt i følgende faste 12-ukersintervaller:

- baseline 12-ukers intervall (fra dag -83 til dag 1)
- uke 1 til uke 12
- **uke 13 til uke 24**
- uke 25 til uke 37
- uke 37 til uke 48

Studiens primære utfallsmål var $\geq 33\%$ reduksjon i transfusjonsbyrden fra baseline i **ukene 13 til 24** med en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode. Resten av utfallsmålene presentert er relevante sekundære og eksplorative endepunkter.

Effektdata fra datakuttet 11. mai 2018 (48 ukers oppfølgingstid)

Resultater presentert er fra det primære datakuttet 11. mai 2018 og for hele studiepopulasjonen. De viktigste studieresultatene er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Effektergebnater fra BELIEVE-studien ved datakuttet 11. mai 2018 (8).

Endepunkt	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
$\geq 33\%$ reduksjon fra basislinje når RBC-transfusjons-byrden med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling		
Primært endepunkt – Uke 13–24	48 (21,4)	5 (4,5)
Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a	17,0 (10,4, 23,6)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
Uke 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)
Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
$\geq 50\%$ reduksjon fra basislinje når RBC-transfusjons-byrden med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling		
Uke 13–24	17 (7,6)	2 (1,8)
Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a	5,8 (1,6, 10,1)	
p-verdi ^b	0,0303	
Uke 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)
Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
p-verdi ^b	0,0017	

KI: konfidensintervall.

^a Differanse i proporsjoner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) og 95 % KI anslås ut ifra den ubetingede eksakte test

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel-testen stratifisert av den geografiske regionen.

For studiens primære utfallsmål, ≥ 33 % reduksjon i transfusjonsbyrden fra baseline i ukene 13 til 24 med en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode, ble det rapportert en forskjell mellom luspatercept- og placeboarmen på 17 % (95 % konfidensintervall (KI): 10,4 %, 23,6 %, $p < 0,0001$) og en odds ratio (OR) på 5,79 (95 % KI; 10,4, 23,6). Mellom uke 37 og 48 (sekundært endepunkt) var forskjellen i respons mellom luspatercept- og placeboarmen noe mindre, nemlig 16,1 % (95 % KI: 9,8 %, 22,3, $p < 0,0001$) (3).

Videre oppnådde en større andel pasienter i luspatercept-armen en ≥ 50 % reduksjon i transfusjonsbyrde fra baseline i ukene 13-24 med en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i samme periode, 7,6 % mot 1,8 % for pasientene som fikk behandling med placebo (differanse på 5,8 %, $p < 0,0303$) (sekundært utfallsmål). Ved senere evalueringssperiode (uke 37 til uke 48) var andelen respondere 10,3 % i luspatercept-armen mot 0,9 % i placeboarmen (differanse på 9,4 %, $p < 0,0017$) (3).

Videre ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig SF-nivåer fra baseline i luspatercept-armen sammenlignet med en økning i placeboarmen i uke 48 (-233,51 $\mu\text{g/l}^7$ versus +114,28 $\mu\text{g/l}$) som resulterte i en gjennomsnittlig minste kvadraters behandlingsforskjell på -347,8 $\mu\text{g/l}$ (95 % KI; -516,95, -178,65) (8).

Effektdata fra datakuttet 7. januar 2019 (96 ukers oppfølgingstid)

EMA har evaluert effekt- og sikkerhetsdata fra det andre datakuttet 7. januar 2019 (3). Opprinnelig MT-vurdering er dermed oppdatert og inkluderer resultater fra 92 placebobehandlede pasienter som etter avblinding av studien gikk over til behandling med luspatercept.

For faste 48-ukers intervall var gjennomsnittlig endring fra baseline i transfusjonsbyrde -4,75 RBC-enheter/48 uker (ITT) for uke 1-48 og -5,99 RBC-enheter/48 uker for uke 49-96 for pasienter som fikk behandling med luspatercept. For pasienter som fikk placebo var det en gjennomsnittlig økning i transfusjonsbyrde på +1,04 RBC-enheter/48 uker for uke 1-48 og +0,31 RBC-enheter/48 uker for uke 49-96.

Mellom det primære og andre datakuttet er det observert økende responsrater for luspatercept-behandlede pasienter. En reduksjon på ≥ 33 % eller ≥ 50 % i transfusjonsbyrde i et hvilket som helst 12-ukers intervall ble observert hos henholdsvis 76,3 % og 44,6 % av pasientene ved det andre datakuttet sammenlignet med 70,5 % og 40,2 % ved det primære datakuttet. Tilsvarende resultater ble observert for respons i 24-ukersintervaller, der 45,1 % og 20,5 % av pasientene hadde henholdsvis ≥ 33 % eller ≥ 50 % reduksjon i transfusjonsbyrde sammenlignet med 41,1 % og 16,5 % av pasientene ved det primære datakuttet (3).

Det ble observert en signifikant større reduksjon fra baseline til uke 96 (siste 12 uker) i gjennomsnittlig SF-nivåer i luspatercept-armen sammenlignet med placeboarmen ($p < 0,0001$), med en gjennomsnittlig minste kvadraters behandlingsforskjell på -549,50 $\mu\text{g/l}$ (3). Ca. 43 % av de luspatercept-behandlede pasientene med gjennomsnittlig SF ≥ 1000 $\mu\text{g/l}$ ved baseline nådde en SF < 1000 $\mu\text{g/l}$ i gjennomsnitt i løpet av de siste 24 ukene. Samme endring av SF gjaldt for 45,5 % av luspatercept-respondere (reduksjon ≥ 33 % i transfusjonsbyrde i et hvilket som helst 12-ukers intervall). Til sammenligning gjaldt dette kun 7,1

⁷ Mikrogram per liter

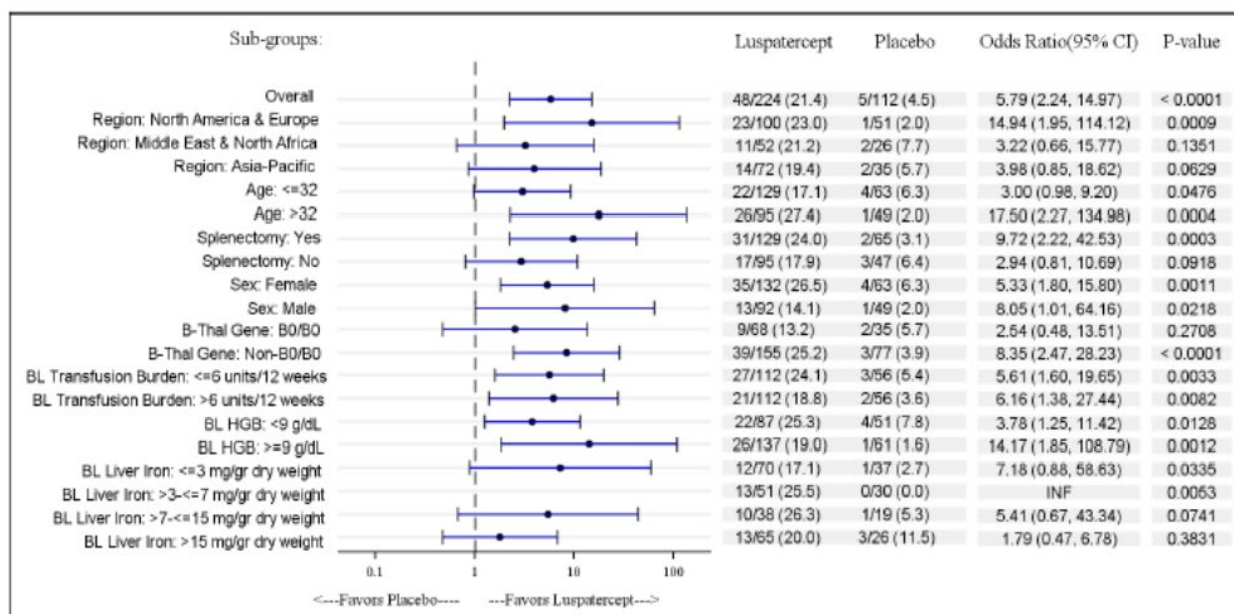
% av de placebobehandlede pasientene. Det ble dermed observert en større reduksjon i SF hos respondere sammenlignet med den totale luspatercept-behandlede populasjonen og med den placebobehandlede populasjonen (3).

Behandling med luspatercept resulterte ikke i signifikant reduksjon i jernkonsentrasjon i lever (LIC) eller klinisk meningsfull reduksjon av jern målt i myokard i løpet av 96 ukers behandling (3).

Det ble heller ikke vist signifikant endring fra baseline i daglig dose jernkelerende legemidler, men en positiv trend i favør av luspatercept ble registrert i form av en litt større reduksjon i daglig dose jernkelerende legemiddel sammenlignet med pasientene som fikk placebo (3).

Subgruppeanalyser

Resultater fra subgruppeanalyser i BELIEVE-studien for det primære endepunktet er vist i Figur 2 (3).



BL = baseline; B-Thal = β -thalassemia; CI = confidence interval; HGB = hemoglobin; INF = infinity; ITT = intent to treat; RBC = red blood cell.

Note: Transfusion records collected up to a minimum of (death date, study discontinuation date, last dose date + 20, 11 May 2018) were used for the analysis.

Figur 2. Resultater fra subgruppeanalyser i BELIEVE-studien for det primære endepunktet, presentert som forrest plot (3).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen begynner pasienter som starter behandling med luspatercept eller BSC i et beslutningstre. I uke 48 evalueres respons på behandling, og pasientene fordeles videre til enten respondere eller ikke-respondere. Modellen forklares nærmere i Kap. 4.1.

Transfusjonsbyrde

I BMS sin grunnanalyse er respons definert som $\geq 33\%$ reduksjon fra baseline i antall RBC-enheter transfundert mellom uke 24 og uke 48. Dette omtales som «fixed» respons og er valgt for å best reflektere klinisk praksis ifølge BMS. Det er mulig å endre til «rolling» respons i modellen, som betyr respons i et hvilket som helst 24-ukersintervall i løpet av de første 48 ukene sammenlignet med de 24-ukene før den dagen pasienten startet på behandling. Modellen gir også mulighet til å velge alternative responskriterier med $\geq 20\%$ og $\geq 50\%$ reduksjon i antall RBC-enheter transfundert.

Avhengig av gjennomsnittlig antall RBC-enheter transfundert i løpet av de siste 24 ukene, tildeles pasientene en av følgende transfusjonsrelatert helsetilstand (TB-helsetilstand):

- TI: transfusjons-uavhengig (0 RBC-enheter/ 12 uker)
- LTB: lav transfusjonsbyrde ($> 0 - \leq 5$ RBC-enheter/ 12 uker)
- MTB: medium transfusjonsbyrde ($> 5 - \leq 7$ RBC-enheter/ 12 uker)
- HTB: høy transfusjonsbyrde (> 7 RBC-enheter / 12 uker)

Distribusjonen av pasientene mellom de ulike TB-helsetilstandene ved baseline i BELIEVE-studien er vist i tabellen under. Fordelingen i starten av beslutningstreet er lik tallene i siste kolonnen (Totalt), for begge behandlingsarmer.

Tabell 6. Fordeling av pasientene i TB-grupper ved baseline i BELIEVE-studien og i modellen for ITT-populasjonen (avviker fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen ved baseline som anvendes i innsendt modell/BMS sin grunnanalyse). Kilde: Innsendte dokumentasjon.

TB-gruppe	Antall pasienter, n (%)		Totalt
	Luspatercept	Placebo	
TI	0 (0,0 %)	0 (0,0%)	0,0 %
LTB	33 (14,7 %)	14 (12,5 %)	14,0 %
MTB	82 (36,6 %)	39 (34,8 %)	36,0 %
HTB	109 (48,7 %)	59 (52,7 %)	50,0 %
Totalt	224 (100,0 %)	112 (100,0 %)	100,0 %

I modellen er fordeling av pasientene mellom TB-helsetilstandene i uke 24 hos *respondere* og *ikke-respondere* for hver behandlingsarm som vist i Tabell 7 for ITT-populasjonen. Fordelingen ved uke 48 er vist i Tabell 8. Som det kan observeres i tabellene er fordeling mellom de ulike TB-tilstandene ulike ved uke 24 og uke 48. Den totale andelen *respondere* og *ikke-respondere* i hver behandlingsarm er imidlertid den samme. Dette fordi BMS har antatt en lineær trend bakover fra uke 48 til uke 24 når det gjelder fordeling mellom TB-tilstandene, og det forekommer ingen overgang mellom respondere og ikke-respondere etter uke 24, kun mellom TB-tilstandene.

Tabell 7. Andel respondere og ikke-respondere i hver transfusjonsbyrde-helsetilstand, per behandlingsarm, i modellen, basert på data fra BELIEVE-studien for ITT-populasjonen ved 24 uker (avviket fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen som anvendes i innsendt modell/BMS sin grunnanalyse).

Helsetilstand	Luspatercept-behandlingsarm (totalt 100 %)		Placebo-behandlingsarm (totalt 100%)	
	Respondere* (%)	Ikke-respondere (%)	Respondere (%)	Ikke-respondere (%)
TI	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
LTB	12,1 %	19,4 %	1,8 %	5,9 %
MTB	5,4 %	32,9 %	1,8 %	30,5 %
HTB	1,8 %	28,1 %	0,0 %	60,0 %
Totalt	19,6 %	80,4 %	3,6 %	96,4 %

*respons definert som ≥ 33 % reduksjon i antall RBC-enheter transfundert mellom uke 25 og uke 48
TI: transfusjons-uavhengig, LTB: lav transfusjonsbyrde, MTB: medium transfusjonsbyrde, HTB: høy transfusjonsbyrde.

Tabell 8. Andel respondere og ikke-respondere i hver transfusjonsbyrde-helsetilstand, per behandlingsarm, i modellen, basert på data fra BELIEVE-studien for ITT-populasjonen ved 48 uker (avviket fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen ved uke 48 som anvendes i innsendt modell/BMS sin grunnanalyse).

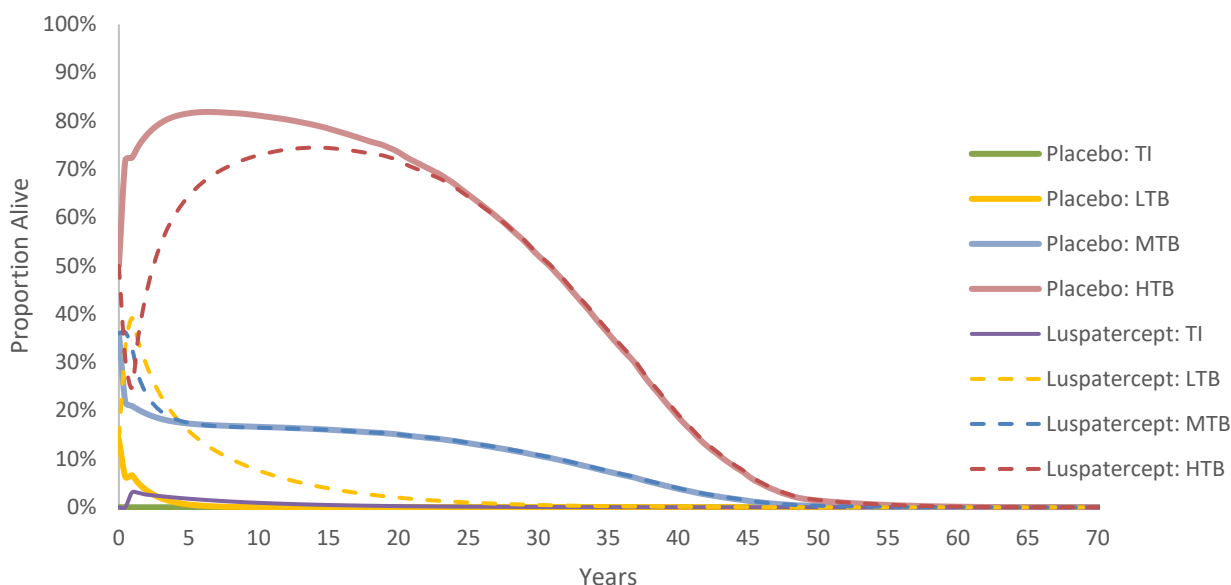
Helsetilstand	Luspatercept-behandlingsarm (totalt 100 %)		Placebo-behandlingsarm (totalt 100%)	
	Respondere* (%)	Ikke-respondere (%)	Respondere (%)	Ikke-respondere (%)
TI	1,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
LTB	16,1 %	20,5 %	2,7 %	10,5 %
MTB	1,3 %	33,8 %	0,9 %	27,3 %
HTB	0,4 %	26,1 %	0,0 %	58,7 %
Totalt	19,6 %	80,4 %	3,6 %	96,4 %

*respons definert som ≥ 33 % reduksjon i antall RBC-enheter transfundert mellom uke 25 og uke 48
TI: transfusjons-uavhengig, LTB: lav transfusjonsbyrde, MTB: medium transfusjonsbyrde, HTB: høy transfusjonsbyrde.

I BMS sin grunnanalyse, antas det at alle pasienter forblir komplikasjonsfrie fram til evalueringstidspunktet i uke 48. Etter uke 48 inngår pasientene i en Markov-modell, som nærmere beskrevet i kapittel 4.1. Pasientene beveger seg i modellen (respondere og ikke-respondere i hver behandlingsarm) mellom TB-helsetilstandene, avhengig av respons, eller død. I tillegg kan pasienter

oppleve komplikasjoner; endokrine, hjerte- eller lever-komplikasjoner, og eventuelt en kombinasjon av to av disse. Disse pasientene inngår i en egen modul i modellen, hvor forekomsten av komplikasjonene er knyttet til SF-nivået i blodet og overgangene til og mellom de ulike komplikasjonstilstandene er modellert etter SF risikoforhold hentet fra litteraturen. Pasienter i komplikasjonsmodulen beveger seg mellom TB-helsetilstandene på samme måte som i den komplikasjonsfrie modulen, men de har en høyere mortalitet på grunn av komplikasjonene.

For luspatercept-respondere er det generelt antatt en vedvarende behandlingseffekt utover uke 48, som vil si at disse pasientene forblir i samme TB-helsetilstand som de hadde ved uke 48, og frem til de dør. Modellen gir mulighet til å sette effekten i luspatercept-armen etter uke 48 lik effekten i komparatorarmen. For de øvrige pasientene (ikke-respondere og alle pasienter i BSC-armen) er det antatt at overgangene mellom TB-helsetilstandene beregnet fra studieperioden mellom uke 25 og 48 gjelder for resten av modellhorisonten. Disse pasientene ender dermed opp i mer alvorlige TB-helsetilstander (MTB og HTB) over tid, som vist i figuren under.



Figur 3. Andel pasienter i hver TB-helsetilstand over tid i modellen, i luspatercept- og placebobehandlingsarmen (basert på innsendt dokumentasjon og BMS sin grunnanalyse).

For å ta hensyn til pasienter som mister respons på luspatercept eller seponerer behandling av andre grunner, er det applisert en seponeringsrate på 11,6 % ved uke 48, som samsvarer med seponeringsrate av alle årsaker i BELIEVE-studien. Etter dette tidspunktet er samme seponeringsrate videreført med 5,98 % per syklus (per 24 uker). Pasienter som seponerer behandling med luspatercept modelleres videre som ikke-respondere.

SF-nivåer

I den helseøkonomiske analysen har SF-nivå i blodet betydning for forekomsten av komplikasjoner i komplikasjonsmodulen (se under) og for dosering av jernkelerende behandling (se Kap. 3.3 og Kap. 4.1.2).

Ved modellstart er pasientene fordelt i ulike SF-grupper basert på baseline-målingene i BELIEVE-studien: veldig lav SF (< 500 µg/L); lav SF (≥ 500 µg/L og < 1000 µg/L); medium SF (≥ 1000 µg/L og < 2500 µg/L); høy SF (≥ 2500 µg/L).

Distribusjonen av pasientene mellom SF-kategoriene endrer seg i 24-ukersintervaller i modellen som observert i BELIEVE-studien fram til uke 96. Etter dette tidspunktet er det antatt at «trendene» observert i studieperioden gjelder for resten av modelleringen, der den gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 96 benyttes.

Komplikasjoner

BMS har inkludert hjerte-, endokrine og leverkomplikasjoner i modellen. Insidens av komplikasjoner er hentet fra litteraturen i BMS grunnanalyse. I modellen er det også mulig å velge BELIEVE-data. Pasientene i BELIEVE-studien ble ved inklusjon spurt om de hadde opplevd komplikasjoner de 10 siste årene før studiestart. Tabell 9 viser valgmuligheten i modellen for årlig komplikasjonsrate.

Tabell 9. Årlig insidens av komplikasjoner. Tilgjengelig valg i den helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Årlig insidens	BMS grunnanalyse	BELIEVE
Hjertekomplikasjoner	1,1 %	0,2 %
Endokrine komplikasjoner	5,7 %	3,7 %
Leverkomplikasjoner	0,5 %	0,1 %

I modellen gir ulike SF-nivåer ulik risiko for komplikasjoner, og hasard ratioer (HR) er hentet fra litteraturen. Disse er vist i Tabell 10. BMS viser til litteratur der det er rapportert en høyere risiko for komplikasjoner hos pasienter med høyt SF-nivå (≥ 2500 µg/L) enn hos pasienter med SF < 1000 µg/L (tilsvarende veldig lavt og lavt SF-nivå i modellen). BMS har antatt lik risiko for komplikasjoner for pasienter med SF < 500 µg/L (veldig lav SF) og pasienter med SF mellom 500 og 1000 µg/L (lav SF).

Tabell 10. Hasardratioer fra litteraturen til estimering av overgang til komplikasjonstilstandene basert på SF-nivået i blodet (fra innsendt dokumentasjon).

SF-nivå	HR	Kilde
Kardiovaskulære komplikasjoner		
Høy versus lav SF	3,71	Antatt lik som HR høy vs. medium SF fra Borgna-Pignatti, et al.(14)
Medium versus lav SF	1,18	Antatt lik som HR SF≥1,000 µg/L vs. lav SF fra Lu, et al.(15)
Endokrine komplikasjoner		
Høy versus lav SF	2,70	Vektet gjennomsnitt av HR høy vs. lav SF ved diabetes, hypotyreodisme, hypoparatyreoidisme og hypogonadisme. Belhoul et al. (16)

Medium versus lav SF	1,78	Vektet gjennomsnitt av HR medium vs. lav SF
Leverkomplikasjoner		
Høy versus lav SF	2,70	Antatt lik som for endokrine komplikasjoner
Medium versus lav SF	1,78	Antatt lik som for endokrine komplikasjoner
Veldig lav SF (< 500 µg/L); Lav SF (≥ 500 µg/L og < 1000 µg/L); Medium SF (≥ 1000 µg/L og < 2500 µg/L); Høy SF (≥ 2500 µg/L)		

Dødelighet

Pasientene i modellen har en forhøyet bakgrunnsdødelighet på grunn av sykdommen (HR 4,90). HR for dette er hentet fra Barton et al., 2012 (17). Pasienter som opplever komplikasjoner, har enda høyere dødelighetsrisiko. Ved hjertekomplikasjoner er det applisert en HR på 25,60 (14), ved endokrine komplikasjoner en HR på 1,89 (18) og ved leverkomplikasjoner en HR på 5,43 (19), alle hentet fra litteraturen. Ved flere samtidige komplikasjoner er det antatt en HR lik den ved hjertekomplikasjoner.

DMPs vurdering

For studiens primære utfallsmål, ≥ 33 % reduksjon i transfusjonsbyrde fra baseline i ukene 13 til 24 med en reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode, er det ved det primære datakuttet 11. mai 2018 rapportert en forskjell mellom luspatercept-armen og placeboarmen på 17 % (95 % KI; 10,4, 23,6, $p < 0,0001$) og en OR på 5,79 (95 % KI; 10,4, 23,6). Responsen var konsistent på tvers av subgruppene. Forskjellen mellom luspatercept-armen og placeboarmen for respons nådd mellom uke 37 og 48 (sekundært endepunkt) var 16,1 % (95 % KI; 9,8, 22,3, $p < 0,0001$). Det er tydelig forskjell mellom behandlingsarmene, men som EMA også påpekte under MT-vurderingen er andelen respondere på luspatercept relativt lav (19,6 % ved uke 48) (3). I EPAR refereres det videre til at endring fra baseline i transfusjonsbyrde (RBC-enheter/ tid) er et mer sensitivt og informativt endepunkt sammenlignet med responsanalyse (3). Fra uke 1 til uke 48 ble det transfundert i gjennomsnitt 4,67 færre RBC-enheter i luspatercept-armen, mens i placeboarmen var det observert en liten økning (+1,16 RBC-enheter). Forskjellen mellom behandlingsarmene var følgelig på -5,83 RBC-enheter/ 48 uker (95 % KI; -7,01, -4,65), til fordel for luspatercept. Dette tilsvarer én færre RBC-enhet annenhver måned.

Ifølge innspill fra den medisinske fageksperten er det primære utfallsmålet, dvs. ≥ 33 % fra baseline i antall RBC-enheter transfundert, et klinisk relevant utfallsmål, og et utfallsmål det medisinske fagmiljøet bør forholde seg til.

Modellering av effekt er basert på effektdata fra BELIEVE-studien. BMS leverte en analyse med effektdata fra den nordamerikanske og europeiske subgruppen i studien. DMP bruker data for hele ITT-populasjonen i analysen (se kapittel 3.1). DMP støtter valget av «fixed» respons framfor «rolling» respons ettersom rolling respons var en av de eksplorative endepunktene i studien.

BMS benytter responsdata fra et sekundært endepunkt i sin grunnanalyse. Det vil si respons definert som en ≥ 33 % reduksjon fra baseline i antall RBC-enheter transfundert mellom uke 37 og 48 (12-ukersintervall), med en samtidig reduksjon på minst 2 RBC-enheter i løpet av samme periode. I modellen

er det videre antatt at effektdataene representerer respons ved uke 48, men for siste 24-ukersperiode (tilsvarende en modellsyklus); dvs. en ≥ 33 % reduksjon fra baseline i antall RBC-enheter transfundert mellom ukene 25 og 48. Modellen tillater oss ikke å bruke 12-ukersintervaller tilsvarende som i studien, og heller ikke å endre evalueringstidspunktet til uke 24 i modellen, for å få bedre samsvar med norsk klinisk praksis (se kapittel 3.1). Det er usikkert i hvilken grad forskjellen mellom intervallene brukt i modellen og i studien kan påvirke fordeling av pasientene etter respons i modellen.

Tilgjengelig klinisk dokumentasjon er begrenset av studiens oppfølgingstid (96 uker), så det er usikkert hva langtidseffekten til luspatercept vil være. I modellen er det antatt en vedvarende behandlingseffekt for luspatercept-respondere etter uke 48. Modellen gir også mulighet til å sette effekten i luspatercept-armen etter uke 48 lik effekten i komparatorarmen. En slik endring fører naturligvis til en høyere IKER, og er et pessimistisk scenario uten understøttende datagrunnlag. Den medisinske fageksperten, som DMP konsulterte, oppgir at man i lys av foreløpige studiedata må kunne forvente en vedvarende effekt hos de pasientene som oppnår respons og står på kontinuerlig behandling med luspatercept. Den medisinske fageksperten opplyser at pasienter vil kunne få en forverret anemi etter hvert som de blir eldre (med alderen avtar bloddannelsen i beinmargen), eller være i behov av høyere Hb på grunn av for eksempel hjertesykdom, menstruasjon eller gastroblødning. Dette må utredes og håndteres parallelt. Fageksperten påpeker videre viktigheten av å holde øye med langtidsresultatene for luspatercept, men ut ifra sykdommen og utviklingen av denne, er det ikke noe som tilsier at effekten av luspatercept vil opphøre over tid. DMP konkluderer med at antagelsen om vedvarende effekt for luspatercept-respondere er akseptabel. Det er inkludert en fast seponeringsrate for luspatercept på 5,98 % per modellsyklus, dvs. hver 24. uke, som tilsvarer seponeringsrate av alle årsaker i BELIEVE-studien. Modellen kan derfor sies å delvis fange opp en eventuelt avtagende effekt.

Transfusjonsbyrde

Pasientene som ikke responderer på behandling med luspatercept følges opp som ikke-respondere. I innsendt analyse fra BMS fortsetter disse pasientene fra den TB-helsetilstanden de befant seg i ved evalueringstidspunktet i uke 48, mens overgangene mellom de ulike TB-helsetilstandene deretter er lik som i komparatorarmen. Dette fører til at en større andel av ikke-respondere på luspatercept befinner seg i helsetilstander uten behov eller med lavt behov for transfusjoner sammenlignet med komparatorarmen på samme tidspunkt. Ifølge medisinsk fagekspert er dette ikke en klinisk plausibel situasjon med mindre pasientene som fikk luspatercept hadde lavt transfusjonsnivå før behandlingsoppstart. Modelleringen av TB-helsetilstandene for ikke-respondere på luspatercept er derfor ikke plausibel, siden det antas lavere transfusjonsbyrde over tid også for disse pasientene sammenlignet med komparator.

For komparatorarmen har BMS antatt at overganger mellom TB-helsetilstander observert i studien fram til uke 48 også gjelder for resten av modellhorisonten. Pasienter som får dagens behandling, ender dermed opp i høyere TB-helsetilstander over tid i innsendt analyse fra BMS, henholdsvis ca. 20 % i MTB, 80 % i HTB og noen få i LTB-helsetilstand fra år 3 og videre. Den medisinske fageksperten forteller at pasientene ikke nødvendigvis vil ha større behov for transfusjoner over tid, men at noen kan få større

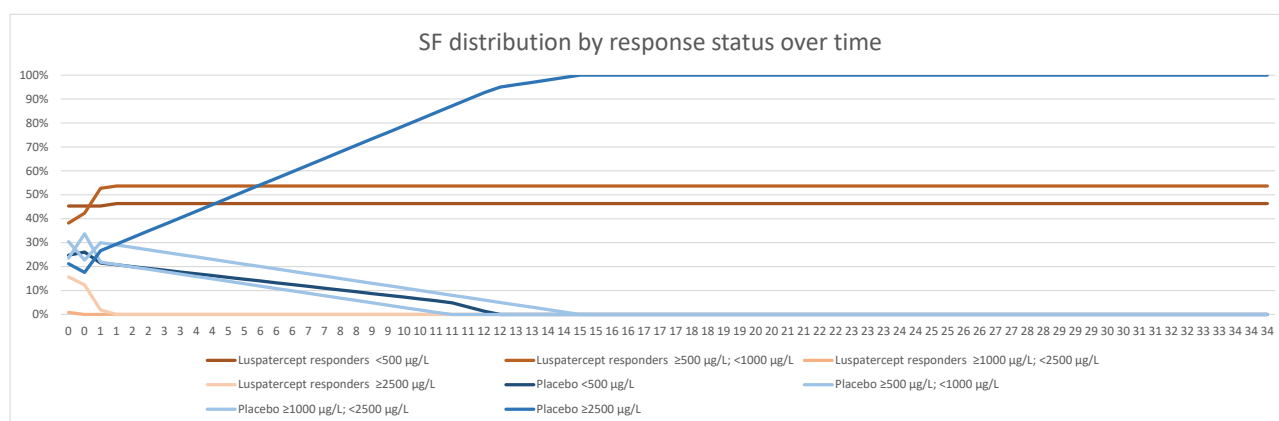
behov på grunn av komorbiditeter. De som er transfusjonsavhengige vil ha behov for ca. 2-3 enheter hver 3-4. uke⁸ og de fleste av pasientene som får BSC har dette behovet.

DMP har derfor endret modellering av transfusjonsbyrde over tid slik at ikke-respondere på luspatercept og pasienter på komparator går tilbake til transfusjonsbyrde ved baseline etter evalueringstidspunktet i uke 48. Dette innebærer at pasienter som ikke responderer på luspatercept (definert som $\geq 33\%$ reduksjon fra baseline i antall RBC-enheter transfundert mellom ukene 25 og 48) fordeles i TB-helsetilstandene med tilsvarende andeler som da de gikk inn i modellen og forblir der. Det samme gjelder for pasienter i BSC-armen. Det er brukt samme fordeling i TB-helsetilstandene etter uke 48 i begge behandlingsarmene, tilsvarende det pasientene «gikk inn» i modellen med (vist i Tabell 6). Denne endringen gjør at IKER øker.

SF-nivå

Modellering av SF-nivå er basert på BELIEVE-data for de første 96 ukene, og er deretter ekstrapolert. I BELIEVE-studien ble det observert en forbedring i SF-nivå hos luspatercept-respondere. Ved uke 96 hadde 72 % av luspatercept-responderne SF-nivå $< 1000 \mu\text{g/L}$, sammenlignet med 44 % ved baseline (datakutt januar 2019, ITT-populasjonen).

I BMS grunnanalyse har alle luspatercept-respondere SF-nivå $< 1000 \mu\text{g/L}$ fra uke 120 og i resten av tidshorisonten (Figur 4). Til sammenligning har 50 % av pasientene i placebo-armen SF-nivå $< 1000 \mu\text{g/L}$ ved uke 120. Pasientene i placebo-armen beveger seg mot høyere SF-nivå over tid, og etter om lag 15 år (ved alder 33 år) har alle pasientene i placebo-armen SF $\geq 2500 \mu\text{g/L}$. BELIEVE-data viser ingen tydelig trend til forverring av SF-nivå i placebo-armen (år 0-1,8 i Figur 4). Basert på studiedata synes ekstrapoleringen av SF-nivå i placeboarmen derfor ikke å være sannsynlig. I egen hovedanalyse har DMP ikke brukt SF-nivå til å modellere komplikasjoner og jernkelerende behandling slik BMS har gjort.



Figur 4 Andel pasienter i SF-kategorier over tid (år) for luspatercept-respondere og placebo-behandlede pasienter i BMS grunnanalyse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

⁸ To enheter hver 4. uke, vil si 6 enheter/12 uke som tilsvarer MTB ($> 5 - \leq 7$ enheter). Tre enheter hver 3. uke vil si 12 enheter/12 uke, som tilsvarer HTB (> 7 enheter).

Komplikasjoner

Den medisinske fageksperten som DMP har konsultert, oppgir at risiko for komplikasjoner hovedsakelig er knyttet til konsekvensen av jernavleiring i organer. Høye SF-nivåer over tid kan blant annet føre til leverskade og hjerteskaade med alvorlig hjertesykdom. Sekundær kreft er også i stor grad knyttet til jernavleiring.

Det er foreløpig ikke vist i kliniske studier at behandling med luspatercept kan redusere komplikasjoner hos pasienter med betatalassemi.

BMS har brukt SF-nivå som et surrogatendepunkt for komplikasjoner i analysen. Siden pasientene over tid får lavere SF med luspatercept og høyere SF med komparator i BMS grunnanalyse, gir dette færre komplikasjoner i luspatercept-armen.

DMP har i egen hovedanalyse ikke inkludert en behandlingseffekt på komplikasjoner av følgende grunner:

- I BELIEVE-studien ble det observert en forbedring i SF-nivå med luspatercept sammenlignet med placebo. DMP mener imidlertid at ekstrapoleringen av SF-nivå i innsendt modell fra BMS ikke er plausibel (se over). Dette bidrar i neste omgang til at modelleringen av komplikasjoner også er usikker.
- CADTH⁹ i Canada har metodevurdert luspatercept ved transfusjonsavhengig betatalassemi (20). I denne metodevurderingen uttalte kliniske eksperter at SF-nivå ikke er en pålitelig indikator for jernoverskudd siden det er hyppige svingninger i disse målingene. De kliniske ekspertene mente at jernkonsentrasjon i lever og myokard kunne være mer pålitelige indikatorer på jernoverbelastning. I BELIEVE-studien ble det ikke vist signifikante endringer i jernkonsentrasjon i lever eller myokard etter behandling med luspatercept i 96 uker (3).
- BMS har ikke levert dokumentasjon som viser at behandlingseffekt på SF korresponderer med en behandlingseffekt på komplikasjoner, og heller ikke dokumentasjon på at det er en konsistent sammenheng mellom SF og komplikasjoner. CADTH søkte etter publisert litteratur på pålitelighet og validitet av SF hos pasienter med talassemi. De fant at flertallet av publikasjonene støttet en sammenheng mellom SF og komplikasjoner som jernoverskudd i hypofyse (21), milt (22), hjerte (23-27) og lever (24, 26-28), og uregelmessigheter i QT-parametere (29). I noen andre studier var korrelasjonen mellom SF og jernoverskudd svak (30, 31), og ikke alle studier støttet en korrelasjon (28, 32, 33). CADTH oppsummerer med at det er lav kvalitet på dokumentasjonen, og at det mangler studier som har undersøkt om SF er pålitelig og responsiv.
- Nytttevektene ved medium og høy transfusjonsbyrde er lave (se kapittel 3.4.3). DMP vurderer derfor at det er rimelig å anta at nytteetap ved komplikasjoner allerede inngår i nyttevektene for de transfusjonsavhengige helsetilstandene.

Dødelighet

Pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi har kortere forventet levetid enn generell befolkning. Det foreligger ikke dødelighetstall for Norge. Den medisinske fageksperten henviser til en kohortstudie fra Hellas i 2011 hvor det ble estimert en overlevelse på ca. 65 % i 50-årsalder (9). Hjertesykdom har ifølge fageksperten vært hovedårsaken til dødsfall hos denne pasientpopulasjonen.

⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Risikoen for død som følge av hjertesykdom er imidlertid redusert etter at jernkelerende behandling er tatt i bruk. Økt dødelighet hos pasientpopulasjonen er inkludert i modellen.

I innsendt analyse fra BMS gir luspatercept en leveårsgevinst ved at SF-nivå bedres over tid og komplikasjoner reduseres. Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med luspatercept kan forbedre overlevelse, og det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere dette. DMP har ikke inkludert effekt av luspatercept på komplikasjoner i egen hovedanalyse (se over), og behandlingen gir dermed heller ikke en leveårsgevinst i DMPs hovedanalyse.

Den medisinske fageksperten vurderer at dersom luspatercept innføres til bruk innenfor gjeldende indikasjon, vil antall blodtransfusjoner og SF-nivå kunne bli redusert. Dette vil kunne føre til færre komplikasjoner (hjertesykdom, leversykdom og sekundær kreft) som følge av jernopphopning. Det er dermed ikke urimelig å forvente at pasienter som får behandling med luspatercept vil ha bedre overlevelse, men dette er foreløpig usikkert.

DMP legger til grunn samme modellering av effekt som i BMS sin grunnanalyse, men gjør følgende endringer i egen hovedanalyse:

- *modellering av transfusjonsbyrde over tid er endret slik at ikke-respondere på luspatercept og pasienter på komparator går tilbake til transfusjonsbyrde ved baseline.*
- *behandlingseffekt på komplikasjoner er ekskludert*

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som mottok luspatercept i BELIEVE-studien (minst 15 % av pasientene) var hodepine, skjelettsmerter og artralgi (leddsmerter). Skjelettsmerte, asteni (muskelsvakheter), fatigue (tretthet), svimmelhet og hodepine forekom generelt oftere i de første 3 månedene av behandlingen. Grad 3-hendelser ble rapportert hos 4 pasienter (1,8 %) som ble behandlet med luspatercept (placebo 0 %). Den vanligste rapporterte bivirkningen av grad 3 eller høyere var hyperurikemi. De mest alvorlige bivirkningene rapportert i studien inkluderte tromboemboliske hendelser som dyp venetrombose, iskemisk slag, portal venetrombose og lungeemboli

Behandlingsavbrudd på grunn av en bivirkning skjedde hos 2,6 % av pasienter behandlet med luspatercept. Bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var artralgi, ryggmerter, skjelettsmerter og hodepine. Artralgi førte til seponering av behandlingen hos 1 pasient (1,0 %).

Skjelettsmerte ble rapportert hos 19,7 % av betatalassemi-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 8,3 %). Skjelettsmerte var vanligst de første tre månedene (16,6 %) sammenlignet med måned 4–6 (3,7 %). De fleste hendelser (41/44 hendelser) var grad 1–2, med 3 hendelser grad 3. En av de 44 hendelsene var alvorlig, og 1 hendelse førte til seponering av behandlingen.

Artralgi ble rapportert hos 19,3 % av betatalassemi-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 11,9 %). Artralgi førte til seponering av behandlingen hos 2 pasienter (0,9 %).

Tromboemboliske hendelser (inkludert dyp venetrombose, portal venetrombose, iskemisk slag og lungeemboli) oppstod hos 3,6 % av betatalassemi-pasienter som fikk luspatercept (placebo 0,9 %). Alle hendelsene ble rapportert hos pasienter som hadde gjennomgått splenektomi og hadde minst én annen risikofaktor.

Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) av grad 3/4 rapportert i BELIEVE-studien er vist i Tabell 11.

Tabell 11. Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) av grad 3/4 per behandlingsarm, som observert i BELIEVE-studien opptil uke 48 (12)

Hendelse	Luspatercept + BSC (n=223)	Placebo + BSC (n=109)
Rygg smerter	1,3 %	0,9 %
Øvre luftveisinfeksjon	0,9 %	0,0 %
Hodepine	0,4 %	0,9 %
Skjelettsmerter	1,3 %	0,0 %
Hoste	0,4 %	0,0 %
Diaré	0,4 %	0,0 %
Faryngitt	0,4 %	0,0 %
Oppkast	0,4 %	0,0 %
Hypertensjon	1,8 %	0,0 %
Hyperurikemi	2,7 %	0,0 %
Viral øvre luftveisinfeksjon	0,4 %	0,0 %
Gastroenteritt	0,9 %	0,0 %
Forhøyet jernkonsentrasjon i lever	2,7 %	0,9 %
Pasienter med minst 1 TEAE	29,1 %	15,6 %

Innsendt helseøkonomisk modell

Alle behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) av grad 3/4 fra BELIEVE-studien, som vist i Tabell 11, inngår i den helseøkonomiske modellen, etter konvertering til 24-ukers insidensrater. Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) og kostnader knyttet til behandlingsrelaterte bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 3.4.3 og 4.1.2.6).

I modellen er det også inkludert grad 3/4 bivirkninger som oppstår ved jernkelerende behandling, og bivirkningsfrekvensen for hver type jernkelerende legemiddel hentet fra litteraturen (Tabell 12). Nyttetap ved og kostnader for behandling av disse bivirkninger er tatt hensyn til (se kapittel 3.4.3 og 4.1.2.6).

Tabell 12. Grad 3/4 bivirkninger ved jernkelerende behandling (fra innsendt dokumentasjon).

Hendelse	DFP	DFO	DFX
Agranulocytose	0,6 %	0,0 %	0,0 %
Nøytropeni	2,5 %	0,0 %	0,0 %
Hepatitt	0,0 %	0,0 %	0,7 %
Fanconi syndrom	0,0 %	0,0 %	0,8 %
Kilde: Bentley et al. (2013) (34)			

DMPs vurdering

BMS har inkludert grad 3/4 behandlingsrelaterte bivirkninger for luspatercept og jernkelerende behandling i den helseøkonomiske modellen. Forhøyet jernkonsentrasjon i lever er ikke inkludert i analysen som en egen bivirkning. Forekomsten av denne bivirkningen var noe høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. BMS skriver at grunnen til eksklusjon er at modellen inkluderer en egen helsetilstand for leverkomplikasjoner. Dette anses som akseptabelt, gitt at bivirkninger ikke påvirker analysens resultat i vesentlig grad.

Subgruppeanalyser i BELIEVE-studien viste en trend til bedre effekt av luspatercept for splenektomerte pasienter (3). Dette gjenspeiles i det samlede effektestimateret i analysen. Studien rapporterte imidlertid noen flere tromboemboliske hendelser i splenektomerte luspatercept-behandlede pasienter sammenlignet med de som fikk placebo. Modellen tar ikke hensyn til disse bivirkningene. Andel splenektomerte i klinisk praksis er ukjent, men anslås å være liten. En eventuell inklusjon av disse hendelsene vil kunne øke relaterte bivirkningskostnader og nyttetap i luspatercept-behandlede pasienter, men IKER antas å være påvirket i liten grad.

DMP mener at den modellerte bivirkningsprofilen generelt er i samsvar med den rapporterte sikkerhetsprofilen av luspatercept i kliniske studier. DMP aksepterer innsendt modellering av bivirkninger, uten en inngående vurdering.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt i BELIEVE-studien med det generiske instrumentet SF-36¹⁰ og det sykdomsspesifikke instrumentet TranQoL¹¹ (35). TranQoL er spesielt utviklet for voksne pasienter med betatalassemi (12). Studiepasientene svarte på begge spørreskjemaene ved baseline og hver 12. uke mens de stod på behandling.

I BELIEVE-studien ble det ikke observert forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placebogruppen, hverken med SF-36 eller TranQoL.

Tabell 13 SF-36-resultater fra BELIEVE (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC	Totalpopulasjon
SF-36 Fysisk komponent			
Screening, gjennomsnitt	N=210 49,0	N=103 49,2	N=313 49,0
Uke 48, gjennomsnitt	N=176 48,4	N=88 49,5	N=264 48,8
SF-36 Mental komponent			
Screening, gjennomsnitt	N=210 48,9	N=103 50,0	N=313 49,3
Uke 48, gjennomsnitt	N=176 48,8	N=88 49,1	N=264 48,9

Det er mulig å konvertere SF-36-skår til EQ-5D (EuroQoL- 5 dimensjons). Resultatene viste ikke noen trender til at transfusjonsbyrde eller jernkonsentrasjon påvirket pasientenes livskvalitet ifølge BMS. BMS mener at SF-36 ikke fanger opp endringer i livskvalitet som er spesifikke og relevante for denne pasientpopulasjonen, som for eksempel betydning av blodtransfusjoner, jernoverskudd, anemi og komplikasjoner. BMS skriver at det ikke finnes en algoritme for å konvertere TranQoL til EQ-5D.

BMS har derfor brukt eksterne livskvalitetsdata i modellen, hovedsakelig fra en «time trade-off» (TTO)-vignettstudie som BMS selv har gjennomført (36), se under.

Innsendt helseøkonomisk modell

I innsendt helseøkonomisk modell benyttes nyttevekter for helsetilstandene:

- Transfusjonsuavhengig (TI)
- Lav transfusjonsbyrde (LTB)
- Medium transfusjonsbyrde (MTB), og
- Høy transfusjonsbyrde (HTB)

Nyttevektene er hentet fra utvalgte publikasjoner og er vist i Tabell 14. Verdier i BMS sin grunnanalyse, samt alternative verdier fra litteraturen, er vist i tabellen. I metodevurderingen av Zynteglo (ID2019_046), ble nyttevekter fra Matza et al benyttet. BMS har brukt disse i en scenarionalyse.

¹⁰ SF-36: Short Form Health Survey-36 item er et generisk spørreskjema som måler pasientrapportert helse. Skårene varierer fra 0-100; lavere skår indikerer lavere funksjonsevne.

¹¹ TranQoL: transfusion dependent QoL questionnaire

Tabell 14. Nyttevekter som brukes i modellen (fra innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Transfusjons-uavhengig		
Grunnanalyse	0,915	Matza et al (37). Kalibrert til aldersspesifikk nyttevekt i UK.
Alternativ	0,93	Matza et al (37). Metodevurdering Zynteglo (7)
Lav transfusjonsbyrde		
Grunnanalyse	0,75	Grazzi et al (36)
Alternativ	0,81	Goss et al (38)
	0,79	Matza et al (37). Metodevurdering Zynteglo (7)
Medium transfusjonsbyrde		
Grunnanalyse	0,57	Grazzi et al (36), vektet gjennomsnitt av nyttevekter ved ulike ICT
Alternativ	0,763	Karnon et al (39), vektet gjennomsnitt av nyttevekter ved ulike ICT
	0,63	Matza et al (37). Metodevurdering Zynteglo (7)
Høy transfusjonsbyrde		
Grunnanalyse	0,37	Grazzi et al (36)
Alternativ	0,5	Goss et al (38)

I modellen er det videre inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger av grad 3/4 ved behandling med luspatercept og jernkelerende legemidler, samt nyttetap ved SF-relaterte komplikasjoner (Tabell 15, Tabell 16, Tabell 17). Årlige nyttetapsverdier hentet fra eller beregnet ut ifra litteraturen er videre justert til modellsyklus og multiplisert med observert frekvens fra studien for hver behandlingsarm (se Kapittel 3.4.2 for frekvens).

Tabell 15. Nyttetap ved bivirkninger av luspatercept (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Nyttetapsverdi	Kilde
Ryggsmerter	0,036	Weidlich et al., 2016 (40). Gjennomsnittlig varighet 7 dager
Artralgi	0,036	Weidlich et al., 2016 (40). Gjennomsnittlig varighet 7 dager
Diaré	0,014	Karnon et al., 2008 (39). Gjennomsnittlig varighet 5 dager
Oppkast	0,014	Karnon et al., 2008 (39). Gjennomsnittlig varighet på 7 dager

Tabell 16. Nyttetap ved bivirkninger av jernkelerende behandling (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Nyttetapsverdi	Kilde
Agranulocytose	0,54	Bentley et al., 2013 (34). Gjennomsnittlig varighet 7 dager.
Nøytropeni	0,218	Bentley et al., 2013 (34). Gjennomsnittlig varighet 1 dag.
Hepatitt	0,23	Bentley et al., 2013 (34). Gjennomsnittlig varighet ett år.

Tabell 17. Nyttetap ved komplikasjonstilstander (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Nyttetapsverdi	Kilde
Kardiovaskulære	0,114	Karnon et al., 2012 (41)
Endokrine	0,080	Vektet gjennomsnitt av nyttetapsverdier for diabetes, hypotyroisme, hypoparatyroisme og hypogonadisme fra Karnon et al., 2012. (41)
Diabetes	0,133	
Hypotyroisme	0,067	
Hypoparatyroisme	0,067	
Hypogonadisme	0,067	
Lever	0,080	Antatt lik endokrine komplikasjoner
Flere komplikasjoner	0,144	Karnon et al., (2008) og Weidlich et al., (2016) (39, 40) Forutsetningen er gjort basert på nyttetapsverdiene for de enkelte komplikasjonene, ettersom det ikke var noen relevant kilde for denne parameteren.

DMPs vurdering

Resultater fra BELIEVE-studien

DMP mener det er positivt at livskvalitetsdata er samlet inn direkte fra pasientene i den samme studien som ligger til grunn for relativ effekt. I BELIEVE-studien ble det imidlertid ikke observert forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placebogruppen, hverken med SF-36 eller TranQoL. DMP mener, slik EMA også har påpekt (3), at det dermed kan stilles spørsmål ved i hvilken grad den reduksjonen i transfusjonsbyrde som er vist for luspatercept er av klinisk relevans. BMS presenterer noen mulige forklaringer på studieresultatene. For det første vil forbedringer i livskvalitet, på grunn av færre sykehusbesøk for å få blodtransfusjoner, være vanskelig å fange opp i en studiesetting fordi pasientene likevel måtte møte til regelmessige studiebesøk. For det andre ble målinger av helse relatert livskvalitet gjort ved fastsatte tidspunkt (hver 12. uke), og sammenfalt ikke nødvendigvis i tid med blodtransfusjoner. For det tredje kan studievarigheten ha vært for kort til å kunne fange opp livskvalitetsgevinster av færre blodtransfusjoner på sikt, slik som redusert jernopphopning og mindre behov for jernkelerende behandling. Disse påstandene kan imidlertid ikke verifiseres basert på tilgjengelige data.

Den medisinske fageksperten mener at antall blodtransfusjoner forventes å bli redusert ved behandling med luspatercept, og at dosen av jernkelerende behandling forhåpentligvis kan reduseres. Dette vil føre til mindre tid på sykehus, mer tid til arbeid/utdanning/familie, og færre komplikasjoner som følge av jernopphopning. Dette vil totalt sett kunne føre til at pasienten får bedre livskvalitet over tid, men at dette ikke var målbart under studiens oppfølgingstid.

Nyttevekter for helsetilstandene

BMS har brukt nyttevekter fra litteraturen i modellen, og viser til 4 aktuelle publikasjoner i innsendt dokumentasjon. De innsendte studiene er vignettstudier der enten personer fra den generelle befolkningen (Grazi et al 2020, Matza et al 2018, Karnon et al 2008) eller MDS-pasienter (Goss et al 2006) vurderer hypotetiske helsetilstander ved bruk av TTO-metode. I BMS sin grunnanalyse er nyttevekter fra Grazi et al brukt for de transfusjonsavhengige helsetilstandene. Denne studien har BMS/Celgene¹² selv

¹² hhv. nåværende og tidligere MT-innehaver for luspatercept

utført og finansiert. DMP mener det generelt er stor usikkerhet knyttet til nyttevekter basert på vignettstudier. Slike nyttevekter representerer preferanser for en spesifikk helsetilstand, heller enn erfaringen fra den faktiske pasientgruppen. Hvordan pasienter opplever en helsetilstand vil variere, og dette er vanskelig å fange opp i en vignettbeskrivelse. Det er derfor usikkert i hvilken grad nyttevekter fra vignettstudier samsvarer med nyttevekter som er samlet inn direkte fra pasientene ved bruk av generiske preferansebaserte måleinstrumenter.

DMP er bekymret for at nyttevektene fra vignettstudiene synes å være svært lave, og mangler «face validity». Dette gjelder særlig de mest alvorlige helsetilstandene med medium og høy transfusjonsbyrde, som i grunnanalysen til BMS har nyttevekter på hhv. 0,57 og 0,37. DMP har funnet to studier som har målt helserelatert livskvalitet hos pasienter med betatalassemi ved bruk av EQ-5D (42, 43). nyttevektene er høyere i disse studiene enn i vignettstudiene BMS har sendt inn. I studien av Seydifar et al 2016 (43), som inkluderte 528 pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi, ble det funnet EQ-5D-verdier på 0,87 og 0,81 for pasienter som fikk jernkelerende behandling henholdsvis oralt og som injeksjon. Av de inkluderte pasientene hadde 35 % hjertekomplikasjoner, 15 % diabetes og 6 % hepatitt. Javanbakht et al 2015 (42) fant en gjennomsnittlig EQ-5D-skår på 0,87 (95 % KI 0,83-0,89) hos de 90 studiepasientene med betatalassemi som fikk blodtransfusjoner og jernkelerende behandling. Begge disse studiene er utført i Iran. De fleste norske talassemipasienter er opprinnelig fra Midtøsten eller Asia, og resultatene kan derfor være overførbare til aktuell norsk populasjon, selv om dette er usikkert.

BMS har antatt at jo høyere transfusjonsbyrde en pasient har, jo lavere er livskvaliteten. DMP er enig i at det å være avhengig av regelmessige blodtransfusjoner, med tilhørende tidsbruk, ubehag og risiko for komplikasjoner, vil ha en negativ innvirkning på pasientens livskvalitet. DMP mener imidlertid at det ikke virker rimelig at ulik grad av transfusjonsbyrde gir så store utslag i pasientenes livskvalitet som det BMS har lagt til grunn, særlig siden nyttetap ved komplikasjoner og ved bivirkninger av jernkelerende behandling kommer i tillegg og gjør at nyttevektene reduseres ytterligere. BMS har antatt en nyttevekt på 0,37 ved høy transfusjonsbyrde og 0,75 ved lav transfusjonsbyrde, basert på vignettstudien til Grazzi. I denne studien er det antatt transfusjoner med varighet 6-9 timer hver 3. uke ved høy transfusjonsbyrde og transfusjoner med varighet 3-8 timer hver 4. -5. uke ved lav transfusjonsbyrde. I begge tilfeller er pasientene avhengig av regelmessige transfusjoner, og selv om det er noe forskjell i hyppighet og varighet av transfusjoner mellom de to helsetilstandene, synes en forskjell i nyttevekt på 0,38 mellom tilstandene å være lite plausibelt.

I egen hovedanalyse har DMP brukt de høyeste nyttevektene for hver helsetilstand fra de ulike vignettstudiene, i et forsøk på å bedre «face validity». En svakhet er at nyttevektene da er hentet fra ulike kilder. Disse nyttevektene er trolig også for lave, særlig ved høy transfusjonsbyrde, og det er fortsatt stor forskjell i helsenytte mellom helsetilstandene. DMP inkluderer imidlertid ikke nyttetap ved komplikasjoner eller ved bivirkninger av jernkelerende behandling i egen hovedanalyse (se under), og dette kan trolig i noen grad kompensere for de lave nyttevektene. I en scenarioanalyse har DMP satt nyttevekten lik i alle de transfusjonsavhengige helsetilstandene. nyttevekten er satt til 0,84, som er et gjennomsnitt av EQ-5D-verdiene funnet i studien av Seydifar hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi. nyttevekter basert på pasientrapporterte målinger, gjort med EQ-5D, er i tråd med DMPs retningslinjer.

Tabell 18 Nyttevekter brukt i ulike analyser

Helsetilstand	BMS grunnanalyse		DMP hovedanalyse		DMP scenarioanalyse	
	Nyttevekt	Kilde	Nyttevekt	Kilde	Nyttevekt	Kilde
TI	0,915	Matza	0,915	Matza	0,915	Matza
LTB	0,75	Grazzi	0,81	Goss	0,84	Seydifar, gjennomsnitt
MTB	0,57	Grazzi	0,763	Karnon		
HTB	0,37	Grazzi	0,5	Goss		

Komplikasjoner

DMP har utelatt komplikasjoner fra egen hovedanalyse, se kapittel 3.4.1. Det betyr at nyttetap ved komplikasjoner (Tabell 17) heller ikke er inkludert i analysen. DMP vurderer imidlertid at det er rimelig å anta at nyttetap ved komplikasjoner allerede inngår i nyttevektene for de transfusjonsavhengige helsetilstandene. Det kan i så fall bidra til å forklare at nyttevektene ved medium og høy transfusjonsbyrde er så lave.

Bivirkninger

BMS har inkludert nyttetap ved bivirkninger av luspatercept og jernkelerende behandling. Jernkelerende behandling er beskrevet i vignettene i studiene som brukes til å informere nyttevektene i helsetilstandene. DMP har derfor ikke tatt med nyttetap ved bivirkninger av jernkelerende behandling i egne analyser, for å unngå dobbelttelling. For luspatercept har DMP lagt til grunn samme nyttetap ved bivirkninger som BMS.

Aldersjustering

Populasjonen blir eldre i løpet av den modellerte tidshorizonten og nyttevektene må derfor justeres for alder. Dette var ikke utført korrekt i innlevert modell fra BMS. DMP har korrigert aldersjustering i modellen i egne analyser. Denne endringen har liten betydning for analyseresultatet.

Estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER. Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placeboarmen i løpet av oppfølgingstiden i BELIEVE-studien. Det er også mangelfull dokumentasjon på sammenhengen mellom transfusjonsbyrde og helse relatert livskvalitet. Den medisinske fageksperten støtter imidlertid at redusert transfusjonsbyrde generelt vil forbedre helse relatert livskvalitet hos en person med betatalassemi. Nyttvekter i transfusjonsavhengige helsetilstander framstår som urimelig lave (mangler «face validity») i BMS grunnanalyse, og DMP har valgt andre kilder hvor nyttevektene ligger noe høyere i egen hovedanalyse. DMP har også utelatt nyttetap ved komplikasjoner og ved bivirkninger av jernkelerende behandling, og vurderer at dette inngår i nyttevektene for de transfusjonsavhengige helsetilstandene. Aldersjustering av nyttevektene er utført.

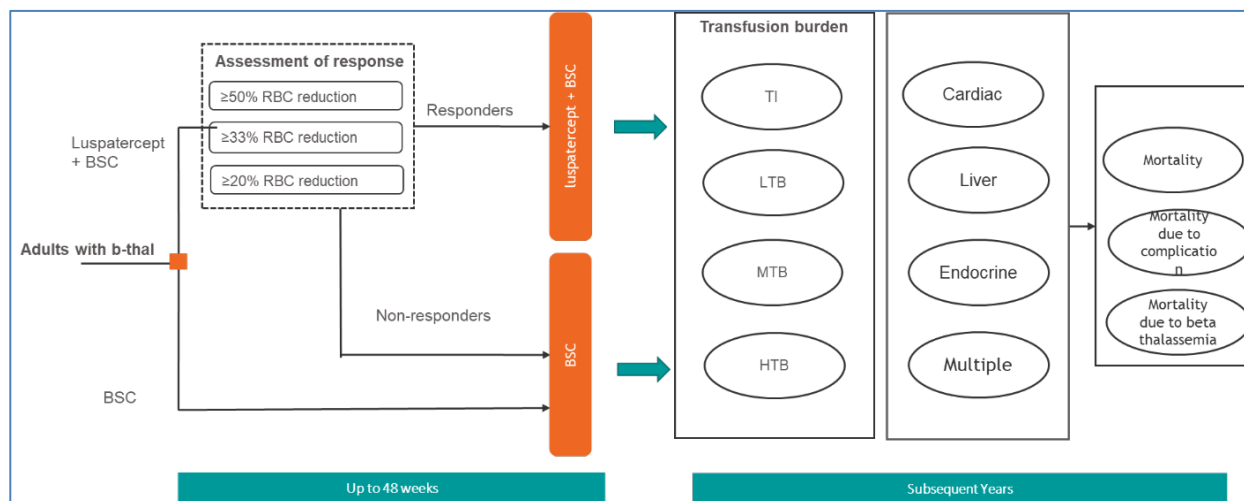
4 Økonomisk analyse

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes luspatercept + BSC med BSC alene. BMS har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA). Resultatene av kostnadseffektivitetsanalysen er presentert som en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER), dvs. merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) eller som merkostnad per vunne leveår (LYG).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

BMS har utviklet en semi-Markov modell basert på lignende modeller i litteraturen, klinisk effektdata fra BELIEVE-studien og innspill fra kliniske eksperter. Modellen illustreres i Figur 5, og består av et beslutningstre opptil 48 uker etterfulgt av en Markov-modell med tre hovedhelsetilstander: komplikasjonsfri, ikke komplikasjonsfri og død (absorberende tilstand).



Figur 5. Illustrasjon over modellstrukturen benyttet av BMS (fra innsendt dokumentasjon).

En oppsummering av dataene benyttet i den helseøkonomiske modellen, som er beskrevet gjennom rapporten, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Den innsendte helseøkonomiske modellen består av et beslutningstre opptil uke 48 etterfulgt av en Markov-modell med flere gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike stadier i behandlingen av betatalassemi. Valg av helseøkonomisk modell er begrunnet og modellstrukturen er greit beskrevet i innlevert dokumentasjon.

Søket utført til å identifisere relevante modeller i litteraturen er imidlertid utilstrekkelig dokumentert, men modelltypen er generelt beskrevet i faglig litteratur. DMP vurderer at modellstrukturen generelt egner seg til å modellere behandlingsforløpet for pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.

Til tross for at flere parametere kan endres, burde modellen vært mer fleksibel. Blant annet var det ønskelig å endre tidspunktet for evaluering av respons fra uke 48 til uke 24 i hovedanalysen. BMS informerte DMP om at en slik funksjon ikke finnes i modellen, og det ble heller ikke gitt noen informasjon om hvordan dette kunne løses.

Modellen preges generelt av å inneholde i overkant mye informasjon, parametere og antagelser, og kunne med fordel vært enklere og inneholde færre variabler. I tillegg var det avvik mellom enkelte kilder i modellen og innsendt dokumentasjon som måtte avklares med BMS. DMP har også oppdaget enkelte feil i modellen som er korrigert og som gir mindre utslag på IKER, f.eks. manglende aldersjustering, gjennomsnittsvekt til beregning av ICT-dose (50 kg i stedet for 57,8 kg som i studien), seponeringsrate, administrasjonskostnad for DFO og DRG-pris. Disse endringer omtales ikke nærmere i rapporten.

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen mangler transparens, bærer preg av å være unødig kompleks og flere parametere mangler «face validity» (umiddelbar troverdighet). Vi vil til tross for usikkerheten i dokumentasjonen og i modellen presentere analyser da vi mener dette vil kunne gi innsikt i hvilket område forventet nytte og ressursbruk ved bruk av luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi ligger.

4.1.1 Analyseperspektiv

Det benyttes et begrenset helsetjenesteperspektiv i analysen. Modellen har en tidshorisont på 40 år, med mulighet for å endre mellom 10 til 70 år. Det benyttes videre en sykluslengde på 24 uker med halvsyklus-korrigerings. Både nytte og kostnader diskonteres med 4 % årlig.

DMPs vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten benyttet i modellen er i tråd med DMPs retningslinjer (44). Sykluslengden på 24 uker er ikke i tråd med evalueringsintervaller i studien (12 uker), men vurderes som passende til å fange opp sykdomsforløpet. På bakgrunn av forventet overlevelse til denne pasientpopulasjonen, anses valg av tidshorisont som rimelig.

DMP godtar BMS sitt analyseperspektiv samt valg av diskonteringsrate, tidshorisont og sykluslengde med halvsyklus-korrigerings. Sykluslengden kunne gjerne ha vært kortere for å samsvare bedre med intervallene effekten ble målt ved i studien og anbefalingene i preparatomtalen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Innsendt helseøkonomisk modell inkluderer direkte kostnader, som følger:

- legemiddelkostnader for luspatercept og ICT (DFO, DFP, DFX)
- administrasjonskostnader for luspatercept og DFO
- monitoreringskostnader ved ICT
- kostnader knyttet til RBC-transfusjoner (enhetspris og besøk på poliklinikk for blodoverføring)
- kostnader knyttet til komplikasjonstilstander
- kostnader ved behandling av legemiddelbivirkninger (luspatercept og ICT).

4.1.2.1 Legemiddelkostnader

Alle legemiddelpriser i analysen er hentet fra DMPs nettsider i 2022 (45), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.) (se Tabell 19). Det antas at hetteglass ikke deles.

Tabell 19. Legemiddelpriser (NOK, maksimal AUP uten mva.) for legemidlene som inngår i modellen (fra innsendt dokumentasjon).

Virkestoff (handelsnavn)	Legemiddelform	Hyppighet av administrering	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (maks AUP uten mva.)
Luspatercept (Reblozyl)	Pulver til injeksjonsvæske	Hver tredje uke	25 mg	1 stk. (hetteglass)	14 142,24
			75 mg	1 stk. (hetteglass)	41 970,32
Deferoksaminmesilat – DFO (Desferal)	Pulver til injeksjonsvæske	6 ganger per uke	500 mg	10 stk. (hetteglass)	419,92
Deferipron – DFP (Ferriprox)	Tablett	3 ganger daglig	500 mg	100 stk.	1 957,28
			1 000 mg	50 stk.	1 957,28
Deferasiroks – DFX (Exjade)	Tablett	1 gang daglig	90 mg	90 stk.	5 269,84
			180 mg	90 stk.	10 638,32
			360 mg	90 stk.	20 972,88

Luspatercept

I beregninger av legemiddelkostnadene for luspatercept legger BMS følgende til grunn:

- Dosering 1,0 mg/kg administrert én gang hver 3. uke, i henhold til BELIEVE-studien og preparatomtalen.
- Relativ doseintensitet 97,2 % kalkulert ut ifra doseforsinkelser og doseendringer i BELIEVE.
- Vektfordeling hos ITT-populasjonen i BELIEVE. Pasienter med vekt ≤ 50 kg trenger to hetteglass med 25 mg luspatercept. Pasienter mellom 51 kg og 75 kg trenger ett hetteglass med 75 mg, og pasienter over 75 kg har behov for ytterligere ett hetteglass med 25 mg.

Jernkelerende behandling (ICT)

I beregninger av legemiddelkostnadene for ICT legger BMS følgende til grunn:

- Dosering av de ulike ICT-ene er avhengig av SF-verdier. Dette er basert på kliniske retningslinjer fra 2014 (46), og innspill fra medisinske fagekspertter som BMS har konferert med.
- Relativ doseintensitet 100 %.

- I løpet av en behandlingsuke, administreres 6 doser DFO, 21 doser DFP og 7 doser DFX.
- Gjennomsnittsvekt til ITT-populasjon i BELIEVE-studien.

Legemiddelkostnad for behandling med hvert av de jernkelerende legemidlene for en periode på 24 uker er vist i Appendiks 2. Legemiddelkostnaden for ICT totalt i hver modellsyklus og behandlingsarm varierer over tid. Fordeling av pasientene mellom de ulike ICT, dvs. DFO, DFP og/eller DFX er også tatt med i beregningene. Andelene er henholdsvis 19,21 %, 31,79 % og 66,23 %, som observert i BELIEVE-studien (subpopulasjon Nord-Amerika og Europa). For ITT-populasjonen er de respektive andelene på 29 % for DFO, 36 % for DFP og 59 % for DFX. Den totale andelen er høyere enn 100 %, ettersom noen pasienter brukte flere jernkelerende legemidler samtidig i BELIVE.

DMPs vurdering

I analysen til BMS er det benyttet legemiddelpriser med rabatt for luspatercept. I henhold til retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, skal det gjøres analyser med legemidlenes listepriis (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Rabatten er dermed ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, som baseres på offentlig maksimal AUP uten mva. DMP lager en scenarioanalyse med rabatterte priser etter avsluttede prisforhandlinger, resultater fra denne vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. Det er tatt hensyn til legemiddelsvinn ved beregning av legemiddelkostnader knyttet til behandling med luspatercept, som generelt er beregnet på en rimelig måte og hvor det er positivt at det brukes vektfordelingen fra studien. Vektfordelingen anses som ganske representativ for norsk pasientpopulasjon, ifølge innspill fra medisinsk fagekspert. Legemiddelkostnaden for luspatercept er en av parameterne som påvirker resultater mest.

Ifølge innspill fra medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med, representerer ICT-legemidlene (DFO, DFP og DFX) i analysen de tilgjengelige alternativene i norsk klinisk praksis, hvor det benyttes anbefalte startdoser fra gjeldende preparatomtaler. Dosene justeres videre opp og ned etter effekt. I norsk klinisk praksis velges vanligvis DFX, og trolig i noe større grad enn det som er rapportert i studien. DFO brukes i mindre grad enn DFX i norsk klinisk praksis. DFP brukes etter fagekspertens erfaring, mest som ledd i kombinasjons-behandlingen DFX + DFP. Endring av fordeling av de ulike ICT har svært liten betydning for resultatet, og for å ta hensyn til intern validitet beholder DMP fordelingen som ble observert i studien.

I BELIEVE ble det ikke vist signifikant endring fra baseline i daglig dose ICT etter 96 ukers oppfølgingstid, bare en trend til noe større reduksjon i daglig dose ICT for luspatercept sammenlignet med placebo. I BMS grunnanalyse er legemiddelkostnaden for ICT modellert til å være avhengig av SF-verdier i blodet. Pasientene i luspatercept-armen beveger seg mot lavere SF-nivå over tid, og dette fører til en tilsvarende reduksjon i kostnader for ICT-behandling. Pasientene i komparator-armen beveger seg mot høyere SF-nivå over tid, og dermed høyere ICT-kostnader. DMP mener at ekstrapoleringen av SF-nivå i innsendt modell fra BMS ikke er plausibel (se kapittel 3.4.1). Dette bidrar i neste omgang til at kostnadene for ICT i BMS grunnanalyse også er usikker. DMP endrer derfor til at kostnadene for ICT blir beregnet uavhengig av SF-nivå i egen hovedanalyse.

DMP legger en annen pakning for DFX til grunn i sine egne analyser, siden det finnes alternativer for Exjade med mye lavere avtalepris (RHF- pris) (Deferasiroks Accord). Det er ikke forskjell på maksimal AUP uten mva. mellom preparatene.

DMP endrer modellering av legemiddelkostnadene for ICT til å være uavhengig av SF-nivå. Alle legemiddelkostnader oppdateres til gjeldene maksimal AUP uten mva. Ellers benyttes det RHF-priser for legemidler hvor dette foreligger, og resultater basert på disse vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.2.2 Administrasjonskostnader

I analysen er det inkludert kostnader for administrasjon av luspatercept og DFO. DFP og DFX administreres peroralt og det er ikke kostnader for administrering av disse. Relevante enhetskostnader for administrasjon av hvert legemiddel som inngår i modellen, er vist i Tabell 20.

Tabell 20. Administrasjonskostnader for luspatercept og DFO (fra innsendt dokumentasjon).

Legemiddel	Administrasjonskostnad (NOK)	Kilde
Luspatercept	242,03 per subkutan administrasjon	SLV – Enhetskostnadsdatabase 2021 (47) (BMS grunnanalyse)
	NOK 485,41 per administrasjon hjemme	Burcombe et al., 2013 (48)
DFO	NOK 162 804 årlig	Bentley et al., 2013 (34)

DMPs vurdering

I henhold til preparatomtalen skal luspatercept administreres subkutan én gang hver 3. uke. Det er dermed rimelig å inkludere kostnader knyttet til administrasjon. Etter 6 måneder kan det velges en høyere administrasjonskostnad, som representerer kostnader for at helsepersonell administrerer luspatercept hjemme hos pasienten. Basert på innspill fra medisinske fageksperter i kapittel 3.1, vil egnede pasienter kunne administrere luspatercept selv hjemme. Det var ikke mulig for ekspertene å estimere andel pasienter det vil gjelde. I DMPs hovedanalyse antas det at luspatercept vil administreres på sykehus. Dersom majoriteten av pasientene etter hvert kan administrere legemiddelet hjemme, vil dette føre til lavere kostnader, uten at størrelsen av dette kan tallfestes.

DMP velger å beholde antagelsene i BMS sin grunnanalyse, hvor alle pasienter får luspatercept på sykehus. Dessuten påvirkes analysen i liten grad av endringer i administrasjonskostnaden til luspatercept. BMS sitt estimat på administrasjonskostnader for DFO er ikke validert og derfor usikkert, men har liten betydning for resultatet og er derfor ikke endret.

4.1.2.3 Monitoreringskostnader ved ICT

I modellen er det inkludert monitoreringskostnader ved behandling med jernkelerende legemidler. Til beregning av disse kostnadene benyttes kostnadstyper med tilhørende årlig frekvens for monitorering, hentet fra Bentley et al (34), en publikasjon av en kost-nytte analyse av DFP i Storbritannia. Disse, samt tilhørende enhetskostnad og kilde for hver kostnadstype er vist i Appendiks 2. Kostnadene påløper for de pasientene som behandles med ICT, som er modellert basert på andelen pasienter som mottok DFO, DFP og DFX i BELIEVE-studien (se også kapittel 4.1.2.1). Totalt utgjør monitoreringskostnader per modellsyklus

NOK 1 854 ved behandling med DFP, NOK 4 501 ved behandling med DFO og NOK 2 407 ved behandling med DFX.

DMPs vurdering

Pasienter som behandles med ICT har behov for ytterligere monitorering, og det er derfor rimelig å inkludere relevante monitoreringskostnader i analysen. Kostnadene ved monitorering er knyttet til type ICT, og er modellert basert på andelen pasienter som mottok DFO, DFP og DFX i BELIEVE-studien.

De totale monitoreringskostnadene ved ICT er nesten like mellom behandlingsarmene i modellen, og har derfor liten betydning for resultatet av analysen. DMP har ikke endret disse kostnadene i egen hovedanalyse.

4.1.2.4 Kostnader knyttet til RBC-transfusjoner

Individuelle pasientdata fra BELIEVE-studien fram til uke 96 ble brukt til å beregne gjennomsnittlig antall RBC-enheter og besøk på poliklinikk for blodoverføring ved modellsyklusene fra baseline til uke 96 (se tabeller i Appendiks 2). Disse ligger til grunn for beregningen av kostnader knyttet til RBC-transfusjoner per modellsyklus. Kostnad per RBC-enhet og besøk på poliklinikk for blodoverføring og blodtyping vises i tabellen under. I sin grunnanalyse har BMS lagt til en fast kostnad for poliklinisk besøk, tilsvarende 2 339 NOK.

Tabell 21. Kostnader knyttet til RBC-transfusjoner som er benyttet i BMS sin grunnanalyse (fra innsendt dokumentasjon).

Type kostnad	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Kostnad per RBC-enhet transfundert	1 815,15	Interne kostnader for hver RBC-enhet, som rapportert fra kliniske eksperter fra Ullevål og Bærum Sykehus. ¹³
Kostnad per besøk på poliklinikk for blodoverføring	2 433,89	Innsatsstyrt finansiering, DRG 816R (vekt = 0,089) Kostnad for RBC-transfusjon/ fullblod minus kostnaden for en RBC-enhet.
Poliklinisk besøk for blodtyping	2 339,36	Innsatsstyrt finansiering, DRG 917A (vekt=0,049).

Kostnad for RBC-enheter transfundert og poliklinisk besøk samlet, per modellsyklus, fra uke 1 til 96 er vist i Tabell 22. Ettersom responsvurdering ved uke 48 anvendes i innsendt modell til BMS, er det fram til dette tidspunktet antatt at pasientene har likt behov for RBC-enheter og sykehusbesøk for TB-helsetilstandene, uavhengig av hvilken type behandling de mottar. Resultater ved uke 96 benyttes for resten av modellens tidshorisont. Kostnadene som påløper pasientene i hvert TB-helsetilstand etter uke 96 er satt lik kostnaden som ved uke 96.

¹³ BMS skriver at kostnaden per RBC-enhet til transfusjon ble estimert til 1 700 NOK fra et prosjekt drevet av Oslo Economics i 2020, hvor kostnadsestimeringer ble utført for hele forsyningskjeden av blod, fra donasjon, testing og til transfusjoner. Prisen i tabellen over er justert til 2022 pris.

Tabell 22. Kostnader knyttet til RBC-enheter transfundert, inkludert poliklinisk besøk per pasient, avhengig av TB-helsetilstand og om de er respondere eller ikke-respondere/ BSC-behandlede pasienter samt tidsperiode, i modellen (for ITT-populasjonen).

Uke	Luspatercept respondere			BSC-behandlede pasienter / Luspatercept ikke-respondere		
	LTB	MTB	HTB	LTB	MTB	HTB
Uke 24	33 757	42 317	52 837	33 757	42 317	52 837
Uke 48	33 757	42 317	52 837	33 757	42 317	52 837
Uke 72	30 288	41 557	52 837	32 435	42 599	52 901
Uke 96	26 603	42 612	52 837	32 824	41 034	53 549

DMPs vurdering

Kostnadene er estimert basert på observasjoner gjort i BELIEVE-studien fram til uke 96. Etter dette tidspunktet er det antatt at kostnadene ved uke 96 vil gjelde for resten av modellens tidshorisont. I modellen er kostnader for RBC-transfusjoner knyttet til helsetilstandene og responsstatus. Siden flere pasienter i luspatercept-armen er i helsetilstander knyttet til lavere behov for transfusjon av RBC enn i BSC-armen (se kapittel 3.4.1), er kostnadene over tid høyere i BSC-armen sammenlignet med luspatercept-armen.

Modellering av kostnadene knyttet til RBC-transfusjoner er ikke vurdert inngående, men anses som akseptabel og har liten totalinnvirkning på analyseresultatene.

4.1.2.5 Kostnader knyttet til komplikasjonstilstander

Det er i BMS sin grunnanalyse knyttet kostnader til oppfølging av pasientene med komplikasjoner, avhengig av om pasientene befinner seg i tilsvarende komplikasjonstilstand.

DMPs vurdering

BMS har brukt SF-nivå som et surrogatendepunkt for komplikasjoner i analysen. DMP har imidlertid gjort endringer i modellen, forklart i Kap. 3.4.1-3.4.3, som har betydning for modellering av komplikasjonskostnader. Se til disse kapitlene for forklaring på DMP sine endringer.

Selve enhetskostnadene knyttet til komplikasjoner er ikke vurdert inngående da DMP ikke har inkludert en behandlingseffekt på komplikasjoner.

4.1.2.6 Kostnader for behandling av bivirkninger

Det er inkludert kostnader for behandling av grad 3/4 behandlingsrelaterte bivirkninger som forekom i BELIEVE-studien. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning i hver behandlingsarm er basert på observerte data fra BELIEVE, se kapittel 3.4.2.

BMS har brukt satser fra innsatsstyrt finansiering og takster fra Normaltariffen for fastleger 2021-2022 som proxy for kostnader relatert til de forskjellige bivirkningene. Kostnader for behandling av bivirkninger inntreffer i hver modellsyklus for pasienter som fortsatt er på behandling med luspatercept. Den totale kostnaden per pasient i hver modellsyklus er NOK 520,61 i luspatercept-armen.

Kostnader for behandling av grad 3/4 bivirkninger knyttet til ICT, samt frekvensen, er hentet fra litteraturen, og er vist i kapittel 3.4.2. Kostnader for behandling av bivirkninger knyttet til ICT inntreffer i hver modellsyklus for pasienter som behandles med luspatercept og BSC eller BSC alene, som inkluderer ICT. Det vil si alle pasienter som er transfusjonsavhengige. Den totale kostnaden per pasient i hver modellsyklus er 229 NOK.

Enhetskostnadene for håndtering av bivirkningene i de to behandlingsgruppene, luspatercept og ICT er vist i Appendiks 2.

DMPs vurdering

Det er rimelig at det kun inkluderes bivirkninger av grad 3/4 i analysen siden disse er antatt å ha størst innvirkning på ressursbruk og helseeffekter. Ettersom disse kostnadene har svært lite å si for analysens resultat, er de ikke vurdert inngående.

DMP endrer ikke BMS sine estimerte kostnader ved bivirkninger knyttet til behandling med luspatercept og/eller ICT.

4.2 Resultater

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.2.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. BMS sin grunnanalyse med aldersjustering.

	Reblozyl + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	7 680 728	6 562 768	1 117 961
Totale QALYs	6,529	5,661	0,868
Totale leveår	17,546	17,546	0,072
Merkostnad per vunnet QALY		1 287 742	
Merkostnad per vunnet leveår		15 287 742	

4.2.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i BMS sin analyse bortsett fra følgende:

- Data basert på ITT-populasjonen i BELIEVE-studien,
- alder ved behandlingsstart er endret fra 18 år til 30 år,
- behandlingseffekt av luspatercept på komplikasjoner er utelatt,
- nyttevekter i transfusjonsavhengige helsetilstander er justert, og nyttetap ved komplikasjoner og bivirkninger av jernkelerende behandling er vurdert å inngå i disse nyttevektene, og
- endret modellering av transfusjonsbyrde over tid slik at ikke-respondere på luspatercept og pasienter på komparator går tilbake til transfusjonsbyrde ved baseline etter evalueringstidspunktet i uke 48.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i BMS sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 24. Enkeltvise endringer fra BMS sin grunnanalyse. Endring i IKER (NOK).

	Forutsetning	BMS sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnelse	IKER (± endring) (NOK)
1	BMS IKER korrigert for feilene oppdaget av DMP	Ikke korrekt aldersjustering Inkl. foreslått rabatt	Inkl. korrekt aldersjustering Uten foreslått rabatt	Kapittel 4.1	1 287 742
2	Startalder	18 år	30 år	Kapittel 3.1	1 325 109 (+ 37 367)
3	Populasjon	Nord-Amerika og Europa	ITT-populasjon	Kapittel 3.1	1 537 034 (+ 249 929)
4	Sammenheng mellom SF-nivå og komplikasjoner	Avhengig av SF-nivå	Uavhengig av SF-nivå	Kap 3.4.1. og Kap 4.1.2.1	1 405 315 (+ 117 573)
5	Behandlingseffekt på komplikasjoner	Inkludert	Ikke inkludert	Kap. 3.4.1	1 476 616 (+ 188 873)
6	<u>Nyttevekter</u> TI LTB MTB HTB	0,915 0,75 0,57 0,37	0,915 0,81 0,763 0,50	Kapittel 3.4.3	1 464 257 (+ 176 515)
7	Nyttetap ved bivirkninger av jernkelerende behandling	Inkludert	Ikke inkludert		1 289 321 (+ 1 579)
8	Transfusjonsbyrde etter uke 48 for ikke-respondere i luspatercept-armen og pasienter i BSC-armen	TB-helsetilstand som observert i uke 48. Medfører lavere transfusjonsbyrde over tid for ikke-respondere i luspatercept-armen enn for BSC-armen.	Returnerer til baseline TB-helsetilstand* Medfører lik transfusjonsbyrde over tid for ikke-respondere i luspatercept-armen og for BSC-armen.	Kap. 3.4.1	2 372 378** (+1 084 636)

*Felles vektet baselineverdi.

**Inkludert også endring nr. 1, 3, 4 og 5, ettersom endringen uten disse ikke gir et reelt bilde eller modellteknisk korrekt utfall gitt samspillet mellom parameterne.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. DMPs hovedanalyse.

	Reblozyl + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 809 588	5 758 635	1 050 952
Totale QALYs	11,1	10,7	0,34
Totale leveår	19,4	19,4	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 059 228		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		

NOK – norske kroner, BSC- best standard støttebehandling (RBC-transfusjoner + ICT), QALY – kvalitetsjusterte leveår

4.2.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for luspatercept
- Nyttevekt for LTB-helsetilstand
- Nyttevekt for HTB-helsetilstand
- Nyttevekt for MTB-helsetilstand

Scenarioanalyser

DMP har belyst usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om luspatercept skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 26: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter	DMPs hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (+/- endring) (NOK)	
1	Populasjon	ITT-populasjon	Subpopulasjon fra Nord-Amerika og Europa	2 552 715 (- 506 513)
2	Alder	30 år	18 år	2 999 907 (-59 321)
3	Nyttevekter	LTB: 0,810 MTB: 0,763 HTB: 0,5	LTB: 0,84 MTB: 0,84 HTB: 0,84	383 989 579 (+ 380 930 351)

Scenario 1: Populasjon

DMPs hovedanalyse er basert på ITT-populasjonen fra BELIEVE siden dette er representativt for nåværende pasientpopulasjon i Norge ifølge den medisinske fageksperten. Dersom populasjonen etter hvert kommer til å bestå av pasienter som har vokst opp i Norge, eller som har blitt fulgt opp på en adekvat måte i andre land fra tidlig alder, vil den nordamerikanske og europeiske subgruppen fra BELIEVE kunne bli mer representativ for populasjonen i Norge. IKER reduseres når analysen baseres på effektdata fra denne subgruppen.

Scenario 2: Alder

DMP har satt alder ved behandlingsstart til 30 år i hovedanalysen siden dette samsvarer med både studiepopulasjonen i BELIEVE og den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge i dag. Betalassemi er medfødt, og barn med transfusjonsavhengig betalassemi antas å starte behandling med luspatercept fra alder 18 år, i tråd med preparatomtalen. En scenarioanalyse med startalder 18 år antas derfor å være representativ for en fremtidig pasientpopulasjon. IKER er lavere ved startalder 18 år.

Scenario 3: Nyttvekter

Estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER. Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placeboarmen i løpet av oppfølgingstiden i BELIEVE-studien. BMS har brukt nyttevekter fra vignettstudier i modellen. DMP mener det generelt er knyttet stor usikkerhet til nyttevekter basert på vignettstudier, og er bekymret for at nyttevektene i de transfusjonsavhengige helsetilstandene synes å være svært lave, og mangler «face validity». Ifølge DMPs retningslinjer skal livskvalitetsvekter som hovedregel være basert på pasientrapporterte målinger gjort med EQ-5D. DMP har funnet to studier som har målt helse relatert livskvalitet hos pasienter med betalassemi ved bruk av EQ-5D. Nyttvektene er høyere i disse studiene enn i vignettstudiene BMS har sendt inn. I scenarioanalysen er nyttevekten satt til 0,84 i alle de transfusjonsavhengige helsetilstandene, basert på et gjennomsnitt av EQ-5D-verdiene funnet i studien av Seydifar et al hos pasienter med transfusjonsavhengig betalassemi (43). I dette scenarioet er livskvaliteten kun avhengig av om pasienten trenger transfusjoner eller ikke, og ikke av ulik grad av transfusjonsbyrde. I BELIEVE-studien var det kun 1,8 % av pasientene som ble transfusjonsuavhengige etter 48 uker behandling med luspatercept

(Tabell 8). I scenarioanalysen er det derfor kun denne andelen pasienter som får en forbedring i livskvalitet fra 0,84 til 0,915 med luspatercept sammenlignet med placebo. Dette forklarer at IKER blir svært høy i scenarioanalysen.

I tillegg til scenariene presentert over, mener DMP at usikkerhet i følgende parametere også kan ha betydning for beslutningen:

- **Komplikasjoner:** Dagens behandling med regelmessige RBC-transfusjoner fører til akkumulering av jern i kroppen, noe som gir risiko for organkomplikasjoner og redusert forventet levetid. I BELIEVE ble serumferritin redusert ved behandling med luspatercept, men det ble ikke vist redusert jernkonsentrasjon i lever eller hjerte i løpet av 96 uker behandling. Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med luspatercept kan redusere komplikasjoner og forbedre overlevelse. Effekt av luspatercept på komplikasjoner og overlevelse er derfor utelatt fra DMPs hovedanalyse. Det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere om luspatercept påvirker komplikasjoner. I teorien er det mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden det er vist at luspatercept reduserer serumferritin. **IKER vil reduseres** hvis luspatercept reduserer komplikasjoner.
- **Evaluerings tidspunkt:** Tidspunkt for vurdering av respons i innsendt modell (uke 48) samsvarer ikke med anbefalingen i preparatomtalen (fra uke 15). Studieresultatene viser ikke noen økning i andel respondere fra uke 24 til uke 48, og kostnaden for luspatercept vil reduseres hvis ikke-respondere avslutter behandlingen tidligere. DMP forventer derfor at **IKER vil reduseres** hvis evaluering av respons gjøres slik det er anbefalt i preparatomtalen.

Den helseøkonomiske modellen gir ikke mulighet for å beregne IKER ved ulike antagelser i disse parametrene.

4.2.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for luspatercept sammenlignet med BSC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Usikkerheten i DMPs hovedanalyse vurderes å være svært høy, særlig fordi det er mangelfull dokumentasjon på sammenhengen mellom transfusjonsbyrde og helserelatert livskvalitet. Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom luspatercept- og placeboarmen i løpet av oppfølgingstiden i BELIEVE-studien. Den medisinske fageksperten som har gitt innspill til DMP støtter imidlertid at generelt vil redusert transfusjonsbyrde forbedre helserelatert livskvalitet hos en person med betatalassemi. En slik sammenheng er inkludert i den helseøkonomiske analysen basert på kilder fra litteraturen, men estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER.

5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Reblozyl (luspatercept) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 35 millioner NOK inkludert mva. i det året med høyest budsjettkonsekvens, som her betyr det første budsjettåret. Dette er grunnet en stor initiell opphentingpopulasjon, som betyr at det i dag er pasienter som venter på å kunne forsøke behandling. Påfølgende år vil det trolig kun tilkomme en ny pasient som er aktuell for behandling med Reblozyl. Imidlertid vil den prevalente populasjonen på Reblozyl ligge i området rundt 10 pasienter. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og er i stor grad avhengig av at pasienter med utilstrekkelig effekt avslutter behandling med Reblozyl.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett i tillegg til andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten. Sistnevnte anses som neglisjerbare sammenlignet med legemiddelbudsjettet.

Beregninger er tilgjengelige i Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Statens legemiddelverk, 08-04-2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Angeliki Louiza Politi
Heidi Werner Holter
Kirsti Hjelme
Ida Kommandantvold
Saksutredere

Appendiks 1: Tabeller for beregning av kostnadsinput

Inputdata benyttet i modellen i BMS sin grunnanalyse (fra innsendt dokumentasjon).

Health state	Value	Reference
Treatment response and patient evolution		
Response criteria: Reduction in TB achieved	≥33%	Based on the primary outcome for the BELIEVE trial and values taken directly from latest DCO (June 2019)
Relative effectiveness of Luspatercept vs Placebo	Multiple	BELIEVE clinical trial, taken directly from latest DCO (June 2019). Other DCO may be chosen in the model as scenario analysis.
Annual rate of all-cause treatment discontinuation	11.6%	Annual rate of all cause discontinuation from the BELIEVE trial.
Response measured at	Weeks 25 to 48	BELIEVE clinical trial, achieved by 24% of patients in luspatercept arm (24/100) and 2% of patients in the BSC arm (1/51).
Population characteristics	North America & Europe subgroup	Model results are based on this sub-group of the BELIEVE ITT population, given that this aligns better with the current standard of care and treatment guidelines from Norway. This can be altered to include the whole ITT population as a scenario analysis.
Mortality		
Relative risk rate of death from beta-thalassemia complications (additional over general population)	4.9	Barton et al., (2012)
Cardiac (heart failure and arrhythmia)	25.6	Borgna-Pignatti et al., (2006)
Endocrine (diabetes, hypothyroidism, hypoparathyroidism, hypogonadism)	1.89	Collier et al., (2018)

Health state	Value	Reference
Liver (cirrhosis)	5.43	Fleming et al. (2012)
Multiple complications	25.6	Assumed equivalent to the complication with the highest risk
Transfusion burden states		
Transition probabilities between transfusion burden states	Multiple	Informed directly by the BELIEVE clinical trial's latest DCO (June 2019). These transition probabilities will change according to the type of response and population selected.
Distribution of patients across serum ferritin levels	Multiple	Modelled based on observed patient level data from the BELIEVE trial.
Utility: Transfusion independent	0.915	Matza et al., (2018)
Utility: Low transfusion burden	0.750	Grazzi et al., (2020)
Utility: Medium transfusion burden	0.570	Weighted average of utility in chelation from Grazzi et al., (2020)
Utility: High transfusion burden	0.370	Grazzi et al., (2020)
Adverse events		
Incidence rates of treatment emergent AEs	Multiple	BELIEVE clinical trial incidence rates for luspatercept and placebo arms.
Incidence rates for Grade 3/4 AEs related to ICT	Multiple	Bentley et al., (2013)
Utility decrements: AEs	Multiple	Weidlich et al. (2016) and Karnon et al., (2008)
Utility: Cardiac complications	0.114	Karnon et al., (2012)
Utility: Endocrine complications	0.080	WA of utility decrements for diabetes, hypothyroidism, hypoparathyroidism, and hypogonadism from Karnon et al., (2012).
Utility: Liver complications	0.080	Assumed the same as endocrine complications

Legemiddelkostnad for 24-ukersbehandling med jernkelerende legemiddel etter SF-verdier (fra innsendt dokumentasjon).

ICT	SF-verdi ($\mu\text{g/L}$)	Dose (mg/kg)	Legemiddelkostnad (NOK)
DFO	< 500	0	0
	≥ 500 ; < 1,000	25	18 141
	$\geq 1,000$; < 2,500	40	24 187
	$\geq 2,500$	50	30 234
DFP	< 500	15	19 729
	≥ 500 ; < 1,000	20	19 729
	$\geq 1,000$; < 2,500	25	29 594
	$\geq 2,500$	33	39 458
DFX	< 500	7	39 532
	≥ 500 ; < 1,000	10	58 823
	$\geq 1,000$; < 2,500 μ	14	78 681
	$\geq 2,500$	21	117 831

Årlig frekvens per ICT for monitorering (basert på Bentley et al. (2013), og monitoreringskostnader benyttet i BMS sin grunnanalyse (fra innsendt dokumentasjon).

Ressurs	Årlig frekvens per ICT			Enhetskostnad (NOK)	Kilde
	DFP	DFO	DFX		
Nøytrofiltall	52	0	0	59,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.
Serum sink	4	0	0	59,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.
Ferritin	12	4	12	1259,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.
Audiogram (hørsestest)	0	4	1	1 241,29	Innsatsstyrt finansiering, DRG 803U (vekt = 0,026).
Oftalmologi	0	4	1	1 193,55	Innsatsstyrt finansiering, DRG 902O (vekt 0,025).
Serum kreatinin	0	0	12	59,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.
Leverfunksjon	0	0	12	59,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.
Urinprøve	0	0	12	59,29	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2020 (MB6). Justert til 2022 pris.

ICT – jernkelerende behandling, DFO = deferoxamine; DFP = deferiprone; DFX = deferasirox.

Gjennomsnittlig antall RBC-enheter fra baseline til uke 96, for respondere og ikke-respondere/ BSC-behandlede pasienter og per TB-helsetilstand (fra innsendt modell for ITT-populasjonen).

Uke	Luspatercept-respondere			BSC-behandlede pasienter/ Luspatercept ikke-respondere		
	LTB	MTB	HTB	LTB	MTB	HTB
Baseline	9,0	12,4	17,1	8,4	12,8	17,2
Uke 1-24	6,8	12,1	16,5	8,2	12,4	17,4
Uke 25-48	7,4	12,0	15,0	8,3	12,3	17,3
Uke 49-72	7,4	11,8	18,3	8,1	12,6	17,3
Uke 73-96	6,3	12,5	17,0	8,0	12,2	16,8

Gjennomsnittlig antall sykehusbesøk for RBC-transfusjoner fra baseline til uke 96, for respondere og ikke-respondere/ BSC-behandlede pasienter og per TB-helsetilstand (fra innsendt dokumentasjon).

Uke	Luspatercept respondere			BSC-behandlede pasienter / Luspatercept ikke-respondere		
	LTB	MTB	HTB	LTB	MTB	HTB
Baseline	6,9	6,8	7,6	6,7	7,3	8,3
Uke 1-24	5,5	7,4	7,5	6,5	7,3	8,5
Uke 25-48	6,0	7,5	5,0	6,7	7,3	8,3
Uke 49-72	6,2	7,6	7,3	6,6	7,4	8,1
Uke 73-96	5,5	7,5	6,0	6,8	7,1	8,8

Kostnader knyttet til grad % behandlingsrelaterte bivirkninger for luspatercept (fra innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Ryggsmertor	2 339,36	DRG 917A Vekt 0,049
Øvre luftveisinfeksjon	2 339,36	DRG 917A Vekt 0,049

Hodepine	433,5	Normaltariff for fastleger 2021-2022 Takster: 2ad (160+8) + 2dd (53+52). Per capitaltilskudd 642/4=160,5. Ingen laboratorieprøver inkludert.
Skjelettsmerte	2 604,77	DRG 917A
Hoste	433,5	Normaltariff for fastleger 2021-2022 Takster: 2ad (160+8) + 2dd (53+52). Per capitaltilskudd 642/4=160,5. Ingen laboratorieprøver inkludert.
Diaré	2 339,36	DRG 917A
Faryngitt	2 339,36	DRG 917A
Oppkast	433,5	Normaltariff for fastleger 2021-2022 Takster: 2ad (160+8) + 2dd (53+52). Per capitaltilskudd 642/4=160,5. Ingen laboratorieprøver inkludert.
Hypertensjon	9 676,83	DRG 134
Hyperurikemi	31 891,66	DRG 464
Viralt øvre luftveisinfeksjon	2 339,36	DRG 917A
Gastroenteritt	433,5	Normaltariff for fastleger 2021-2022 Takster: 2ad (160+8) + 2dd (53+52). Per capitaltilskudd 642/4=160,5. Ingen laboratorieprøver inkludert.

Kostnader for behandling av grad ¾ bivirkninger knyttet til ICT (fra innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Agranulocytose	41 058,12	R399 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd u/bk DRG vekt 0,86
Nøytropeni	41 058,12	R399 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd u/bk DRG vekt 0,86
Hepatitt	8 192,53	Antagelse basert på Bentley et al. (2013) (34): 3,3 hepatologirelaterte besøk årlig (DRG Code 907A, vekt = 0,052, per konsulentledet besøk) 47 742 NOK * vekt
Fanconi syndrom	2 472,56	Bentley et al. (2013) (34): £163 (2011 UK pris, justert til 2022 pris med KPI helseindeks, og konvertert til NOK med den gjennomsnittlige valutakursen fra januar-mars 2022)

Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden beregnet ut i fra dagens behandling med beste standard støttebehandling (Best Supportive Care, BSC), bestående av livslang, regelmessig transfusjon av røde blodceller (RBC-transfusjoner) og jernkelerende behandling (ICT).

DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder	A	30
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	43,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	20,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	23,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 23 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (49), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt²⁰ av rådata fra Stavem et al²¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa²². DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹⁴ SSB. Dødelighetstabeller 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/>].

¹⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁹ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

²⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

²¹ Stavem- personlig kommunikasjon

²² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 28. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 3: Budsjettberegninger

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

DMP har beregnet legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten ved behandling med Reblozyl (spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett). Kostnader for spesialisthelsetjenesten (spesialisthelsetjenestens totale budsjett) inkluderer administrasjonskostnader, monitoreringskostnader samt kostnader knyttet til RBC-transfusjoner, komplikasjoner og bivirkninger. Budsjettkonsekvensene av virkningen utover spesialisthelsetjenestens budsjett er ikke beregnet.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med metoden, er estimert av BMS som følger:

- Det er antatt en prevalens av 52 voksne pasienter over 20 år med betatalassemi i Norge i 2021, hentet fra Helsedirektoratets NPR register (2022) (50), som vist i tabellen under.

Tabell 29. Prevalens og insidens av betatalassemi i Norge basert på tall fra Helsedirektoratet (fra innsendt dokumentasjon).

	2017	2018	2019	2020	2021
Antall pasienter (alle aldre)	94	101	109	101	111
Antall pasienter (20 år og eldre)	39	45	46	44	52

BMS antar at de fleste av disse 52 pasientene har transfusjonsavhengig betatalassemi (betatalassemi major) eller betatalassemi intermedia, siden betatalassemi minor ofte går ubemerket hen og er underdiagnostisert.

- BMS har videre estimert at pasientantallet vil øke med 1-2 nye pasienter i året. Økningen er beregnet på bakgrunn av insidenstall i en tidligere metodevurdering for legemiddelet Zynteglo. I denne metodevurderingen ble det estimert en ny pasient hvert 3. til 4 år. Kvalifiserte pasienter tilsvarte ca. 20-40 % av de transfusjonsavhengige betatalassemi pasientene (7).
- Noen pasienter dør. BMS har derfor applisert en årlig dødelighetsrisiko på 0,47 %, tilsvarende dødelighet for pasienter fra 32 til 33 årsalder i den helseøkonomiske modellen.

Det er til slutt estimert at 54 pasienter er aktuelle kandidater for behandling med Reblozyl det første året etter innføring av metoden. BMS har videre lagt til grunn at første året, vil kun halvparten av pasientene starte behandling. Denne andelen forventes å stige gradvis til 80 % i år 4, for så å forbli stabil. Dette utgjør 28 pasienter år 1, som øker til 48 pasienter i år 4 og 5.

DMP har vært i kontakt med en medisinsk fagekspert som anslår at det er 57 voksne pasienter i Norge i dag med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Dette estimatet samsvarer i hovedsak med det totale antallet pasienter som BMS legger til grunn i sine budsjettberegninger (54 pasienter). Dessuten baseres BMS sine beregninger på data om prevalens hos voksne over 20 år, mens Reblozyl, i henhold til preparatomtalen, vil være aktuell for voksne over 18 år. DMP vurderer imidlertid at BMS har underestimert pasientestimatet ved å benytte lavere markedsandeler i budsjettberegninger de første årene, etter en eventuell innføring av metoden, og sammenlignet med det som forventes i norsk klinisk praksis. Den medisinske fageksperten som er konsultert, estimerer at ca. 80 % av de 57 pasientene vil være aktuelle for behandling med luspatercept i norsk klinisk praksis. Luspatercept er kontraindisert for gravide og enkelte pasienter vil trolig ikke ønske å bytte til ny ukjent behandling og administrasjonsform. Fageksperten oppgir også at det kan forventes en liten økning i aktuell pasientpopulasjon i fremtiden, gitt at migrasjon er på samme nivå som i dag og at det også fødes barn med betatalassemi major i Norge. Dette betyr at ca. 47 pasienter vil kunne få behandling med luspatercept i 2023. Vi velger å basere vårt pasientestimat på innspill fra den medisinske fageksperten, som vi har vært i kontakt med. Andelen som vil få behandling med Reblozyl endres også til 80 % fra år 1 og videre.

Antall nye pasienter som forventes å bli behandlet med Reblozyl (luspatercept), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 30. Dette gjelder for situasjonen der det besluttes å ta Reblozyl (luspatercept) i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 31.

Tabell 30. Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Reblozyl og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Reblozyl tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reblozyl (luspatercept) + BSC	47	1	1	1	1
BSC alene	0	0	0	0	0

Budsjettet preges av en stor initiell opphøningspopulasjon, som betyr at det i dag er pasienter som venter på å kunne forsøke behandling. Påfølgende år vil det trolig kun tilkomme en ny pasient som er aktuell for behandling med Reblozyl. Imidlertid vil den prevalente populasjonen på Reblozyl ligge i området rundt 10 pasienter dersom pasienter uten tilstrekkelig respons (som definert i den kliniske studien) avslutter behandling i tråd med preparatomtalen, tilbakemelding fra klinisk ekspert, og den helseøkonomiske modellen. Dette hensyntas i beregning av legemiddelkostnadene.

Tabell 31. Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Reblozyl og konkurrerende legemidler den neste femårsperioden – dersom Reblozyl IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reblozyl (luspatercept) + BSC	0	0	0	0	0
BSC alene	47	1	1	1	1

A.1.4 Budsjett pr. pasient og budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Kostnad per pasient per år for behandling med Reblozyl og behandling med jernkelerende legemidler er hentet fra den helseøkonomiske modellen, med de samme antagelser som ligger til grunn i DMPs hovedanalyse. Sykluslengden i den helseøkonomiske modellen er 24 uker (i motsetning til 1 eller 4 ukers sykluser), som gjør at det nærmeste man enkelt kommer årskostnadene for legemiddelkostnadene og annet ressursbruk er 48 uker. Dette gir en nærmere 20 % feilmargin i budsjettet hvert år. Dette har imidlertid en moderat innvirkning på budsjettet gitt responsraten som gjør at kun i underkant av 20 % har tilfredsstillende effekt av Reblozyl og vil fortsette en lengre periode. Innvirkningen vil trolig også være overestimert ettersom tilbakemeldinger fra medisinsk fageksperter tilsier at man vil evaluere respons og potensielt seponere behandling enda tidligere i norsk klinisk praksis.

DMP har derfor valgt å presentere ett budsjett med en mulig feilmargin på 20 % ved å bruke 48 uker som proxy for et årsbudsjett. Men vi vil først sammenligne en «gjennomsnittlig» behandlingskostnad fra den helseøkonomiske modellen for *Reblozylrespondere*, *Reblozyl ikke-respondere* og *pasienter behandlet med BSC*. Alle legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med merverdiavgift (mva.), og kostnadene er ikke diskontert.

Tabell 32. Legemiddelkostnader for Reblozyl og ICT for hhv. Reblozylrespondere, Reblozyl ikke-respondere og pasienter på BSC/ICT-alene.

	Uke 0-48	Uke 48-96	Uke 96-144	Uke 144-192	Uke 192-240
Reblozyl (respondere)	875 374	784 193	780 291	777 581	775 176
Reblozyl	756 186	756 186	756 186	756 186	756 186
ICT	119 188	28 006	24 105	21 395	18 990
Reblozyl (ikke-respondere)	875 374	169 970	175 211	178 785	181 925
Reblozyl	756 186	0	0	0	0
ICT	119 188	169 970	175 211	178 785	181 925
BSC	208 708	208 708	208 594	208 425	208 240
Reblozyl	0	0	0	0	0
ICT	208 708	208 708	208 594	208 425	208 240

Tabell 33. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1 (uke 0-48)	År 2 (uke 48-96)	År 3 (uke 96-144)	År 4 (uke 144-192)	År 5 (uke 192-240)
Reblozyl (luspatercept) får refusjon	45 083 833	16 854 553	16 337 564	16 060 863	15 836 557
Reblozyl (luspatercept) ikke refundert	9 809 288	10 017 996	10 221 335	10 421 998	10 621 758
Budsjettvirkning av anbefaling	35 274 545	6 836 557	6 116 228	5 638 865	5 214 799

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Reblozyl (luspatercept) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 35 millioner NOK inkludert mva. i det året med høyest budsjettkonsekvens, som her betyr det første budsjettåret. Dette er grunnet en stor initiell opphentingpopulasjon, som betyr at det i dag er pasienter som venter på å kunne forsøke behandling. Påfølgende år vil det trolig kun tilkomme en ny pasient som er aktuell for behandling med Reblozyl. Imidlertid vil den prevalente populasjonen på Reblozyl ligge i området rundt 10 pasienter. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og er i stor grad avhengig av at pasienter med utilstrekkelig effekt avslutter behandling med Reblozyl.

Av de 47 pasientene BMS estimerer å få behandling med Reblozyl i år 1, får ifølge tall fra BMS ca. 22 pasienter allerede behandling med Reblozyl i dag. DMP har ikke validert denne påstanden utover å ha fått bekreftet at noen norske pasienter i dag behandles med Reblozyl.

A.1.5 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, i tillegg til administrasjonskostnader, monitoreringskostnader, bivirkningskostnader og kostnader knyttet til RBC-transfusjoner. Under vises de estimerte samlede budsjettvirkningene ved innføring av metoden på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

Tabell 34. Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Reblozyl (luspatercept) tas i bruk til aktuell indikasjon. Maksimal AUP inkl. mva., uten diskontering.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	År 1 (uke 0-48)	År 2 (uke 48-96)	År 3 (uke 96-144)	År 4 (uke 144-192)	År 5 (uke 192-240)
Reblozyl innføres	54 148 777	25 495 373	25 423 953	25 487 645	25 567 163
Legemiddelkostnader (Reblozyl + ICT)	45 083 833	16 854 553	16 337 564	16 060 863	15 836 557

<i>Kostnader knyttet til RBC-enheter</i>	4 244 107	4 122 923	4 344 504	4 512 610	4 662 287
<i>Kostnader knyttet til administrasjon, monitorering og bivirkninger</i>	4 820 837	4 517 897	4 741 886	4 914 172	5 068 319
Reblozyl innføres IKKE	19 153 466	19 500 874	19 981 049	20 510 310	20 989 657
<i>Legemiddelkostnader (Reblozyl + ICT)</i>	9 809 288	10 017 996	10 221 335	10 421 998	10 621 758
<i>Kostnader knyttet til RBC-enheter</i>	4 499 296	4 564 970	4 699 806	4 860 570	4 996 845
<i>Kostnader knyttet til administrasjon, monitorering og bivirkninger</i>	4 844 882	4 917 908	5 059 908	5 227 742	5 371 054
Budsjettkonsekvensene av anbefaling	34 995 311	5 994 499	5 442 904	4 977 335	4 577 506
<i>Legemiddelkostnader (Reblozyl + ICT)</i>	35 274 545	6 836 557	6 116 228	5 638 865	5 214 799
<i>Kostnader knyttet til RBC-enheter</i>	-255 189	-442 047	-355 302	-347 960	-334 558
<i>Kostnader knyttet til administrasjon, monitorering og bivirkninger</i>	-24 045	-400 011	-318 022	-313 570	-302 735

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Reblozyl (luspatercept) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på nesten 35 millioner NOK inkludert mva. i det første budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Referanser

1. Helsebiblioteket. Handlingsprogram for barn med thalassemi [Oppdatert 30.01.2020] [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/retningslinjer-og-veiledere/blod-og-lymfe/handlingsprogram-for-barn-med-thalassemi>.
2. MedNytt. Luspatercept-Metodevarsel [Publisert 15.11.2019] [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_127_Luspatercept%20til%20behandling%20av%20anemi%20ved%20myelodysplastiske%20syndromer%20og%20betatalassemi%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_127_Luspatercept%20til%20behandling%20av%20anemi%20ved%20myelodysplastiske%20syndromer%20og%20betatalassemi%20(metodevarsel).pdf).
3. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Reblozyl - EPAR [publisert 30.04.2020] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Talassemier [sist revidert 10.06.2020] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/anemier/talassemier>.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
6. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *European journal of haematology*. 2011;86(4):332-8.
7. FINOSE. FINOSE joint assessment report of Zynteglo [publisert i 2019] [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_046_Betibeglogene%20autotmcel_Zynteglo%20genterapi%20til%20behandling%20av%20betatalassemi_%20Hurtig%20metodevurdering%20FINOSE_o%20\(1\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_046_Betibeglogene%20autotmcel_Zynteglo%20genterapi%20til%20behandling%20av%20betatalassemi_%20Hurtig%20metodevurdering%20FINOSE_o%20(1).pdf).
8. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Reblozyl - Preparatometate [sist endret 20.07.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_no.pdf.
9. Helsedirektoratet. Nasjonale anbefalinger, råd, pakkeforløp og pasientforløp [Hentet 20.01.22] [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>.
10. Legeforeningen TfdN. Ny interessegruppe for rødcellesykdommer 2023 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2023/02/fra-fagmiljoene/ny-interessegruppe-rodcellesykdommer>.
11. Oslo universitetssykehus. Talassemi - diagnostisering, behandling og oppfølging (procedyre) [lest 13.10.2022] [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/142842>.
12. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1219-31.
13. Statens Legemiddelverk. ID2019_046 Hurtig metodevurdering for Zynteglo som genterapi til behandling av betatalassemi [publisert 27.05.2020] [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_046_Betibeglogene%20autotmcel%20\(Zynteglo\)%20genterapi.%20Oppdatert%20HTA_%20offentlig_%20norsk%20del.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_046_Betibeglogene%20autotmcel%20(Zynteglo)%20genterapi.%20Oppdatert%20HTA_%20offentlig_%20norsk%20del.pdf).

14. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
15. Lu MY, Peng S, Chang HH, Yang YL, Chen CA, Jou ST, et al. Cardiac iron measurement and iron chelation therapy in patients with β thalassaemia major: experience from Taiwan. *Transfusion medicine*. 2013;23(2):100-7.
16. Belhoul KM, Bakir ML, Saned M-S, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Annals of hematology*. 2012;91:1107-14.
17. Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 $\mu\text{g/L}$ at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):412-6.
18. Collier A, Connelly PJ, Hair M, Cameron L, Ghosh S, Waugh N. Mortality risk remains higher in individuals with type 1 diabetes: A population-based cohort study (the Ayrshire diabetes follow-up cohort [ADOC]). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(8):1965-71.
19. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver International*. 2012;32(1):79-84.
20. Agency CCsDaHT. CADTH Reimbursement Recommendation Luspatercept (Reblozyl) 10.08.21 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_luspatercept_%28reblozyl%29.pdf].
21. Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Menzilcioğlu S, Alan B, Uluca Ü, Uçar A, et al. MRI-based evaluation of the factors leading to pituitary iron overload in patients with thalassemia major. *J Neuroradiol*. 2016;43(4):297-302.
22. Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Söker M, Ekici F, Yılmaz K, Göya C, et al. Evaluation of the relationship between splenic iron overload and liver, heart and muscle features evident on T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2020;29(4):475-80.
23. Chen X, Zhang H, Yang Q, Luo Z, Zhang Z, Cheng Z, et al. Value of severe liver iron overload for assessing heart iron levels in thalassemia major patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44(4):880-9.
24. Karakus V, Kurtoğlu A, Soysal DE, Dere Y, Bozkurt S, Kurtoğlu E. Evaluation of Iron overload in the heart and liver tissue by magnetic resonance imaging and its relation to serum ferritin and Hcpidin concentrations in patients with thalassemia syndromes. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2017;33:389-95.
25. Kahnooji M, Rashidinejad HR, Yazdanpanah MS, Azdaki N, Naghibzadeh-Tahami A. Myocardial iron load measured by cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac systolic function in thalassemia. *Arya Atherosclerosis*. 2016;12(5):226.
26. Sobhani S, Rahmani F, Rahmani M, Askari M, Kompani F. Serum ferritin levels and irregular use of iron chelators predict liver iron load in patients with major beta thalassemia: a cross-sectional study. *Croatian medical journal*. 2019;60(5):405-13.
27. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Siritanaratkul N, Siripornpitak S, Meekaewkunchorn A, et al. Prevalence and predictors of cardiac and liver iron overload in

patients with thalassemia: a multicenter study based on real-world data. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2017;66:24-30.

28. Chaosuwannakit N, Makarawate P. The value of magnetic resonance imaging in evaluation of myocardial and liver iron overload in a thalassaemia endemic population: a report from Northeastern Thailand. *Polish Journal of Radiology*. 2019;84:e262.

29. Faruqi A, Ahmad SI, Ahmed ST. Evaluation of QT parameters in patients of thalassaemia major with iron overload. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016;66(7):799-802.

30. Wahidiyat PA, Iskandar SD, Sekarsari D. Evaluation of iron overload between age groups using magnetic resonance imaging and its correlation with iron profile in transfusion-dependent thalassemia. *Acta Med Indones*. 2018;50(3):230-6.

31. Wahidiyat PA, Liauw F, Sekarsari D, Putriasih SA, Berdoukas V, Pennell DJ. Evaluation of cardiac and hepatic iron overload in thalassaemia major patients with T2* magnetic resonance imaging. *Hematology*. 2017;22(8):501-7.

32. Guzelbey T, Gurses B, Ozturk E, Ozveren O, Sarsilmaz A, Karasu E. Evaluation of iron deposition in the adrenal glands of β thalassaemia major patients using 3-tesla MRI. *Iranian Journal of Radiology*. 2016;13(3).

33. Merchant RH, Chate S, Ahmed J, Ahmad N, Karnik A, Jankaria B. Evaluation of carotid artery dynamics & correlation with cardiac & hepatic iron in β -thalassaemia patients. *The Indian Journal of Medical Research*. 2016;143(4):443.

34. Bentley A, Gillard S, Spino M, Connelly J, Tricta F. Cost–Utility Analysis of Deferiprone for the Treatment of β -Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload: A UK Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(9):807-22.

35. Cappellini MD, Taher AT, Piga A, Shah F, Voskaridou E, Viprakasit V, et al. Health-related quality of life in patients with β -thalassaemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. *European Journal of Haematology*. 2023.

36. Grazi E, Chevali M, Mighiu C, Martin A. Health state utilities for beta-thalassaemia: a time trade-off study. 2020.

37. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassaemia. *The European Journal of Health Economics*. 2020;21(3):397-407.

38. Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jädersten M, et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control*. 2006;13(4_suppl):17-25.

39. Karnon J, Tolley K, Oyee J, Jewitt K, Ossa D, Akehurst R. Cost-utility analysis of deferasirox compared to standard therapy with desferrioxamine for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom. *Current medical research and opinion*. 2008;24(6):1609-21.

40. Weidlich D, Kefalas P, Guest JF. Healthcare costs and outcomes of managing β -thalassaemia major over 50 years in the United Kingdom. *Transfusion*. 2016;56(5):1038-45.

41. Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. Lifetime Cost-Utility Analyses of Deferasirox in Beta-Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload. *Clinical drug investigation*. 2012;32(12):805-15.

42. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S. Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with β -Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4(11):733-40.
43. Seyedifar M, Dorkoosh FA, Hamidieh AA, Naderi M, Karami H, Karimi M, et al. Health-Related Quality of Life and Health Utility Values in Beta Thalassemia Major Patients Receiving Different Types of Iron Chelators in Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(4):224-31.
44. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler [sist oppdatert oktober 2021] [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
45. Statens Legemiddelverk. Legemiddelsøk [2022] [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
46. Cappellini MD CA, Porter J, et al. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) [Internet]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation 2014 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>].
47. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase [sist oppdatert 16.08.2022] [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
48. Burcombe R, Chan S, Simcock R, Samanta K, Percival F, Barrett-Lee P. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin®): a UK time and motion study in comparison with intravenous formulation for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Advances in Breast Cancer Research.* 2013;2013.
49. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.
50. Helsedirektoratet. Aktivitet i somatike sykehus,. [2022].



Statens
legemiddelverk

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Kommentarer fra produsent

Bristol Myers Squibb (BMS) takker for samarbeidet med Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP) i forbindelse med metodevurderingen av Reblozyl (luspatercept). Vi beklager samtidig den lange saksbehandlingstiden og håper pasientene snart kan få tilgang til ny behandling. I denne kommentaren vil vi fremheve noen aspekter ved DMPs rapport som er viktige for en helhetlig vurdering av innføringen av Reblozyl for pasienter med transfusjonsavhengig β -thalassemie.

Effekt på livskvalitet og livsutfoldelse ble inkludert i beregningen av gode leveår

Transfusjonsavhengig β -thalassemie er en svært alvorlig tilstand med stor betydning for livskvalitet og livsutfoldelse, herunder evnen til å arbeide¹. Det er derfor svært positivt at DMP med støtte fra medisinsk fagekspert har akseptert en betydelig livskvalitetsgevinst knyttet til redusert transfusjonsbyrde for pasienter som behandles med luspatercept, selv i en situasjon hvor tallfestingen har vært utfordrende.

Behandlingseffekt på komplikasjoner og overlevelse ble ikke inkludert

Reblozyl reduserer serum-ferritin nivået hos pasienter med β -thalassemie, og dermed også transfusjonsbyrden og behovet for livsforlengende jernkelerende behandling. Disse endringene kan ifølge DMPs fagekspert føre til færre komplikasjoner, som hjertesykdom, leversykdom og sekundær kreft som følge av jernopphopning. I DMP sin vurdering står det: «Det er dermed ikke urimelig å forvente at pasienter som får behandling med luspatercept vil ha bedre overlevelse, men dette er foreløpig usikkert». Videre: «I teorien er det mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden det er vist at luspatercept reduserer serumferritin. IKER vil reduseres hvis luspatercept reduserer komplikasjoner.»

På grunn av usikkerhet knyttet til serum-ferritin-nivåer over lang tid hos placebo-gruppen, har DMP likevel utelatt effekten av luspatercept på komplikasjoner, og dermed også indirekte på overlevelse. Tidligere publiserte studier har vist at økte serum-ferritin-nivåer har en signifikant sammenheng med økt risiko for død blant pasienter med β -thalassemie².

De legemiddeløkonomiske analysene tar høyde for usikkerhet både gjennom usikkerhetsmodellering og ved hjelp av en usikkerhetsekvivalent i kalkulasjonsraten. Uten å inkludere effekten av Reblozyl på komplikasjoner og overlevelse, kan det føre til en undervurdering av behandlingens nytteeffekter. Dette kan igjen resultere i en overestimert kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY), noe som gjør det utfordrende for beslutningstakere å vurdere betydningen av disse effektene i en helhetlig vurdering.

BMS' grunnanalyse baserte seg på en konservativ diskontert levetidsgevinst på 0.1 leveår. Tabell 1 inkluderer resultatene av DMPs grunnanalyse både med og uten effekt på overlevelse.

En gevinst på 0,1 leveår reduserer IKER fra ca. NOK 3,1 til ca. NOK 2,5 millioner per vunnet QALY. Dette skyldes en økning i den inkrementelle helsegevinsten målt i gode leveår fra 0,34 til 0,41.

Tabell 1: DMPs grunnanalyse med og uten effekt av Reblozyl på komplikasjoner og overlevelse

		Reblozyl + BSC	Placebo + BSC	Differanse
DMPs grunnanalyse (uten levetidsgevinst)	Totale kostnader (millioner)	6.8	5.8	1.1
	Totale QALYs	11.1	10.7	0.34
	Totale leveår	19.4	19.4	0
	Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3,1		
Justert DMP grunnanalyse inkludert effekt på komplikasjoner (og overlevelse)	Totale kostnader	6.8	5.8	1.0 ³
	Totale QALYs	9.5	9.1	0.41
	Totale leveår	16.4	16.3	0.1
	Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2.5		

¹ Knoth RL, Gupta S, Perkowski K, et al. Understanding the Association between Red Blood Cell Transfusion Utilization and Humanistic and Economic Burden in Patients with beta-Thalassemia from the Patients' Perspective. J Clin Med. Jan 4 2023;12(2):doi:10.3390/jcm12020414

²Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with beta-thalassemia major followed over 50 years. Am J Hematol. Mar 2023;98(3):381-387. doi:10.1002/ajh.26798

³ Skyldes avrundning og små endringer i total kostnader, ikke regnefeil.

Populasjonen ble endret fra «Nord-Amerika og Europa» til «ITT-populasjon»

I innsendt modell ble det lagt til grunn en populasjon bestående av den europeiske og nordamerikanske subgruppen fra BELIEVE-studien⁴⁵. Disse pasientene kom fra land som Nord-Amerika, Tyskland, Frankrike, Belgia, Nederland, Storbritannia, Spania, Italia og Sverige. Imidlertid valgte DMP å inkludere hele ITT-populasjonen, som også omfattet pasienter fra Midtøsten, Afrika og Asia. DMP begrunnet dette med at pasientene med betatalassemi i Norge hovedsakelig er flyktninger fra krigsherjede land eller land med dårlig fungerende helsevesen.

Det er viktig å merke seg at demografisk utvikling og migrasjonsmønstre i landene i Europa og Nord-Amerika har vært sammenlignbare med Norge over tid. Derfor er pasientsammensetningen i Norge mer lik den i Europa og Nord-Amerika enn den er i hele ITT-populasjonen. I tillegg er oppfølging, behandling og tilgang til helse- og sosialtjenester i Norge mer sammenlignbart med tilbudet i Europa og Nord-Amerika enn i Midtøsten, Afrika og Asia.

Som vist i tabell 27 i DMPs rapport gir denne endringen en økning i IKER på ca. NOK 250,000/QALY.

Pasientenes alder ble økt og det absolutte prognosetapet (alvorlighetsgraden) dermed lavere

I innsendt modell var startalderen for pasientene i modellen 18 år og DMP valgte imidlertid å bruke median alder i BELIEVE-studien som startalder, som er 30 år. Dette ble gjort med atagelsen om at alderen vil synke etter eventuell innføring av luspatercept: «*Dersom luspatercept blir innført til rutinemessig bruk i norske sykehus vil imidlertid alderen på pasientene ved behandlingsstart synke ned mot 18 år over tid, ettersom den er godkjent til behandling av voksne (>18 år)*».

Å øke startalderen til 30 år har en begrenset effekt på IKER (økning på ca. NOK 40 000 per QALY), men det påvirker beregningen av alvorlighetsgrad. En høyere startalder fører til et lavere absolutt prognosetap.

Det er viktig å merke seg at det er et stort aldersspenn i pasientgruppen, og mange pasienter vil være yngre enn det DMP la inn i sin grunnanalyse. I tillegg ble komplikasjonsrelatert dødelighet utelatt fra DMPs analyser i begge armer, noe som kan ha ført til en underestimering av alvorlighetsgraden.

Justerte beregninger av alvorlighetsgrad er inkludert i tabell 2 nedenfor for å illustrere betydningen av disse faktorene.

Tabell 2: Alvorlighetsgrad ved alder 30 basert på DMPs hovedanalyse (1) og ved alder 30 år inkludert komplikasjonsrelatert dødelighet (2) og for alder 18 inkludert komplikasjonsrelatert dødelighet (3).

	(1)	(2)	(3)
Alder (år)	30	30	18
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	43.6	43.6	54.3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	20.2	14.6	18.1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	23.4	29.0	36.3

⁵ NCT02604433: Study Details | An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia | ClinicalTrials.gov