

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_049

Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

02-10-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Revlimid (lenalidomid). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Revlimid i henhold til bestilling «ID2017_049: Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Celgene.

Bakgrunn

Revlimid er et legemiddel til blant annet vedlikeholdsbehandling av myelomatose etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. Den generelle kliniske effekten ved vedlikeholdsbehandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 135 pasienter er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med Revlimid etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Revlimid er det første legemidlet som er godkjent til vedlikeholdsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien CALGB, hvor vedlikeholdsbehandling med Revlimid ble sammenlignet med placebo. Resultater fra studien viste at vedlikeholdsbehandling med Revlimid ga signifikant lengre tid til både sykdomsprogresjon og død enn placebo.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at myelomatose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen som i dag ikke mottar behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Revlimid står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Revlimid, sammenlignet med ingen behandling:

1 077 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

831 000 NOK per vunnet leveår.

Basert på LIS AUP er merkostnad for Revlimid sammenlignet med placebo:

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■■■■■ NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at den totale årlige budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Revlimid til den aktuelle indikasjonen vil være om lag ■■■■ millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på LIS-pris. Basert på maksimal AUP blir budsjettvirkningen 315 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Revlimid (lenalidomid). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av lenalidomid i henhold til bestilling «ID2017_049: Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. I den helseøkonomiske analysen er lenalidomid sammenlignet med ingen behandling i en kostnad-per-QALY-analyse.

Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres årlig rett over 400 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Omtrent 150 av disse mottar autolog stamcelletransplantasjon. Ifølge klinikere vil omkring 90 % av disse være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Det totale pasientgrunnlaget anslås dermed til å være omtrent 135 nye pasienter per år.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at myelomatose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen med dagens behandlingstilbud har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Per i dag er ingen andre legemidler enn lenalidomid godkjent til vedlikeholdsbehandling etter ASCT. Klinikere har bekreftet at off-label-bruk av bortezomib, og i mindre grad talidomid, sporadisk blir benyttet til vedlikeholdsbehandling etter ASCT, men da hovedsakelig til høyrisikopasienter. Lenalidomid har i varierende grad allerede blitt tatt i bruk til vedlikeholdsbehandling av myelomatose etter ASCT i norsk klinisk praksis de siste 1–2 årene, og klinikere anslår at omtrent 2/3 av alle aktuelle pasienter får dette i dag.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien CALGB, hvor vedlikeholdsbehandling med lenalidomid ble sammenlignet med placebo.

Etter en median oppfølgingstid på 91 måneder, viste pasientene i lenalidomid-armen forbedret tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med pasientene i placebo-armen (HR=0,57, 95 % KI=0,46-0,71; $p<0,0001$). Median tid til progresjon var 57,3 måneder i lenalidomid-armen og 28,9 måneder i placebo-armen. Det ble også demonstrert en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo (HR=0,61, 95 % KI=0,46-0,80; $p=0,0004$). Median overlevelse var 113,8 måneder i lenalidomid-armen og 84,1 måneder i placebo-armen.

Etter at en interimanalyse av studiedataene i 2009 viste bedre utfall for pasientene i lenalidomidgruppen ble det besluttet at studien skulle avblindes, og pasientene uten progressiv sykdom i placebo-armen fikk anledning til å krysse over til behandling med lenalidomid. Som følge av dette har Celgene gjort statistiske justeringer av PFS og OS i placeboarmen med det formål å redusere eventuell bias som følge av cross over. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at denne effektjusteringen i stor grad vil overestimere effektforskjellen mellom behandlingsgruppene, og legger de ujusterte effektestimaterne til grunn i sin hovedanalyse.

I CALGB-studien fikk pasientene administrert lenalidomid i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. daglig. I sin analyse har Celgene lagt til grunn at pasientene kun får administrert lenalidomid på dag 1–21 av hver 28-dagers behandlingssyklus. Legemiddelverket mener det er svært usikkert om en slik redusert dosering ikke vil ha noen innvirkning på effekten av behandlingen, og velger derfor å legge samme dosering som ble benyttet i studien og godkjent preparatomtale til grunn i sin hovedanalyse, dvs. dosering på dag 1-28 av hver 28-dagerssyklus.

Sikkerhet

Bivirkningene som ble observert hyppigere i lenalidomid-gruppen enn i placebo-gruppen i CALGB, var nøytropeni (79,0 %), trombocytopeni (72,3 %), diare (54,5 %), utslett (31,7 %), øvre luftveisinfeksjoner (26,8 %), fatigue (22,8 %), leukopeni (22,8 %) og anemi (21,0 %). I kliniske studier av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter ASCT er det observert en tendens mot økt forekomst av sekundære primære maligniteter. Frekvensen av SPM er likevel lav, og synes ikke å øke i takt med forlenget vedlikeholdsbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case-analysen til Celgene bortsett fra følgende:

- Effektdata (OS og PFS fra CALGB studien) endres fra cross over-justerte data til ujusterte effektdata.
- Legemiddelkostnadene endres fra dosering 21/28 til 28/28
- Tidshorisonten reduseres fra 40 til 30 år
- Like nyttevekter for lenalidomid og placebo i stadiet «progresjonsfri på behandling» (firma har brukt lavere verdi for placebo enn for lenalidomid)
- Inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger i begge studiearmene som ikke var inkludert i Celgenes base case-analyse
- Parametriseringen av OS og PFS data endres fra log logistisk til Weibull-funksjon
- Analysene er oppdatert med gjeldende LIS-pris for lenalidomid

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av lenalidomid står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks. AUP eks.mva). Per pasient. Diskonterte tall.

	Lenalidomid	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 691 309	797 528	1 893 781
Totale QALYs	6,79	5,04	1,76
Totale leveår	8,95	6,67	2,28
Merkostnad per vunnet QALY			1 077 591
Merkostnad per vunnet leveår			830 606

Merkostnad for lenalidomid sammenliknet med ingen behandling ved å bruke legemiddelets maksimalpris (maks. AUP) er:

1 077 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

831 000 NOK per vunnet leveår.

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på LIS AUP eks.mva). Per pasient. Diskonterte tall

	Lenalidomid	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	████████	████████
Totale QALYs	6,79	5,04	1,76
Totale leveår	8,95	6,67	2,28
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Celgene har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for lenalidomid. Merkostnad for Revlimid sammenliknet med ingen behandling ved bruk av rabatterte pris er:

████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

████████ NOK per vunnet leveår.

Celgenes base case-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra Celgenes analyse (basert på maks AUP ekskl.mva)

	Lenalidomid	Placebo	Differanse
Totale kostnader	2 255 989	818 286	1 437 702
Totale QALYs	7,48	5,05	2,43
Totale leveår	9,78	6,70	3,08
Merkostnad per vunnet QALY			592 764
Merkostnad per vunnet leveår			466 786

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at den totale årlige budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Revlimid til den aktuelle indikasjonen vil være om lag [redacted] millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på LIS-pris. Basert på maksimal AUP blir budsjettvirkningen 315 millioner NOK inkl. mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. De mest vesentlige endringene Legemiddelverket har gjort i den innsendte analysen er å legge til grunn effektdata som ikke er justert for cross over fra placebo til aktiv behandling, og dosering i henhold til godkjent preparatomtale og den kliniske studien.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 MYELOMATOSE	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT MYELOMATOSE	15
1.4.1 <i>Behandling med lenalidomid</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR.....	26
3.4 UTFALLSMÅL	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	31
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	33
4 ØKONOMISK ANALYSE	36
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	36
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	37
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	37

4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets base case analyse</i>	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	39
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	42
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO	43
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	44
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	44
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	45
5.3	BUDSJETT-VIRKNING	45
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	46
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	50
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	54
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA CELGENE (VEDLAGT SEPARAT)	58

LOGG

Bestilling:	ID-nr. 2017_049: Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.
Forslagstiller:	Bestillerforum RHF
Legemiddelfirma:	Celgene
Preparat:	Revlimid
Virkestoff:	Lenalidomid
Indikasjon:	Som monoterapi til vedlikeholdsbehandling hos voksne med nydiagnostisert myelomatose, som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.
ATC-nr:	L04A X04
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	23-03-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-02-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-02-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	18-06-2018
Rapport ferdigstilt:	02-10-2018
Saksbehandlingstid:	287 dager hvorav 112 dager i påvente av ytterligere opplysninger, inkludert oppdatert helseøkonomisk modell, fra Celgene.
Saksutredere:	Hilde Røshol Camilla Hjelm Anja Schiel Morten Søndena Søren Toksvig Klitkou
Kliniske eksperter:	Fredrik Schjesvold Anders Waage Einar Haukås Nina Gulbrandsen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket 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
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUC	Areal under kurven
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Best supportive care
CRAB	Hyperkalsemi, nyresvikt, anemi eller skjelettsykdom
CUA	Kost-nytte-analyse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQuol-5 Dimensions
HMAS	Høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon
HOVON	Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands
HR	Hazard ratio
IKER/ICER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International staging system
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MGUS	Monoklonal gammopati av usikker betydning
MM	Multippelt myelom
MPR	Melfalan, prednison, lenalidomid
ORR	Responstrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfall
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RPSFTM	Rank preserving structural failure time model
SPM	Sekundær primær malignitet
TFI	Behandlingsfritt interval (Treatment Free Interval)
TOT	Tid på behandling (Time On Treatment)
TTP	Tid til progresjon
VCD	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametason
VRD	Bortezomib, lenalidomid, deksametason
VTD	Bortezomib, talidomid, deksametason

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved behandling med lenalidomid (Revlimid) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Lenalidomid fikk opprinnelig europeisk markedsføringstillatelse (MT) med indikasjonen andrelinjebehandling av myelomatose i kombinasjon med deksametason i 2007. Preparatet har siden fått utvidet indikasjonen til å også omfatte kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlet myelomatose hos pasienter hvor ASCT ikke er aktuelt, samt myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom (1). Indikasjonen vedlikeholdsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått ASCT ble godkjent av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i april 2017. Det er denne indikasjonen som omtales i denne rapporten.

Den innsendte dokumentasjonen sammenligner vedlikeholdsbehandling med lenalidomid med ingen behandling i en kostnad-per-QALY-analyse.

1.2 MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner og man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute (2). Per i dag finnes ingen kurativ behandling mot myelomatose.

Diagnose

Diagnostisering av myelomatose baserer seg på funn av en monoklonal immunoglobulinkomponent i blod eller urin (uansett konsentrasjon), samt klonale plasmaceller i beinmarg (uansett antall) og symptomer. I tillegg vurderes det om myelomsykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger tegn på organpåvirkning. Det skilles mellom monoklonal gammopati av usikker betydning (signifikans) (MGUS), asymptomatisk («smouldering») myelomatose og myelomatose (3).

Utbredelse

Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2016 ble det diagnostisert 429 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 246 menn og 183 kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 45 % av pasientene er < 70 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år ved diagnositidspunktet. Færre enn 1 % er < 40 år. Medianalderen ved diagnositidspunktet er 71 år (4).

Symptomer

Plager som pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjonen av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

Pasientgrunnlag for vedlikeholdsbehandling etter autolog stamcelletransplantasjon

Omtrent 150 pasienter med myelomatose mottar ASCT årlig i Norge. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at omkring 90 % av disse vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Det totale pasientgrunnlaget anslås dermed til å være omtrent 135 nye pasienter per år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Lenalidomid vil brukes som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått ASCT. Dette er en alvorlig sykdom.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (5).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med myelomatose. Nærmere omtale finnes i appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

1.4 BEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT MYELOMATOSE

1.4.1 Behandling med lenalidomid

- *Indikasjon*

Som monoterapi til vedlikeholdsbehandling hos voksne med nydiagnostisert myelomatose, som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon

- *Virkningsmekanisme*

Lenalidomid utøver effekt ved å påvirke immunsystemets aktivitet, blant annet ved å hindre utviklingen av unormale celler, hindre vekst av blodkar i tumorer og ved å stimulere immunceller til å angripe unormale celler.

- *Dosering*

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid skal startes etter adekvat hematologisk bedring etter ASCT hos pasienter uten tegn til progresjon. Lenalidomidbehandlingen skal ikke startes hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) er $<1 \times 10^9$ /liter og/eller blodplattetallet er $<75 \times 10^9$ /liter. Anbefalt startdose av lenalidomid er 10 mg oralt 1 gang daglig kontinuerlig (dag 1-28 av gjentatte 28-dagers sykluser) gitt frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse. Etter 3 sykluser kan dosen økes til 15 mg oralt 1 gang daglig hvis dette tolereres.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av lenalidomid som vedlikeholdsbehandling etter ASCT i CALGB-studien inkluderer nøytropeni (79,0 %), trombocytopeni (72,3 %), diaré (54,5 %), utslett (31,7 %), øvre luftveisinfeksjon (26,8 %), fatigue (22,8 %), leukopeni (22,8 %) og anemi (21,0 %). Sekundær primær kreft ble observert i 8 % av pasientene som mottok lenalidomid.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til lenalidomid (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose, som for tiden er under revisjon (3). Ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling for myelomatose tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen.

Indikasjon for behandling foreligger først når pasienten har påvist myelomatose med funn/organskade som kan relateres til underliggende klonal plasmacellesykdom og/eller markører som indikerer at organskade sannsynligvis vil utvikles innen 2 år.

Hos pasienter under 70 år er etablert primærbehandling høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Behandlingen består av tre faser: induksjonsbehandling, stamcellehøsting og HMAS. Induksjonsbehandlingen består

vanligvis av 3-4 kurer med kjemoterapi, vanligvis VCD¹, VTD² eller VRD³, før stamcellene høstes fra pasienten. 2-4 uker etter høstingen får pasienten høydosebehandling med melfalan etterfulgt av tilbakeføring av stamcellene.

Vedlikeholdsbehandling etter autolog stamcelletransplantasjon

Vedlikeholdsbehandling etter ASCT er definert som langtidsbehandling, gjerne over 2-3 år, med det formålet å opprettholde responsen som oppnås ved ASCT, og dermed forlenge tiden til første tilbakefall av sykdommen og forlenge overlevelse (6).

Per i dag er det kun lenalidomid som er godkjent til bruk som vedlikeholdsbehandling av pasienter som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid er allerede tatt i bruk i ulik grad i de forskjellige helseregionene i Norge, og det anslås at omtrent 2/3 av alle aktuelle pasienter mottar dette i dag. Off-label-vedlikeholdsbehandling med talidomid eller bortezomib forekommer også, men slik behandling skjer kun sporadisk.

1.4.3 Komparator

Siden det i dag ikke er noen annen godkjent behandling i vedlikeholdsfasen etter autolog stamcelletransplantasjon, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er «ingen behandling».

¹ Bortezomib, cyklofosfamid og deksametason

² Bortezomib, thalidomid og deksametason

³ Bortezomib, lenalidomid og deksametason

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenningen av indikasjonen monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått ASCT er basert på to kliniske fase 3, dobbelblindete, randomiserte og placebokontrollerte studier: CALGB 100104 (7) og IFM 2005-02 (8).

Celgene har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, men har sendt inn dokumentasjon fra de to ovennevnte studiene, samt studiene GIMEMA og MYELOMA XI, og en publisert metaanalyse av studiene CALGB, IFM og GIMEMA.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 4):

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CALGB (100104)	Voksne pasienter med aktiv myelomatose som er egnet for ASCT (n=460)	Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter gjennomgått ASCT	Placebo	TTP	OS, ORR
IFM (2005-02)	Voksne pasienter som har gjennomgått ASCT, uten å oppleve sykdomsprogresjon (n=614)	Etter gjennomgått ASCT: To sykluser konsolideringsterapi med lenalidomid, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	Etter gjennomgått ASCT: To sykluser konsolideringsterapi med lenalidomid, etterfulgt av Placebo	PFS	OS, ORR, EFS
GIMEMA (RV-MM_PI-209)	Voksne pasienter nydiagnostisert myelomatose (n=402)	To armer: - Høydose induksjon med melfalan, etterfulgt av ASCT og vedlikeholdsbehandling med lenalidomid - Konsolideringsterapi med MPR etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	To armer: - Høydose induksjon med melfalan, etterfulgt av ASCT og ingen vedlikeholdsbehandling - Konsolideringsterapi med MPR og ingen vedlikeholdsbehandling	PFS	OS, ORR
MYELOMA XI	Voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose (n=1248)	To armer: - Induksjon, etterfulgt av konsolideringsterapi, ASCT og vedlikeholdsbehandling med lenalidomid - Induksjon, etterfulgt av ASCT og vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	To armer: - Induksjon, etterfulgt av konsolideringsterapi og ASCT og ingen vedlikeholdsbehandling - Induksjon, etterfulgt av ASCT og ingen vedlikeholdsbehandling	PFS, OS	ORR

Forkortelser: ASCT=autolog stamcelletransplantasjon; MPR=melfalan, prednison, lenalidomid; TTP=tid til progresjon; PFS=progresjonsfri overlevelse; OS=totaloverlevelse; ORR=responsrate; EFS=hendelsesfri overlevelse

Studiedesignet i CALGB og IFM er generelt likt idet de begge er dobbelblindete, randomiserte, fase III-studier hvor effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid blir sammenlignet med placebo. Den viktigste forskjellen var at pasientene i begge behandlingsarmer av IFM-studien mottok 2 sykluser lenalidomid som konsolideringsterapi⁴ etter ASCT før vedlikeholdsbehandling med lenalidomid/placebo ble påbegynt. Det primære endepunktet i CALGB var tid til progresjon (TTP), men dette var imidlertid definert på samme måte som endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS) i IFM, altså tid fra randomisering til progressiv sykdom eller død (uansett årsak). Ettersom det ble oppdaget en tendens til økt forekomst av sekundære primære maligniteter (SPM) blant pasientene i lenalidomid-armen i IFM-studien, ble studien stoppet prematurt, og alle pasientene som fortsatt mottok lenalidomid-behandling (totalt 119 pasienter) avsluttet behandlingen.

Formålet med GIMEMA-studien var å evaluere effekt og sikkerhet av MPR sammenlignet med høydose melfalan, etterfulgt av ASCT hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (8). Ettersom studien ikke var designet for å vurdere effekten av vedlikeholdsbehandling sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling, er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner av resultatene fra studien mht dette. Studien benyttet 21/28-dosering i vedlikeholdsbehandlingen med lenalidomid, altså fikk pasientene vedlikeholdsdoser med lenalidomid på dag 1-21 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Den pågående MYELOMA XI-studien skilte studiedeltagerne i to grupper basert på om de var egnet for ASCT eller ikke. Pasientene som var egnet for ASCT kunne få tre ulike induksjonsregimer, etterfulgt av enten konsolideringsterapi med VCD, eller ingen konsolideringsterapi. Deretter ble ASCT utført, etterfulgt av enten vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, eller ingen vedlikeholdsbehandling. Også i denne studien fikk studiedeltakerne vedlikeholdsbehandling med 21/28-dosering. Legemiddelverket har kun identifisert et publisert sammendrag fra denne studien (9).

Pågående studier

Legemiddelverket er ikke kjent med andre relevante pågående studier enn den ovennevnte MYELOMA XI-studien.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det følger av avsnittene over at kun studien CALGB benyttet lenalidomid i henhold til godkjent bruk, med et tilfredsstillende studiedesign. I IFM-studien ble vedlikeholdsbehandlingen innledet av 2 sykluser konsolideringsterapi som foreløpig ikke er noen godkjent eller etablert behandling. Studien ble i tillegg stoppet prematurt, noe som medførte en større grad av usikkerhet i resultatene. I MYELOMA XI ble ikke dosering i henhold til godkjent preparatomtale benyttet, og resultatene er fortsatt umodne. GIMEMA var ikke designet for å undersøke utfall som er relevant for denne metodevurderingen og brukte avvikende dosering.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er hovedsakelig basert på data fra CALGB, men er supplert med data fra GIMEMA, MYELOMA XI og IFM i de tilfeller hvor data fra CALGB er mangelfull/fraværende. Legemiddelverket stiller seg kritiske til at analysen er sammensatt av elementer fra flere forskjellige studier, men mener det er akseptabelt i dette tilfellet, ettersom studiene ikke var drevet av Celgene, og de dermed ikke har hatt full tilgang til alle nødvendige data fra én enkelt studie.

CALGB er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter fase III-studie. Utfallsmålene som er brukt er relevante og anerkjente for kliniske studier av legemidler til behandling av myelomatose.

⁴ Konsolideringsterapi er en tidsavgrenset behandling som har som formål å øke responsdybden på stamcelletransplantasjon.

God randomiseringsprosedyre har sikret at prognostiske faktorer som alder, β_2 -mikroglobulinnivåer og ISS-stadium var jevnt fordelt mellom behandlingsarmene. Analyser av data fra studien er basert på den fulle intention-to-treat (ITT)-populasjonen, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen. Studien var dobbelblindet, som i utgangspunktet bidrar til redusert risiko for bias.

Legemiddelverket vurderer at CALGB er egnet for denne metodevurderingen, men vil påpeke følgende: etter den tredje interimanalysen av studieresultatene i 2009, ble det besluttet å avblinde studien, da det ble observert en tendens til forlenget tid til sykdomsprogresjon i intervensjonsarmen. Av de 110 gjenværende pasientene i placebogruppen som på dette tidspunktet ikke hadde hatt sykdomsprogresjon, valgte 76 å krysse over til lenalidomidgruppen. Som følge av dette har Celgene gjort statistiske justeringer for å redusere eventuell bias som følge av cross-over fra placebo til lenalidomidbehandling underveis i studien. Slike justeringer vil imidlertid alltid medføre en viss usikkerhet for de endelige studieresultatene. For nærmere beskrivelse av cross-over-justeringen, se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket vil også påpeke at dette er en relativt gammel studie (pasienter ble rekruttert i perioden 2005–2009). Med tanke på alle de nye behandlingsoalternativene i senere behandlingslinjer som har kommet på markedet de siste årene, kan dette bidra til at studien potensielt blir mindre relevant sett i lys av dagens behandling av disse pasientene, og dermed større usikkerhet. Eksempelvis var ikke lenalidomid alminnelig tilgjengelig på markedet i den tidlige fasen av studien, ettersom lenalidomid først fikk innvilget MT i 2007. Det kan dermed tenkes at enkelte pasienter som deltok i studien ikke mottok lenalidomid i senere behandlingslinjer, hvor det i dag vil inngå som en del av standardbehandlingen. Dette må imidlertid veies opp mot pasientenes langtidsprognose, hvor de i dag har en forventet median overlevelse på 6–8 år med dagens behandling (10). At studien er såpass gammel bidrar derfor til at data på langtidsoverlevelse er relativt modne, som gir mindre usikkerhet mtp. framskrivning av langtidseffekter.

Legemiddelverket godtar at CALGB-studien utgjør hovedgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen, supplert av data fra studiene GIMEMA, IFM og MYELOMA XI.

3 PICO⁵

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med tilbys nå ASCT rutinemessig til alle pasienter under 70 år ved diagnosetidspunktet. Induksjonsbehandlingsregimet pasienten mottar i forkant av transplantasjonen vil vanligvis bestå av VRD, VCD eller VTD. De ulike helseregionene har noe ulik praksis på hvilke induksjonsregimer som foretrekkes, men de ulike regimene er likestilte i de norske behandlingsretningslinjene (3).

Ifølge klinikerne var pasientene som mottok ASCT i Helse Sør-Øst i perioden januar 2015 – mai 2018 i gjennomsnitt 59 år og 58 % var menn. Fordelingen mellom ISS-stadium I, II og III ved diagnosetidspunkt var henholdsvis 39 %, 30 % og 20 %. 11 % hadde ukjent ISS-stadium. Fordelingen av pasientenes responskategori etter gjennomført ASCT er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Andel pasienter fordelt på responskategori⁶ etter gjennomført ASCT.

Responskategori	CR	VGPR	PR	SD
Andel pasienter (%)	35	50	10	5

Klinikerne mener at majoriteten av pasientene som mottar ASCT i klinisk praksis i dag vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Kun pasienter med kontraindikasjoner eller motvilje mot behandling vil ikke være aktuelle.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

CALGB-studien inkluderte pasienter mellom 18-70 år som hadde aktiv behandlingsevende myelomatose; ECOG funksjonsstatus⁷ på 0-1; hadde mottatt <12 måneder med annen behandling; og hadde mottatt maks to regimer med induksjonsbehandling i forkant av ASCT.

Baselinekarakteristika for den totale ITT-populasjonen i CALGB-studien er gjengitt i Tabell 6.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁶ Responskategori er kriterier for å klassifisere pasientens respons på behandling, fordelt på kategoriene komplett respons (CR), veldig god delvis respons (VGPR), delvis respons (PR) og stabil sykdom (SD).

⁷ ECOG: Et mål på kreftpasienters funksjonsstatus. Angis på en skala fra 0 (asymptomatisk) til 5 (død).

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika for den totale ITT-populasjonen i CALGB-studien.

Mean age	57
Age <60	57 %
Weight (<61KG)	8 %
Female	46 %
ISS post ASCT 1/2	55 %
ISS post ASCT 3	16 %
ISS post ASCT Missing	29 %
Response post ASCT CR/VGPR	61 %
Response post ASCT PR/SD/PD	32 %
Response post ASCT Missing	7 %
Creatinine clearance at diagnosis \geq 50 ml/min	27 %
Creatinine clearance at diagnosis < 50 ml/min	4 %
Creatinine clearance at diagnosis Missing	69 %
Creatinine clearance post ASCT \geq 50 ml/min	88 %
Creatinine clearance post ASCT < 50 ml/min	8 %
Creatinine clearance post ASCT Missing	3 %
ECOG 0 Post ASCT	47 %
ECOG 1 Post ASCT	47 %
ECOG Missing Post ASCT	6 %
High risk cytogenetics	0 %
No high risk cytogenetics	0 %
Missing cytogenetics	100 %

Pasientene ble randomisert i 1:1-forhold til å motta enten lenalidomid eller placebo. Randomiseringen stratifiserte pasientene etter tre faktorer:

- B₂-mikroglobulinnivå ved registrering: \leq 2,5 mg/l vs. $>$ 2,5 mg/l
- Bruk av talidomid under induksjonsbehandling vs. ikke bruk av talidomid under induksjonsbehandling
- Bruk av lenalidomid under induksjonsbehandling vs. ikke bruk av lenalidomid under induksjonsbehandling

Randomiseringen sørget for jevn fordeling av pasienter i begge studiearmene, både med hensyn til stratifiseringsfaktorene, men også andre prognostiske faktorer som ISS-stadium, responskategori, alder, kjønn mm.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I firmaets hovedanalyse er pasientpopulasjonen basert på ITT-populasjonen i CALGB, dvs. alle randomiserte pasienter, uavhengig av behandlingsarm (Tabell 6). Alle pasientene (N=460) mottok 1-2 induksjonsregimer etterfulgt av ASCT.

En metaanalyse utført av Celgene har funnet at alder, ISS-stadium, kjønn og responskategori etter ASCT er potensielle prognostiske variabler for overlevelse. De har derfor gjort kovariatjusteringer i modellen for å produsere estimater for OS, PFS og behandlingsvarighet basert på følgende kovariater fra Tabell 6:

- Alder (<60 vs ≥60)
- Kjønn
- ISS-stadium (stadium I/II vs stadium III vs manglende)
- Respons post ASCT (CR/VGPR vs PR/SD)

Legemiddelverkets vurdering

Innspill fra kliniske eksperter tyder på at studiepopulasjonen generelt er representativ for norsk klinisk praksis. Gjennomsnittsalderen til studiepopulasjonen (57 år) er noe lavere enn gjennomsnittsalderen til pasientene som mottar vedlikeholdsbehandling etter ASCT i norsk klinisk praksis (59 år), og induksjonsregimene studiepopulasjonen mottok i forkant av ASCT i studien var mer variert enn det som benyttes i norsk klinisk praksis. I de norske behandlingsretningslinjene er de tre bortezomib-baserte induksjonsregimene VCD, VRD og VTD sidestilt. I CALGB fikk bare 41 % av pasientene induksjonsregimer som inneholdt bortezomib. Omtrent 54 % av studiepopulasjonen fikk en kombinasjon av enten lenalidomid og glukokortikoid eller talidomid og glukokortikoid – begge kombinasjonene uten bortezomib. Det er uklart om det har vesentlig innvirkning på langtidsprognosen at pasientene i liten grad fikk induksjonsbehandling med bortezomib-baserte triplettregimer (VCD, VRD eller VTD) (11, 12). Legemiddelverket vurderer derfor at pasientene i CALGB-studien var tilstrekkelig lik den norske pasientpopulasjonen som er aktuell for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, men velger å benytte gjennomsnittsalderen 59 år til å beregne alvorligheten (absolutt prognosetap) av tilstanden.

Med hensyn på de prognostiske variablene som inngår som kovariater i den helseøkonomiske modellen – alder, kjønn, ISS-stadium og responskategori – er det ingen store forskjeller mellom pasientene i studien og pasientene i norsk klinisk praksis. Modellen inneholder også muligheten til å inkludere alle variablene i Tabell 6 som kovariater. Det fremstår noe uklart hvorfor akkurat de fire kovariatene alder, kjønn, ISS-stadium og responskategori er valgt ut blant alle de mulige variablene, ettersom lite detaljert informasjon om dette er oppgitt av Celgene. Legemiddelverket godtar likevel at dette inngår i modellen for denne metodevurderingen. Inkludering av disse kovariatene har ikke vesentlig innvirkning på det endelige resultatet i modellen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale, er anbefalt startdose for lenalidomid til vedlikeholdsbehandling 10 mg daglig gitt kontinuerlig (dvs. på dag 1-28 av gjentatte 28-dagerssykluser) gitt frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse. Etter tre 28-dagers behandlingssykluser kan dosen økes til 15 mg daglig hvis dette tolereres. Ved intoleranse kan dosen reduseres til inntil 5 mg daglig (1).

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at vedlikeholdsbehandling med lenalidomid allerede har blitt tatt i bruk i norsk klinisk praksis de siste 1-2 årene, og at omtrent 2/3 av alle aktuelle pasienter får slik behandling i dag. Erfaringer fra vedlikeholdsbehandling i norsk klinisk praksis antyder at

doseringsregimer som avviker fra godkjent SPC kan være aktuelle. Spesielt lenalidomid administrert på dag 1-21 av hver 28-dagerssyklus (21/28-dosering) fremheves som aktuelt alternativ, og vil kunne bli benyttet i omfattende grad i norsk klinisk praksis. Dette begrunnes med at slik dosering ble benyttet i studiene GIMEMA og MYELOMA XI, og begge studiene har vist effekt mhp. tid til progresjon og/eller død; at det er billigere enn 28/28-dosering; at det kan være enklere å oppdage bivirkninger ved pause i behandlingen og at pasientene kan sette pris på en medisinfri uke.

Klinikerne mener behandlingens lengde i klinisk praksis samsvarer med godkjent indikasjon, dvs. til sykdomsprogresjon eller intoleranse.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Lenalidomid ble i CALGB-studien administrert i henhold til anbefalt dosering og behandlingens lengde i preparatomtalen. Gjennomsnittlig behandlingens lengde i intervensjonsarmen i studien var 30,3 måneder.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I Celgenes hovedanalyse antar de at alle pasientene vil få vedlikeholdsbehandling med 21/28-dosering. Celgene begrunner denne antagelse med at slik dosering ble benyttet i MYELOMA XI-studien og siden denne studien har vist forbedret utfall for pasienter som får vedlikeholdsbehandling med 21/28-dosering sammenlignet med pasienter som ikke mottar vedlikeholdsbehandling, hevder Celgene at man kan konkludere med at 21/28-dosering ikke har negativ innvirkning på behandlingseffekten sammenlignet med den godkjente doseringen (28/28-dosering). Celgene argumenterer videre med at retningslinjer fra nederlandske HOVON⁸ anbefaler et slikt doseringsregime, og at norske kliniske eksperter de har vært i kontakt med forventer at det er slik det vil bli brukt i norsk klinisk praksis.

Data for hvilke daglige doser av lenalidomid som blir benyttet i modellen er basert på IFM-studien, siden data på dette ikke var tilgjengelig fra CALGB. Celgene hevder studieresultatene fra CALGB og IFM er like nok til at doseringsdata fra IFM kan overføres til CALGB. Fordelingen av andel pasienter som får de forskjellige lenalidomid-dosene per behandlingssyklus i modellen er vist i Tabell 7.

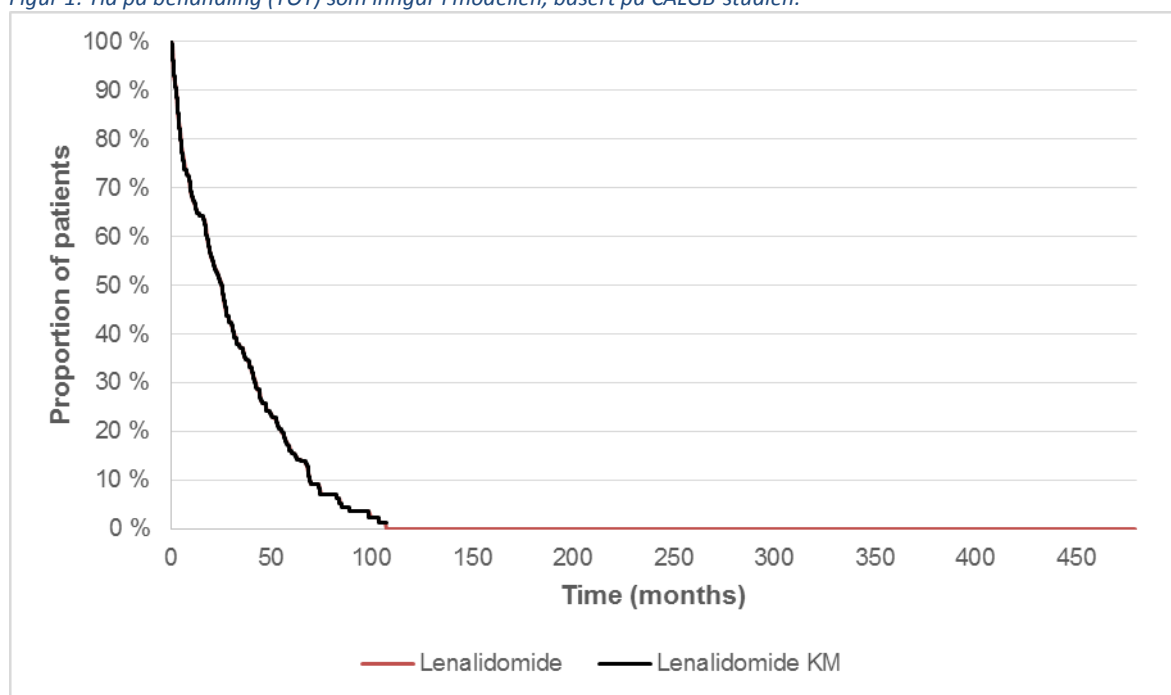
Tabell 7: Fordeling av ulike styrker av lenalidomid som inngår i modellen, per 28-dagerssyklus.

Dose	Andel pasienter som mottar dosen per 28-dagerssyklus
Dose interruption (0mg)	5,54 %
2.5mg	0,43 %
5mg	15,14 %
10mg	34,28 %
15mg	42,01 %
25mg	2,60 %

⁸ HOVON: the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands

Studiepasientene i CALGB fikk behandling i henhold til godkjent indikasjon, dvs. frem til sykdomsprogresjon etter IMWG-kriteriene eller intoleranse. Behandlingslengden i modellen er basert på data fra CALGB. Siden disse dataene er svært komplette (<2 % av pasientene var fortsatt på behandling i begge studiearmene ved data cut-off), har Celgene ikke gjort noen ekstrapolering av disse dataene i sin hovedanalyse. Kaplan-Meier-data for observert tid på behandling fra CALGB er vist i Figur 1.

Figur 1: Tid på behandling (TOT) som inngår i modellen, basert på CALGB-studien.



Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet at data over fordelingen av ulike lenalidomidstyrker som ble administrert er hentet fra en annen studie enn CALGB. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter imidlertid at daglige doser over 15 mg og under 5 mg i svært liten grad vil bli brukt i klinisk praksis. Legemiddelverket mener derfor at dosefordelingen per syklus som inngår i den helseøkonomiske modellen sannsynligvis gir et realistisk estimat på hvordan dette vil fortone seg i klinisk praksis. Legemiddelverket mener også det er en styrke at behandlingslengden som inngår i modellen er basert på en såpass komplett datasett som vist i Figur 1.

Celgenes hovedanalyse legger til grunn at alle pasientene vil få administrert lenalidomid 21 dager i hver 28-dagerssyklus, og argumenterer med at dette er gjort for å gjenspeile forventet bruk i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter også at slik dosering i stor grad vil bli benyttet i klinisk praksis. Legemiddelverket mener imidlertid at antagelsen om at en 25 %-reduksjon i doseringen ikke vil påvirke effektestimateret er svært usikker. Legemiddelverket etterspurte derfor ytterligere dokumentasjon fra Celgene, for å underbygge at en dosereduksjon ikke vil påvirke effekten av behandlingen, men ingen ny dokumentasjon ble presentert.

Selv om tidlige resultater fra MYELOMA XI-studien viser forbedret utfall med 21/28-dosering sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling betyr ikke dette nødvendigvis at effektstørrelsen er den samme som i CALGB. Legemiddelverket velger derfor å legge til grunn den samme doseringen som ble brukt i CALGB og godkjent preparatomtale i sin hovedanalyse, altså 28/28-dosering. Legemiddelverket vil likevel gjøre en scenarioanalyse hvor 21/28-dosering utforskes.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Per i dag er ingen andre legemidler godkjent til vedlikeholdsbehandling etter ASCT. Klinikere har bekreftet at off-label-bruk av bortezomib, og i mindre grad talidomid, sporadisk blir benyttet til vedlikeholdsbehandling etter ASCT, men da hovedsakelig til høyrisikopasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I CALGB ble vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den helseøkonomiske modellen er «ingen behandling» brukt som komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Siden ingen andre legemidler er godkjent til bruk i vedlikeholdsbehandling, og off-label-bruk av bortezomib og talidomid ikke blir systematisk brukt i norsk klinisk praksis, mener Legemiddelverket at placebo (dvs. ingen behandling) er en akseptabel komparator for denne metodevurderingen.

3.4 UTFALLSMÅL

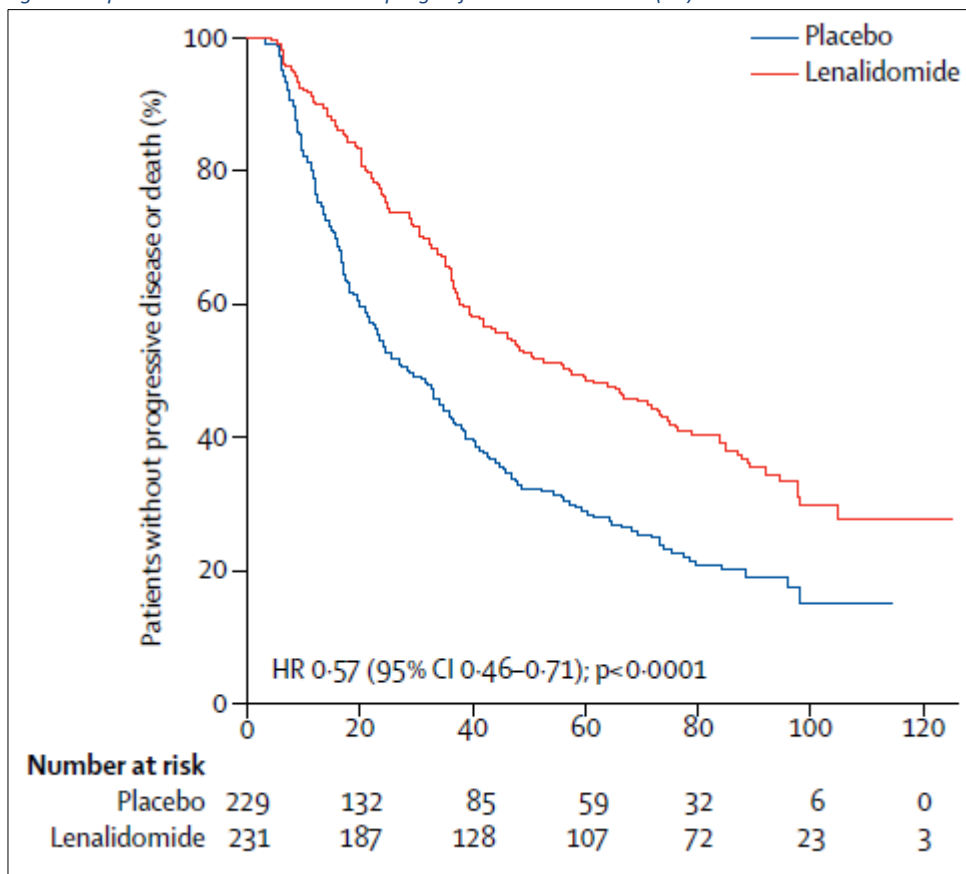
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt: Tid til progresjon

Det primære endepunktet i CALGB var tid til progresjon (TTP), definert som tid til sykdomsprogresjon iht. IMWG-kriteriene, eller død (uansett årsak) etter ASCT. Etter en median oppfølgingstid på 91 måneder (data cut-off oktober, 2016), viste pasientene i lenalidomid-armen forbedret TTP sammenlignet med pasientene i placebo-armen, HR=0,57 (95 % KI=0,46-0,71; p=<0,0001). Median TTP var 57,3 måneder i lenalidomid-armen og 28,9 måneder i placebo-armen (Figur 2).

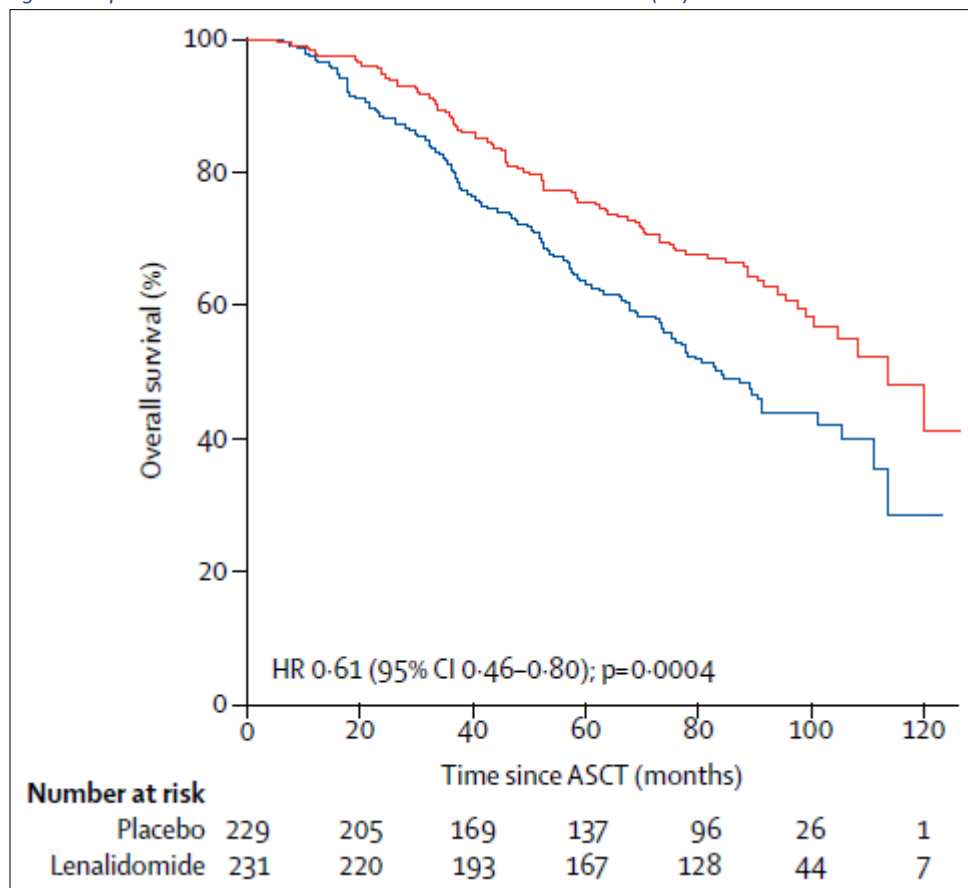
Figur 2: Kaplan-Meier-estimat av tid til progresjon i CALGB-studien (13).



Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse

Etter en median oppfølgingstid på 91 måneder (data cut-off oktober, 2016), var det en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, HR=0,61 (95 % KI=0,46-0,80; p=0,0004). Median overlevelse var 113,8 måneder i lenalidomid-armen og 84,1 måneder i placebo-armen (Figur 3).

Figur 3: Kaplan-Meier-estimat av totaloverlevelse i CALGB-studien (13).



Innsendt modell.

Resultater fra CALGB utgjør grunnlaget for den relative effekten av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo i den helseøkonomiske modellen. I den opprinnelige dokumentasjonspakken sendte Celgene inn en modell bygget på studieresultater fra en analyse med cut off i mars 2015. På etterspørsel fra Legemiddelverket leverte Celgene senere en ny modell som bygde på resultater fra en oppdatert analyse, med cut off i oktober 2016. Det er effektdata fra denne oppdaterte modellen som blir vurdert i denne metodevurderingen.

Cross over-justering

Etter at en interimanalyse av studiedataene i 2009 viste bedre utfall for pasientene i lenalidomidgruppen enn for pasientene i placebogruppen ble det besluttet at studien skulle avblindes. Av de gjenværende 110 pasientene uten progressiv sykdom i placeboarmen valgte da 76 av dem å krysse over til behandling med lenalidomid. Median tid til cross over til lenalidomidbehandling for pasientene i placeboarmen som valgte å gjøre dette da studien ble avblindet, var 11 måneder. Som følge av dette har Celgene gjort statistiske justeringer av PFS og OS i placeboarmen med det formål å redusere evt. bias som følge av cross over fra placebo til lenalidomidbehandling før progresjon i studien. Denne cross over-justeringen er gjort ved hjelp av «rank-preserving structural failure time model» (RPSFTM)-metoden. Denne metoden avhenger av en antagelse om at behandlingseffekten er den samme, uavhengig av når den blir administrert, dvs. at

behandlingseffekten av lenalidomid er den samme for pasienter randomisert direkte til lenalidomid som for de som krysser fra placebo til lenalidomid underveis i studien. Metoden rekonstruerer deretter et kunstig estimat på overlevelsestid for pasientene i placeboarmen som om de aldri hadde mottatt aktiv behandling. Modellen inneholder muligheten til skru av cross over-justeringen, og muligheten til å sensurere alle pasienter i placeboarmen ved cross over.

Parametrisering av time-to-event-data

For å ekstrapolere resultatene for TTP og OS utover de observerte studiedataene i den helseøkonomiske modellen, ble Kaplan-Meier (KM)-data for TTP og OS for totalpopulasjonen i studien parametrisk framskrevet. For framskriving av både TTP og OS har Celgene brukt log-logistic-funksjonen med begrunnelsen at denne funksjonen gir best matematisk tilpasning for OS, og god matematisk og visuell tilpasning for PFS. Modellen inneholder også muligheten til å fremskrive TTP og OS med funksjonsformene eksponensiell, Weibull, Gompertz, log-normal og generalisert gamma.

Legemiddelverkets vurdering

Siden 76 av de 110 gjenværende pasientene i placeboarmen i studien som fortsatt var i preprogresjonsstadiet valgte å krysse over til aktiv behandling underveis i studieperioden har Celgene gjort justeringer av OS- og PFS-kurvene ved hjelp av RPSFTM-metoden. Denne metoden hviler på en grunnleggende antagelse om at effekten av den eksperimentelle behandlingen er den samme uavhengig av når den administreres; i dette tilfellet at behandlingseffekten av lenalidomid er den samme for pasienter som ble direkte randomisert til lenalidomidgruppen som for pasientene som krysset over fra placebo til lenalidomid før progresjon under oppfølging i studien. Ifølge Celgene var prosedyren for cross over i studien ikke prognosedrevet, noe de mener bygger opp under antagelsen om konstant behandlingseffekt.

Legemiddelverket mener det er usikkert om det er behov for korrektur av cross-over-effekten i studien. Hverken KM-kurvene for OS eller TTP viser noe tydelig endring i forløp som kunne indikere en systematisk effekt av pasienter som skifter fra placebo til aktiv behandling. Denne konklusjon støttes også av analyser fra CALGB-studien hvor pasienter som har progrediert ikke viste noen forskjell mellom behandlingsgruppene i overlevelse etter progresjon selv når cross over-pasientene ble inkludert i lenalidomidgruppen (13). Legemiddelverket er også kritisk til at bytte til aktiv behandling etter den tredje interimanalysen skjedde basert på vurdering og anbefaling av studiens Data Safety Monitoring Board (DSMB). Selv om Celgene påstår at dette ikke har ført til en bias i hvilke pasienter som byttet, så er det usannsynlig at valget om å bytte ikke har vært noe påvirket av pasientenes sykdomskarakteristika og/eller andre prognostiske faktorer. Legemiddelverket har mottatt svært begrenset med informasjon om pasientene som skiftet behandling, utover at andelen pasienter med ISS-stadium III var lik mellom pasientene randomisert til lenalidomid og cross over-pasientene, og at pasientene som skiftet behandling var median 2 år yngre ved oppstart av lenalidomidbehandling enn pasientene randomisert direkte til lenalidomid (56 vs. 58 år). Omfanget av påvirkning kan ikke estimeres, men bidrar til usikkerhet rundt bruk av korrektur for disse pasientene.

Legemiddelverket mener at det ikke er sannsynlig at antagelsen om en konstant behandlingseffekt per tidsenhet (syklus) som ligger til grunn for bruk av RPSFT er oppfylt. Start av behandling senere (lenger etter ASCT) er sannsynligvis mindre effektiv enn start av behandling kort tid etter ASCT. Dette underbygges av behandlingens lengde for pasientene som ble direkte randomisert til lenalidomid sammenlignet med pasientene som skiftet fra placebo til lenalidomid, som var henholdsvis median 25,4 måneder vs. 20,6 måneder (gjennomsnitt henholdsvis 30,3 måneder vs. 24,6 måneder).

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at korrektur for behandlingsbytte fører til at effektestimaterne i placeboarmen i modellen i stor grad blir underestimert, både fordi det ikke er tilstrekkelig sannsynliggjort at det foreligger et faktisk behov for cross over-korrektur og fordi antagelsen om konstant behandlingseffekt sannsynligvis ikke er oppfylt. Dette fører til at de cross over-justerte kurvene sannsynligvis i vesentlig grad vil overestimere effektgevinsten ved bruk av lenalidomid sammenlignet med placebo. Legemiddelverket velger derfor å legge til grunn de ujusterte kurvene i sin hovedanalyse. Selv om de ujusterte kurvene potensielt kan overestimere effekten i placeboarmen noe, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at kurvene som er justert ved hjelp av RPSFTM-metoden i enda større grad vil underestimere effekten i denne behandlingsarmen. Legemiddelverket vil likevel presentere scenarioanalyser hvor effektestimater justert for cross over er inkludert.

I Celgenes hovedanalyse er TTP og OS parametrisert med log-logistic-funksjonen. Dette begrunnes med at denne funksjonen gir best matematiske tilpasning for OS, og god matematisk og visuell tilpasning for PFS. For OS-dataene estimerer denne funksjonen at etter ca. 25 år er 20 % av pasientene i intervensjonsarmen fortsatt i live. Ved dette tidspunktet får kurven en tydelig «knekk», og begynner å synke raskt, som følge av den normale bakgrunnsdødeligheten for befolkningene i den aktuelle aldersgruppen. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at log-logistic-funksjonen i vesentlig grad overestimerer den forventede levetiden for pasientpopulasjonen i intervensjonsarmen, tatt i betraktning at denne pasientgruppen har dårlig prognose, og det synes usannsynlig at en vesentlig andel av dem vil dø av andre årsaker enn myelomatose. Tilsvarende skjer for TTP-kurvene, som antyder at en andel av pasientene dør som følge av den normale bakgrunnsdødeligheten før sykdomsprogresjon. Legemiddelverket mener det er usannsynlig at pasientene dør som følge av den normale bakgrunnsdødeligheten før sykdomsprogresjon, og at framskrivning med log logistisk-funksjonen i stor grad overestimerer tid til progresjon.

I CALGB var den observerte median TTP 57,3 versus 28,9 måneder mens Celgenes valg av log-logistisk funksjon gir en median TTP 58,9 versus 25,8 måneder. Ved bruk av Legemiddelverkets valg for parametrisering (Weibull funksjon) er forskjellen i median 62,6 versus 34,0 måneder uten at man ser en biologisk usannsynlig rask endring plutselig etter 25 år som følge av den normale bakgrunnsdødeligheten. Forskjellen mellom observerte (KM-kurver) og Celgenes fremskrevne estimater er enda større for OS. I CALGB var median observerte OS 113,8 versus 84,1 måneder, mens Celgenes parametrisering resulterer i en betraktelig økning av effektforskjell mellom aktiv behandling (median 127,9 måneder) og placebo (median 71,8 måneder). Median meroverlevelse øker fra 29,7 måneder observert i CALGB til 56,1 måneder med Celgenes parametrisering. Legemiddelverkets valg av Weibull parametrisering derimot, estimerer en median meroverlevelse på 41,4 måneder (125,1 versus 83,7 måneder) som er mye nærmere den observerte forskjellen i CALGB, en studie med relativt modne TTP- og OS-data. Legemiddelverket

velger derfor å legge til grunn at OS og TTP fremskrives med Weibull-funksjonen i sin hovedanalyse, ettersom denne funksjonen både har god matematisk tilpasning for OS og synes å gi et mer sannsynlig estimat på langtidseffekten på OS og TTP, som også samsvarer bedre med resultatene som ble observert i CALGB. Framskrivning av OS og TTP med log-logistisk-funksjonen vil bli presentert i en scenarioanalyse.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ettersom lenalidomid har vært på markedet i flere år, har det en godt etablert og kjent sikkerhetsprofil. Bivirkningene som er observert i studier hvor lenalidomid blir brukt i vedlikeholdsbehandling etter ASCT samsvarer generelt med kjente bivirkningsprofilen til lenalidomid. Bivirkningene som ble observert hyppigere i lenalidomid-gruppen enn i placebo-gruppen i CALGB var nøytropeni (79,0 %), trombocytopeni (72,3 %), diare (54,5 %), utslett (31,7 %), øvre luftveisinfeksjoner (26,8 %), fatigue (22,8 %), leukopeni (22,8 %) og anemi (21,0 %) (14).

Alvorlige bivirkninger ble observert omtrent dobbelt så hyppig i lenalidomid-armen sammenlignet med placebo-armen. Totalt opplevde 70,1 % av pasientene i lenalidomid-armen bivirkninger av grad 3 eller 4. De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 og 4 i lenalidomid-armen var nøytropeni, trombocytopeni, nøytropenisk infeksjon, lungebetennelse, fatigue, febril nøytropeni og diare (14).

I kliniske studier av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter ASCT er det observert en tendens mot økt forekomst av sekundære primære maligniteter (SPM), sammenlignet med placebo. Frekvensen av SPM er likevel lav, og synes ikke å øke i takt med forlenget vedlikeholdsbehandling.

Innsendt modell

Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 og 4 som rammet ≥ 5 % av populasjonen i minst én av studiearmene før crossover i CALGB er inkludert i modellen, basert på en studierapport med data cut off i desember 2009. Inkluderte bivirkninger og frekvensen av disse er vist i Tabell 8. Kun kostnader forbundet med bivirkninger er inkludert Celgenes hovedanalyse (se kapittel 3.4.3). Nyttetap som følge av bivirkninger er ikke inkludert i Celgenes hovedanalyse.

Tabell 8: Bivirkninger som inngår i den helseøkonomiske modellen, basert på klinisk studierapport fra CALGB (cut off desember 2009).

Bivirkning	Lenalidomid n=219			Placebo n=212		
	Antall pasienter	(%)	Sannsynlighet per syklus	Antall pasienter	(%)	Sannsynlighet per syklus
Leukopenia	19	8,7 %	1,4 %	2	0,9 %	0,2 %
Lymphopenia	11	5,0 %	0,8 %	2	0,9 %	0,2 %
Neutropenia	87	39,7 %	6,4 %	15	7,1 %	1,2 %
Pancytopenia	25	11,4 %	1,9 %	6	2,8 %	0,5 %
Fatigue	11	5,0 %	0,8 %	6	2,8 %	0,5 %
Febrile neutropenia	12	5,5 %	0,9 %	2	0,9 %	0,2 %
Thrombocytopenia	0	0,0 %	0,0 %	0	0,0 %	0,0 %
Thrombopenia	0	0,0 %	0,0 %	0	0,0 %	0,0 %
Anemia	1	0,5 %	0,1 %	1	0,5 %	0,1 %

Kostnader ved bivirkninger i form av SPM er også inkluderte i modellen, både for placebo- og lenalidomid-armen. Ettersom antallet SPM-hendelser var lavt i CALGB, er sannsynlighetene for SPM i modellen basert på samlede data fra både CALGB, IFM, GIMEMA og MYELOMA XI. Tabell 9 viser sannsynlighetene for SPM i begge studiearmene per 28-dagerssyklus.

Tabell 9: Sannsynligheten for SPM i modellen per 28-dagerssyklus, basert på samlede data fra CALGB, IFM, GIMEMA og MYELOMA XI.

Probability of an SPM per cycle per patient		
	No treatment	Lenalidomide
Invasive haematological tumours	0,080 %	0,167 %
AML	0,011 %	0,042 %
MDS to AML	0,000 %	0,020 %
MDS	0,035 %	0,038 %
B-cell malignancies	0,025 %	0,063 %
Other	0,010 %	0,004 %
Invasive solid tumours	0,181 %	0,347 %
Breast cancer solid tumour	0,032 %	0,110 %
Female reproductive solid tumour	0,040 %	0,018 %
Prostate cancer solid tumour	0,015 %	0,060 %
Gastrointestinal solid tumour	0,007 %	0,114 %
Melanoma solid tumour	0,029 %	0,009 %
Lung solid tumour	0,032 %	0,009 %
CNS solid tumour	0,000 %	0,009 %
Endocrine solid tumour	0,000 %	0,013 %
Other types	0,012 %	0,000 %
Renal cell carcinoma	0,010 %	0,004 %
Bladder cancer	0,004 %	0,000 %
Non-invasive SPMs	0,261 %	0,513 %

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener sikkerhetsprofilen til lenalidomid som ble observert i CALGB-studien samsvarer godt med det som er observert i klinisk praksis over flere år. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, anser de ikke tendensen mot økt forekomst av SPM som noe stort problem ettersom frekvensen av disse fortsatt er lav og den bakenforliggende sykdommen er langt mer alvorlig og pasientene i de fleste tilfeller vil dø som følge av progrediert myelomatose.

Legemiddelverket mener det er en svakhet i modellen at kun bivirkninger av grad 3 og 4 er inkludert, ettersom komparator i analysen er «ingen behandling». Følgelig var da også frekvensen av bivirkninger av grad 1 og 2 også vesentlig høyere i lenalidomid-armen enn i placebo-armen i studien.

Legemiddelverket stiller seg også svært kritiske til at bivirkningsfrekvensene som inngår i modellen er basert på et datasett fra desember 2009, tatt i betraktning at pasienter ble randomisert til studien frem til november 2009. Datasettet inkluderer dermed pasienter som potensielt har vært eksponert for lenalidomid i relativt kort tid. I tillegg foreligger det flere publikasjoner som beskriver bivirkninger i studien med langt mer oppdaterte data. Artiklene til McCarthy et al og Holstein et al, fra henholdsvis 2012 og 2017 og utredningsrapport fra EMA fra 2017, beskriver alle langt høyere frekvenser av bivirkninger av grad 3 og 4 i CALGB enn det som inngår i modellen (7, 13, 14).

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at den innsendte modellen underestimerer bivirkningsfrekvensen for pasienter som får behandling med lenalidomid sammenlignet med pasienter som får placebo, og at dette bidrar til en større grad av usikkerhet i kostnadseffektivitetsberegningen.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er også nyttetap, og ikke bare kostnader, ved bivirkninger inkludert (dvs. grad 3 og 4 bivirkninger) for begge studiearmene, se avsnitt 3.4.3.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Celgene har innhentet EQ-5D-data fra det amerikanske CONNECT MM-registeret. Data er samlet fra pasienter med myelomatose hvert kvartal fra 100 dager etter de mottar ASCT og frem til sykdomsprogresjon. Det er innhentet data både fra pasienter som mottok vedlikeholdsbehandling med lenalidomid (n=184) og pasienter som ikke mottok vedlikeholdsbehandling (n=180). Nyttevekter er estimert etter behandlingsarm og progresjonsstatus.

Celgene har utført kovariatjusteringer for å justere for de potensielle ubalansene i pasientkarakteristika mellom de to pasientgruppene som kan oppstå som følge av at dette er ikke-randomiserte data. EQ-5D-analysene er verdsatt med UK-basert tariff.

Innsendt modell

Nyttevektene i modellen er i hovedsak basert på EQ-5D-data fra CONNECT MM registeret, fordelt på progresjons- og behandlingsstatus. Modellen benytter ulike nyttevekter for progresjonsfrie pasienter, avhengig av om de får lenalidomid eller placebo. Fra og med sykdomsprogresjon er nyttevektene like mellom studiearmene. Nyttevekter etter 2. linjebehandling er basert på data fra en metodevurdering av panobinostat utført av NICE (15). Nyttevektene som inngår i modellen er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Nyttevekter som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Progression free on lenalidomide treatment	0,795	CONNECT study
Progression free on placebo treatment	0,780	CONNECT study
Progressive disease: treatment free period	0,738	CONNECT study
Progressive disease: on 2nd line treatment	0,738	CONNECT study
Progressive disease: post 2nd line treatment	0,725	Panobinostat data

Nyttetap forbundet med bivirkninger er ikke inkludert i Celgenes hovedanalyse. Celgene hevder at siden nytteedata er innhentet direkte fra pasienter som får vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, vil innvirkningen av bivirkninger på deres helserelaterte livskvalitet allerede være fanget av deres besvarelser på EQ-5D-spørreskjemaene. Inkludering av nytte tap knyttet til bivirkninger vil ifølge Celgene derfor føre til dobbelttelling. Modellen inneholder imidlertid muligheten til å inkludere nytte tap som følge av bivirkninger, noe Celgene har gjort i scenarioanalyser. Nyttetapet for bivirkningene som da inngår i analysen er vist i Tabell 11.

Tabell 11: Nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen (ikke en del av Celgenes hovedanalyse).

Bivirkning	Nyttetap	
Leukopenia	0	Assumed 0
Lymphopenia	0	Assumed 0
Neutropenia	0	Assumed 0 (transient)
Pancytopenia	0,25	Assumed same as anemia
Fatigue	0	Assumed 0
Febrile neutropenia	0,15	Lloyd et al (2006)
Thrombocytopenia	0,008	EQ-5D Index: ICD287 (287.5)
Thrombopenia	0,008	Assumed same as thrombocytopenia
Anemia	0,25	Ossa (2007)

Modellen modellerer ingen spesifikk varighet av de ulike bivirkningene. Nyttetapet som følge av bivirkninger inkluderes som summen av produktene av frekvensen av bivirkningene per syklus multiplisert med nytte tapet for bivirkningene vist i Tabell 11. Denne summen trekkes deretter fra QALY-gevinsten som genereres for hver 28-dagerssyklus i preprogresjonsstadiet på behandling i hver arm. Totalt nytte tap per behandlingsarm per syklus er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Totalt nytte tap per behandlingsarm for hver 28-dagerssyklus i preprogresjonsstadiet i modellen.

Total utility decrement per cycle - lenalidomide	0,00624
Total utility decrement per cycle - no treatment	0,00160

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet at data på helserelatert livskvalitet ikke er innhentet direkte fra deltakerne i CALGB-studien, men heller fra et register over amerikanske myelomatosepasienter. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer burde Celgene da ha understøttet valget av kilde for livskvalitetsdata med et systematisk litteratursøk (5). Et slik litteratursøk er ikke presentert.

Nyttevektene i de ulike sykdomsstadier som inngår i modellen er generelt noe høyere enn det som har vært benyttet i andre metodevurderinger Legemiddelverket har gjort på legemidler til behandling av myelomatose de siste årene (16-18). Legemiddelverket mener likevel det virker rimelig at pasientene i denne saken har noe høyere helserelatert livskvalitet enn pasientene i andre myelomatosesaker, ettersom disse pasientene generelt er yngre og har mindre langtkommen sykdom enn pasientene lengre

ut i behandlingsforløpet. Legemiddelverket stiller seg imidlertid kritiske til at det benyttes ulike nyttevekter for pasientene i de to studiearmene i preprogresjonsstadiet mens de står på behandling. Registerdataene som nyttevektene er basert på er svært kort beskrevet i den innsendte dokumentasjonen, og pasientene dataene er hentet fra er verken randomiserte eller blindete. Legemiddelverket mener derfor det er vanskelig å vurdere validiteten av dataene. Videre mener Legemiddelverket det ikke virker rimelig at pasienter som er i stadiet progresjonsfri som får en behandling, og dermed også bivirkningene som er assosiert med behandlingen, skulle ha høyere livskvalitet enn pasientene som ikke får behandling. Legemiddelverket velger derfor å sette samme nyttevekter for lenalidomid- og placebo-armen i preprogresjonsstadiet på behandling i sin hovedanalyse.

I Celgenes hovedanalyse er tap av nytte i forbindelse med bivirkninger ikke inkludert. Ifølge Celgene er dette fordi innvirkningen av bivirkninger allerede er fanget opp av pasientenes besvarelser på EQ-5D-spørreskjemaet. Legemiddelverket mener imidlertid at EQ-5D ikke nødvendigvis er finmasket nok til å fange opp innvirkningen av alle bivirkninger på pasientens helserelaterte livskvalitet. Legemiddelverket velger derfor å inkludere nyttetap fra bivirkninger grad 3 og 4 i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket er kritisk til hvordan nyttetapet inkluderes i modellen. Som vist i Tabell 11 antas det null nyttetap for flere av bivirkningene (leukopeni, lymfopeni, nøydropeni og fatigue), som potensielt bidrar til å underestimere innvirkningen av bivirkninger på pasientenes livskvalitet. Det er heller ikke inkludert tap av nytte som følge av forekomst av SPM. Samtidig er det ikke modellert noen spesifikk varighet av bivirkninger, som potensielt bidrar til at bivirkningene som faktisk har et nyttetap i modellen blir overestimert. I sum fører dette til at det er vanskelig å vurdere validiteten til av nyttetapet som følge av bivirkninger i modellen, og at det er større grad av usikkerhet i resultatet av analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

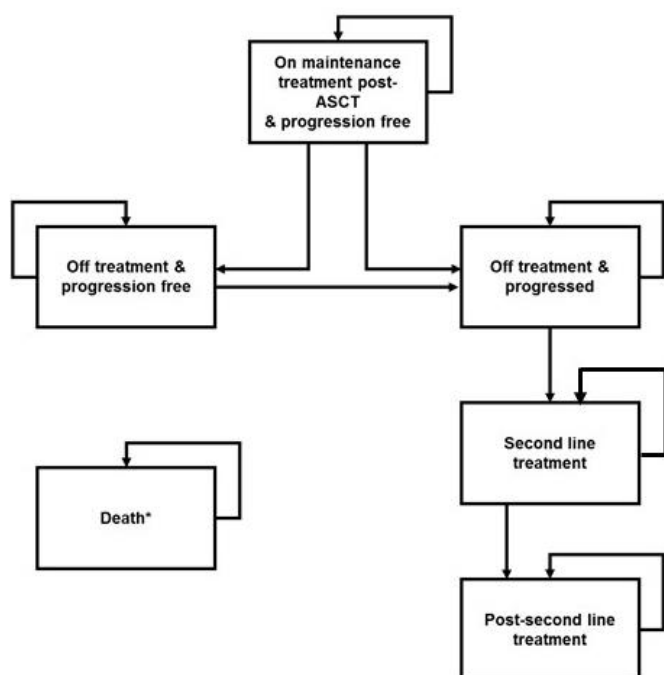
I den økonomiske analysen sammenlignes lenalidomide med ingen behandling. Det er sendt inn en helseøkonomisk analyse av typen CUA (kostnad-per-QALY-analyse) basert på en helseøkonomisk modell som presenteres under.

Celgene AS leverte først inn en modell basert på effektdata fra CALBG-studien med data cut off 01.03.2015. Siden det også fantes effektdata fra denne studien fra en senere data cut off i oktober 2016 ba Legemiddelverket om å få tilsendt en oppdatert modell der data fra den seneste data cut off var lagt til grunn. Legemiddelverket mottok denne modellen 18.juni 2018. Det er denne sist innsendte modellen som presenteres og vurderes under.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Modellen er en Area Under the Curve (AUC) modell med seks stadier som vist i Figur 4.



Figur 4 modellstruktur (kilde: innsendt dokumentasjon fra Celgene).

Modellens sykluslengde er 28 dager, og fordelingen i modellens ulike stadier er basert på følgende input:

- Progresjonsfri på behandling: modellert basert på tid på behandling (TOT) i CALGB.
- Progresjonsfri uten behandling: modellert basert på arealet under PFS-kurven minus arealet under TOT-kurven.

- Tid i stadiet progrediert (uten behandling): modellert basert på median behandlingsfritt intervall (TFI), det vil si tiden fra progresjon til oppstart med 2. linjebehandling. S sammensatt av data fra studiene CALGB, IFM og GIMEMA.
- Tid i stadiet andrelinjebehandling: modellert som tunnelstadier. Mulig med opptil 25 behandlingslinjer/tunnelstadier. Basert på data fra GIMEMA-studien.
- Tid til død: basert på OS i CALGB.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er tilstrekkelig transparent og fleksibel, og modelltypen AUC er ofte brukt ved modellering av kreftsykdom. Ved myelomatose gis det ofte mange sekvensielle behandlingslinjer og modellen avspeiler ikke den kliniske effekten av mange påfølgende behandlinger i ulike sekvenser over hele tidsforløpet. En slik modell blir vesentlig mer kompleks enn den foreliggende modellen, og krever betydelig mer data for sekvensielle behandlingsslengder, effekter av ulike medikamenter i ulike sekvenser osv. Slike data mangler etter det Legemiddelverket erfarer. Modellen som er levert, er en vanlig tilnærming for denne typen behandling, og svært mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen modellering. Nye legemidler er også tatt i bruk ved tilbakefall av myelomatose de siste årene som ikke var tilgjengelig under studien som ligger til grunn for effektestimaterne i modellen. Bruk av nyere legemidler vil påvirke overlevelsen i begge behandlingsarmer.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv, med 4 % diskonteringsrate for kostnader og nytte (QALYs). Tidshorisonten er 40 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar perspektiv og diskonteringsrate, som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Når det gjelder tidshorisonten på 40 år, så er dette en god del høyere enn tidshorisonten benyttet i tidligere metodevurderinger innen myelomatose. Tidligere har en tidshorisont på 10-20 år blitt benyttet. Pasientpopulasjonene er ikke overlappende i disse vurderingene, og det kan være grunn til å godta noe lenger tidshorisont i denne saken enn i de tidligere siden det er en tidligere behandlingslinje. Det vurderes imidlertid som tilstrekkelig med en tidshorisont på 30 år. Ved dette tidspunktet er det svært få pasienter igjen i begge behandlingsarmer i modellen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader: Celgene har i sin innsendte analyse lagt til grunn maks. AUP-priser for lenalidomid. For vår vurdering av modellering av dosering, se kapittel 3.2.

For komparator er det ikke inkludert legemiddelkostnader før progresjon i tråd med at denne behandlingsarmen ikke får noen aktiv behandling.

Legemiddelkostnader påfølgende behandling

Det er inkludert legemiddelkostnader til påfølgende behandlingslinjer. Data for hvilke legemidler som benyttes er hentet fra studiene CALGB og GIMEMA, mens data for behandlingenes varighet er hentet fra GIMEMA.

Kostnader til helsetjenester

Det er inkludert kostnader for helsetjenesten til oppfølging av behandlingen, separat for første, andre og påfølgende behandlingslinjer. For førstelinje er det estimert marginalt høyere årlige kostnader for placeboarmen enn for lenalidomidarmen. For de påfølgende linjer er det årlige kostnadene like for de to armene.

Kostnader til oppfølging av bivirkninger og sekundære primærtumorer

Det er inkludert kostnader til bivirkninger basert på frekvensen av grad 3-4 bivirkninger fra CALGB (se 3.4.2 for utfyllende informasjon om vår vurdering av disse data). Det er også inkludert kostnader til sekundære primærtumorer, basert på kostnadene knyttet til de relevante DRG-kodene for de ulike diagnosene. Totalt sett er disse kostnadene høyere for lenalidomid enn for placebo.

Kostnader i livet slutfase

Det er brukt en engangskostnad på 166 600 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har oppdatert legemiddelprisene for lenalidomid til LIS-AUP i vår hovedanalyse, og har også endret dosering i modellen til 28/28 som er i tråd med dosering angitt i preparatomtalen.

Når det gjelder kostnader til påfølgende behandlingslinjer, så er disse totalt sett nokså like store for behandlingsarmene i modellen, og påvirker resultatene i liten grad. Legemiddelverket har derfor ikke funnet det hensiktsmessig å evaluere disse inngående. Disse godtas i denne vurderingen, men er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

Totalt sett er kostnadene til helsetjenester rimelig like for begge armene totalt sett i modellen. Disse er ikke vurdert inngående i denne metodevurderingen, og kan ikke uten videre legges til grunn i fremtidige metodevurderinger.

Kostnadsestimatene for bivirkninger og sekundære tumorer vurderes som rimelige, men er ikke vurdert inngående. Engangskostnaden i livets slutfase er en del høyere enn brukt i en del tidligere metodevurderinger, men er ikke utredet nærmere da kostnaden har lite å si for resultatene i modellen.

Legemiddelverket godtar bruk av de innsendte kostnadsestimatene, men ikke alle er validert til bruk i fremtidige metodevurderinger. Se vurderingene over.

Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base case analyse

Under presenteres resultatene fra firmaets innsendte base case-analyse. Legemiddelkostnaden for lenalidomid brukt i analysen er maksimal AUP.

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (inkl.mva). Per pasient. Diskonterte tall

	Lenalidomid	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 255 989	818 286	1 437 702
Totale QALYs	7,48	5,05	2,43
Totale leveår	9,78	6,70	3,08
Merkostnad per vunnet QALY			592 764
Merkostnad per vunnet leveår			466 786

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Celgenes analyse bortsett fra følgende:

- Effektdata (OS og PFS fra CALGB studien) endres fra cross over-justerte data til ujusterte effektdata.
- Legemiddelkostnadene endres fra dosering 21/28 til 28/28
- Tidshorizonten reduseres fra 40 til 30 år
- Like nyttevekter for lenalidomid og placebo i stadiet «progresjonsfri på behandling» (firma har brukt lavere verdi for placebo enn for lenalidomid) + det er inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger i begge behandlingsarmer som ikke var inkludert i Celgenes base case-analyse
- Parametriseringen av OS og PFS data endres fra log logistisk til Weibull-funksjon
- Analysene er oppdatert med gjeldende LIS-pris for lenalidomid

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 14: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på LIS AUP eks.mva). Per pasient. Diskonterte tall

	Lenalidomid	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	6,79	5,04	1,76
Totale leveår	8,95	6,67	2,28
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

15: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks. AUP eks.mva). Per pasient. Diskonterte tall.

	Lenalidomide	Placebo	Differanse
Totale kostnader	2 691 309	797 528	1 893 781
Hvorav legemiddelkostnader utgjør	2 069 778	381 556	
Totale QALYs	6,79	5,04	1,76
Totale leveår	8,95	6,67	2,28
Merkostnad per vunnet QALY			1 077 591
Merkostnad per vunnet leveår			830 606

Under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Celgenes hovedanalyse.

Tabell 16 Presentasjon av endringer i SLV sin hovedanalyse vs. innsendt base case-analyse.

Variabel	Endring	ICER (kostnad per QALY)	Endring i ICER
Celgene base case		592 764	-
Effektdata (OS og PFS fra CALGB studien)	Endret fra crossover-justerte til ujusterte data.	801 701	+ ca. 200.000 NOK
Dosering av lenalidomid	Endret fra dosering 21/28 til 28/28.	1 042 951	+ ca. 250 000 NOK
Tidshorisont	Endret fra 40 til 30 år.	1 075 402	+ ca. 50 000 NOK
Nyttevekter og nyttetap	Endret fra ulike verdier for lenalidomid og placebo i stadiet «på behandling & progresjonsfri» til en lik verdi for begge armene + inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger i begge armer.	1 106 185	+ ca. 30 000 NOK
Parametrisering av OS og PFS	Endret fra log logistisk funksjon til Weibull funksjon for å parametrisere effektdata	1 077 591	- ca. 30.000 NOK
SLVs hovedanalyse basert på maks. AUP		1 077 591	
Legemiddelpriser	Endret fra maks AUP til LIS pris for lenalidomid	████████	████████
SLVs hovedanalyse basert på LIS-AUP		████████	

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

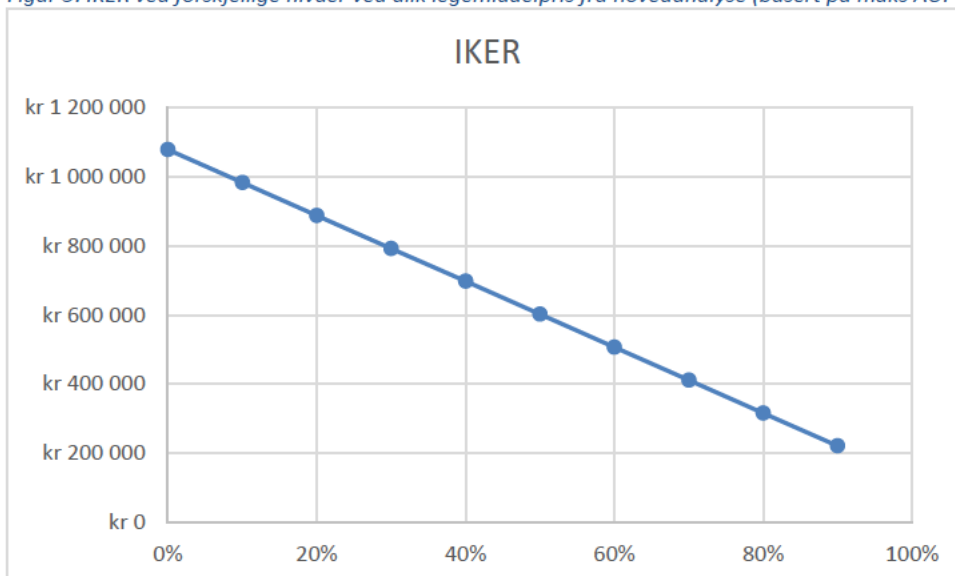
Legemiddelverket har gjennomført en rekke enveis sensitivitetsanalyser. Resultatene av de viktigste presenteres i Tabell 17. Endring av prisenivå for lenalidomid presenteres i Figur 5.

Tabell 17 Enveis-sensitivitetsanalyser gjennomført av Legemiddelverket basert på maks AUP eks.mva.

Variabel	SLV hovedanalyse	Endring	ICER -kostnad per kvalitetsjusterte leveår (endring) i NOK
<i>SLVs hovedanalyse basert på maks. AUP</i>			1 077 591
Effektdata (OS og PFS fra CALGB studien)	Ujusterte effektdata	Cross over justerte effektdata	790 462 (- ca. 290 000)
Dosering av lenalidomid	Kostnader basert dosering 28/28	Kostnader basert på dosering 21/28	830 529 (- ca. 250 000)
Tidshorisont	30 år	40 år	1 055 088 (- ca. 20 000)
Parametrisering av OS og PFS	Bruk av Weibull-funksjon for å parametrisere effektdata	Bruk av log logistisk-funksjon parametrisere effektdata	1 106 185 (+ ca. 30 000)

Figur 5 viser kostnad per QALY ved ulike prisenivåer:

Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ved ulik legemiddelpris fra hovedanalyse (basert på maks AUP pris for lenalidomid).



4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETSRatio

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av lenalidomid står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for lenalidomid sammenlignet med ingen behandling:

1 077 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (basert på maks AUP).

■■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for lenalidomid (LIS-AUP).

■■■■■■ NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (LIS-AUP)

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

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

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det diagnostiseres årlig rett over 400 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Omtrent 150 av disse mottar autolog stamcelletransplantasjon. Ifølge klinikere vil omkring 90 % av disse være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Det totale pasientgrunnet anslås dermed til å være omtrent 135 nye pasienter per år.

Ifølge klinikere mottar allerede i dag omtrent 2/3 av alle de aktuelle pasientene i Norge vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter ASCT. Legemiddelverket forventer at innføring av lenalidomid fører til at alle aktuelle pasienter mottar vedlikeholdsbehandling fra år 1. Antall nye pasienter per år som er forventet å bli behandlet med vedlikeholdsbehandling med Revlimid (lenalidomid) etter ASCT i de første fem årene er presentert i tabell 18. Dersom Revlimid (lenalidomid) ikke innføres er antall nye pasienter som anslått i tabell 19.

Tabell 18: Antall nye pasienter per år som er forventet å bli behandlet med lenalidomid over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Revlimid (lenalidomid)	135	135	135	135	135

Tabell 19: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med lenalidomid over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Revlimid (lenalidomid)	0	0	0	0	0

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelkostnaden til Revlimid (lenalidomid) er basert på forbruket i Legemiddelverkets hovedanalyse i den helseøkonomiske modellen.

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 20. Budsjettvirkningene er kun basert på rene legemiddelkostnader med 28/28-dosering. Beregningene estimerer en gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient på omtrent [REDAKERT] NOK (LIS AUP, inkl mva.) for hele behandlingsperioden.

Tabell 20: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (i mill NOK, basert på LIS-priser inkl.mva).

År	1	2	3	4	5
Revlimid (lenalidomid) anbefalt tatt i bruk	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]
Revlimid (lenalidomid) ikke tatt i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]	[REDAKERT]

Tabell 21 Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (i mill NOK, basert på maks AUP priser, inkl. mva).

År	1	2	3	4	5
Revlimid (lenalidomid) anbefalt tatt i bruk	315	315	315	315	315
Revlimid (lenalidomid) ikke tatt i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	315	315	315	315	315

Hvis 21/28-dosering legges til grunn blir de estimerte budsjettvirkningene i år 5 om lag 236 millioner NOK (maks AUP, inkl mva).

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Revlimid (lenalidomid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag [REDAKERT] millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på LIS-pris. Basert på maksimal AUP blir budsjettvirkningen 315 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Eventuelle kostnader til allerede bruk av lenalidomid i den aktuelle behandlingslinjen er ikke trukket fra i dette budsjettanslaget.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Myelomatose er en alvorlig kronisk sykdom, som det i dag ikke er mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene. Ved beregning av alvorlighetsgrad for pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon, har Legemiddelverket valgt å sette gjennomsnittsalderen til pasientpopulasjonen til 59 år, ettersom dette er gjennomsnittsalderen til pasientene som har mottatt ASCT i Helse Sør-Øst i perioden januar 2015 – mai 2018. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALYs. Dette er et noe høyere prognosetap enn det som er benyttet i tidligere metodevurderinger. Legemiddelverket har gjennomført av legemidler til behandling av myelomatose. Legemiddelverket mener likevel dette virker rimelig, tatt i betraktning at den aktuelle pasientpopulasjonen generelt er yngre og friskere enn pasientpopulasjonene i de øvrige metodevurderingene, som hovedsakelig har omfattet behandlinger som benyttes senere i sykdomsforløpet.

Lenalidomid har fått innvilget markedsføringstillatelse og er godkjent til vedlikeholdsbehandling av nydiagnostisert myelomatose hos voksne pasienter som har gjennomgått ASCT. Den kliniske studien som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen (CALGB) dokumenterer en signifikant mereffekt ved bruk av lenalidomid i vedlikeholdsbehandling sammenlignet med placebo med hensyn på både tid til sykdomsprogresjon og død. Det er likevel noe usikkerhet knyttet til størrelsen på mereffekten, hovedsakelig som følge av at pasienter i placeboarmen som ikke hadde opplevd sykdomsprogresjon fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling med lenalidomid mens studien pågikk.

Modellen som er brukt i den helseøkonomiske analysen vurderes som relevant. Legemiddelverket har justert på flere forutsetninger, hvorav de mest utslagsgivende er:

- Endret doseringsregimer fra 21/28-dosering til doseringsregimet som ble brukt i den kliniske studien og godkjent preparatomtale, dvs. 28/28-dosering
- Endret fra cross over-justerte effektestimater til ujusterte effektestimater

Som vist i scenarioanalysene i kapittel 4.2.3 har begge disse endringene stor innvirkning på resultatet av analysen. Legemiddelverket tror det er sannsynlig at 21/28-dosering i stor grad vil bli benyttet i norsk klinisk praksis, men mener likevel antagelsen om at dette ikke har noen innvirkning på effekten av behandlingen er svært usikker. Når det gjelder cross over-justeringene kan de ujusterte kurvene som Legemiddelverket legger til grunn i sin hovedanalyse potensielt overestimere effektestimateret i placeboarmen til en viss grad, men Legemiddelverket mener likevel det er sannsynlig at kurvene som er justert ved hjelp av RPSFTM-metoden i enda større grad underestimerer effekten i denne behandlingsarmen.

Analysen inneholder også usikkerhet knyttet til modellering av bivirkninger. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at frekvens og nyttetap som følge av bivirkninger er underestimert i den helseøkonomiske modellen.

Kostnadene i analysen er i all hovedsak drevet av legemiddelkostnadene for vedlikeholdsbehandlingen. Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid er kostbar behandling – både fordi legemiddelprisen er høy og fordi behandlingen har en varighet på 2–3 år. Legemiddelverket anslår at innføring av lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått ASCT fører til årlige budsjettkonsekvenser på ca. ■■■ millioner NOK (LIS AUP) det femte året etter innføring.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 02.10.2018.

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Morten Søndena
Camilla Hjelm
Anja Schiel
Hilde Røshol
Søren Toksvig Klitkou

Saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Revlimid. 2017.
2. Oncolex. Myelomatose 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2016.
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2016. 2016.
5. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20april%202018.pdf>.
6. Mohty M, Richardson PG, McCarthy PL, Attal M. Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1024-9.
7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.
9. Jackson GH, Davies F, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Waterhouse A, et al. Lenalidomide induction and maintenance therapy for transplant eligible myeloma patients: Results of the Myeloma XI study. American Society of Clinical Oncology; 2017.
10. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
11. Cornell RF, D'Souza A, Kassim AA, Costa LJ, Innis-Shelton RD, Zhang MJ, et al. Maintenance versus Induction Therapy Choice on Outcomes after Autologous Transplantation for Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):269-77.
12. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011;117(23):6063-73.
13. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e42.
14. European Medicines Agency. Revlimid - European Public Assessment Report 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500225259.pdf.
15. NICE. Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments [TA380] 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta380>.
16. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Ninlaro (iksazomib) til behandling av residiv eller refraktær myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason 2017

[Available

from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/N/Ninlaro_myelomatose_2017.pdf.

17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose 2017 [Available

from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Darzalex_myelomatose_2017.pdf.

18. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering - Empliciti (elotuzumab) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason 2016 [Available

from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/E/Empliciti_myelomatose_2016.pdf.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med støttende behandling.

Legemiddelverkets 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.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er gjennomsnittlig alder for pasienter med myelomatose som mottok ASCT ved Helse Sør-Øst i perioden januar 2015 – mai 2018 som var 59 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)¹⁰ og Burstrøm et al (2001)¹¹. Tabell 23 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁹ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

¹⁰ 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.

¹¹ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 22: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	59 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	20
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	6,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under 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 sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹².

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 23: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet).

Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA CELGENE (VEDLAGT SEPARAT)

National and International Clinical Guidelines recommend maintenance treatment for patients post-ASCT. Revlimid (lenalidomide) is the only EMA approved drug in this indication. The approval was granted based on significant efficacy on both PFS and OS for post ASCT patients demonstrated in multiple studies.

Celgene's cost effectiveness evaluation demonstrates that the use of Revlimid maintenance is a cost-effective therapy and should therefore be considered as a standard treatment option for this patient population in Norway.

In this report, SLV has made changes to our analysis that we strongly disagree with. In particular the changes made to clinical effect and crossover adjustments & dosing schedule and drug cost concern us greatly as the changes fundamentally impact the results of the analysis. By adopting this approach, SLV has taken a very conservative and "worst-case" approach the documentation submitted.

1. Clinical effect and crossover adjustments:

- Clinical effect data (OS and PFS for CALGB) are changed from cross-over adjusted data to unadjusted data (this change by SLV increases the ICER by approx. NOK 200,000)

2. Dosing schedule and drug cost:

- Drugs costs are changed from 21/28 to 28/28 (this change by SLV increases the ICER by approx. NOK 250,000)

These two changes alone increase the cost per quality-adjusted-life years by about NOK 450.000 (from NOK 593.000/ QALY to NOK 1.043.000/ QALY (list price without discounts).

Below we outline the reasons why we disagree with SLV's approach to these points in the analysis, leading to an inaccurate conclusion regarding the cost-effectiveness results. The other changes made to the analysis by SLV are, on aggregate significant, but of less significance to the outcome and will not be discussed in this note.

CLINICAL EFFECT AND CROSSOVER ADJUSTMENT

In SLV's alternative cost-effectiveness analysis SLV assumes no adjustment is necessary to the clinical effect data for treatment switching (crossover adjustment).


SLV argues in the report that the crossover adjustments made in the Celgene analysis is likely to result in an underestimation of the effects in the placebo arm. On the other hand, SLV writes that the unadjusted crossover curves probably overestimate the effect in the placebo arm. Despite this acknowledgment, SLV upholds the position that the adjusted curves are more likely to underestimate the effect in the placebo arm, thus no adjustments to the analysis is required.

SLV writes in its own guidelines for submission of documentation on how to correct for treatment switch:

"For ethical reasons, treatment switching is relatively common in cancer studies. In such cases the effect estimate for overall survival will be affected by the treatment switching..... Analyses which have been corrected for treatment switch can be submitted."

Crossover adjustment of the data is essential for adjusting the survival estimates in the presence of patient crossover in CALGB. Regardless of the assumption surrounding the residual effect of treatment with lenalidomide, results were shown to be consistent across the various crossover adjustments methods and the different approaches for partitioning patient survival time. Therefore, cost-effectiveness results can also be expected to be similar across the crossover adjustment methods. The method applied in the submitted model is considered to accurately reflect the cost-effectiveness estimate for the CALGB data.

Celgene has discussed at great length in our submitted documentation why crossover adjustment of the data is essential for adjusting the survival estimates in the presence of patient crossover in CALGB. Due to the importance for the analysis and the outcome for the incremental cost-effectiveness ratio Celgene believe base case results should include crossover adjustments.

 Given the evidence and the acknowledgement of many clinicians (Norwegian and international myeloma experts), we request that SLV reconsiders its initial view and adjusts its assessment.

DOSING SCHEDULE AND DRUGS COST

SLV states that it does not believe in the efficacy equivalence of 21 vs 28-day dosing despite overwhelming evidence of similar outcome between the two dosing schedules (e.g. Myeloma XI and GIMEMA). The Norwegian clinical experts consulted by SLV have all stated that they currently treat patients in clinical practice with 21-day dosing because they believe the dosing schedules are of equal efficacy and improve patient's quality of life.

The case for efficacy equivalence of 21 days vs 28 days dosing is based on the following –

In the four main studies (CALGB, IFM, GIMEMA and Myeloma XI) different dosing was used; 28/28 in CALGB and IFM, 21/28 in GIMEMA and Myeloma XI. Some of these studies were initiated ten years ago, since then further evidence has become available supporting the use of 21/28 day dosing.¹³

The Myeloma XI trial, which is the largest maintenance study performed to date, compare the impact of lenalidomide to no maintenance using 21/28-day dosing for lenalidomide. It has shown that the use of maintenance lenalidomide improves outcomes for newly diagnosed myeloma patients with the 21/28 day-dose and therefore it can be concluded that the dose does not affect the outcome.¹⁴

¹³ Zweegman, S, et al., Richtlijn behandeling multiple myeloom 2017. Stichting hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Available from: http://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/richtlijn-mm-behandeling_hovon_20171006_def.pdf#overlay-context=richtlijnen-1 Accessed: Dec 2017

¹⁴ Jackson et al., 2017. 436 Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. ASH. 59th annual meeting and exposition. Atlanta, US. Dec 9-12, 2017. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102882.html> accessed: Nov 2017

Furthermore, the newly updated HOVON guidelines¹⁵ recommend maintenance therapy after autologous stem cell transplantation with lenalidomide (10 mg during day 1-21 per 28 days) until progression for all patients. The guidelines are based on the four randomized trials that all showed a strong improvement in progression-free survival and the meta-analysis that showed a survival benefit.

Clinicians have extensive experience of using Revlimid in 21-day dosing and it's easy to manage adverse events

The clinicians consulted by Celgene and SLV have all confirmed that the most appropriate dosing schedule in Norway is 21-day per 28-day cycle. Many clinicians in Norway have already gained significant experience with maintenance treatment and some have used it for 1-2 years. The main justification given by clinicians is that this dosing was used in the GIMEMA and MYLOMA XI studies and both studies documented efficacy for time to progression (TTP) and OS. Additional reasons include; it is easier to discover and manage toxicity with treatment holidays, patients experience improved quality of life with treatment holidays, and that it is a less costly option.

In clinical practice the aim is to treat patients continuously to suppress clonal evolution of the myeloma cells and prevent disease recurrence. Studies have shown that treating continuously is associated with better comes. The 21-day dosing with a 7-day break allows clinicians to treat patients in this manner. Therefore, there is no reason to believe that the dosing change from 28 to 21 makes any difference to the efficacy.

CONCLUSION

Revlimid maintenance is the prescribed standard of care for patients post ASCT across the world and recognized in major clinical guidelines based on the significant benefit - not only vs. placebo (from direct studies) but also vs. other agents which may be used.

SLVs assessment around the cross-over analysis and dosing is in our view unreasonable and therefore should not be considered in the final decision.

Celgene requests that in view of the overwhelming evidence submitted and new evidence around Revlimid benefit continuously being generated and published, the committee accepts Celgene's ICERs demonstrating Revlimids cost-effectiveness for the benefit of the patients.

¹⁵ HOVON: the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands