

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_040

Elotuzumab (Empliciti)

Ved behandling av refraktær og
residiverende myelomatose

Forenklet revurdering

29.11.2019

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. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. 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

Legemiddelverket vurderte i 2016 klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av elotuzumab ihht. godkjent preparatomtale; elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling (ID ID2016_027 <https://nyemetoder.no/metoder/elotuzumab-empliciti>). Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår var vesentlig høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for denne pasientpopulasjonen. I juni 2018 bestilte RHF'ene en forenklet revurdering av elotuzumab (ID2018_040, Referat fra møte i Bestillerforum 11.06.2018, Sak 77-18, <https://nyemetoder.no>). Den forenklete revurderingen skulle inneholde en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med elotuzumab med alternativene som er innført per i dag, i tillegg til en vurdering av hvilke pasienter i senere behandlingslinjer som kan ha størst nytte/behov for elotuzumab og estimat for budsjettkonsekvenser. Pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene vil ha størst behov for behandling med andre legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag.

Denne revurderingen er basert på tilgang på nyere oppfølgingsdata fra den kliniske studien ELOQUENT-2 fra juli 2019 og ny pris fra mars 2019, den helseøkonomiske modellen som ble levert ved forrige metodevurdering og innspill fra kliniske eksperter.

Det er også bestilt en forenklet vurdering av elotuzumab som kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason for et bruksområde som nylig har fått MT (ID2018_126, <https://nyemetoder.no/metoder/elotuzumab-empliciti-indikasjon-ii>).

Bakgrunn

Elotuzumab er et monoklonalt antistoff som gis som infusjon til behandling av residiv eller refraktær myelomatose (RRMM).

Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib og karfilzomib) og andre typer legemidler som daratumumab og panobinostat (histondeacetylase-hemmer). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter.

Behandling med elotuzumab er godkjent i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer i 2. linje

og senere. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer, bl.a pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av elotuzumab er basert på en randomisert, åpen studie med 646 pasienter med residiverende myelomatose (ELOQUENT-2). Kombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason (ERd) ble sammenlignet mot kombinasjonen lenalidomid og deksametason (Rd) alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) med trippelregimet var signifikant bedre enn standardbehandling. Ifm. revurderingen har Legemiddelverket hatt tilgang på data fra den endelige overlevelsesanalysen der pasientene har hatt minimum 70 måneders oppfølging. I den endelige analysen for OS var hasardratio på 0,82 (95,4% KI 0,68, 1,00) som oppfylte kravet til statistisk signifikans (p-verdi =0,0408). Median OS i endelig analyse var 48,3 måneder for ERd sammenliknet med 39,6 måneder i Rd armen.

Det er generelt høy heterogenitet hos pasienter som inkluderes i studiene ved RRMM. Det er stor variasjon både mht. pasientenes prognose/risikoprofil i tillegg til antall og type tidligere behandlinger. Effekten av legemidler kan derfor variere mellom ulike undergrupper. I ELOQUENT-2 studien var forbedringer for PFS konsistente på tvers av undergrupper uavhengig av alder, risikostatus, tilstedeværelse eller fravær av cytogenetiske kategorier, antall tidligere behandlinger og residiverende eller refraktær status. For OS var det en trend mot bedre effekt av ERd vs Rd hos refraktære pasienter og for pasienter som hadde fått flere (2-3) tidligere behandlinger.

Pasientgrunnlag i Norge

Ved en eventuell avgrensning i bruk til etter minst to eller minst tre tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for elotuzumab enn det som var estimert ved første metodevurdering. Klinikere har gitt ulike anslag for antall mulige pasienter f.o.m. 3. linje, fra mindre enn 25 til inntil 90, avhengig av i hvilket omfang pasientene er blitt behandlet med lenalidomid tidligere. Ved evt. avgrensning til enda senere behandlingslinjer, f.o.m. 4. linje, vil aktuelt pasientantall bli vesentlig lavere.

Alvorlighet og helsetap

Det er tidligere beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY basert på studier med tilsvarende pasientpopulasjon og design, dvs. studier med karfilzomib og iksazomib ved RRMM hos pasienter med minst en tidligere behandling. I ELOQUENT-2 studien hadde nær halvparten av pasientene kun fått en tidligere behandling. Pasienter med mer aggressive varianter av myelomatose, med hyppige residiv og flere tidligere behandlingslinjer vil generelt ha dårligere prognose.

Kostnadseffektivitet

Hele indikasjonen dvs. etter minst en tidligere behandling

Den tidligere metodevurderingen som omfattet hele indikasjonen dvs. hos pasienter som hadde fått minst en tidligere behandling, konkluderte med at ERd ikke er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med Rd (IKER estimert til 2,5 millioner NOK, basert på maksimalpriser).

Effektestimater som ble brukt i den opprinnelige metodevurderingen er i samsvar med endelige effektdata for OS i ELOQUENT-2 studien som er basert på en minimum oppfølgingstid på over 5 år.

Under revurderingen kom BMS med et pristilbud til Sykehusinnkjøp HF. Oppdatert IKER basert på ny pris (LIS-AUP eks. mva) for elotuzumab og lenalidomid og ellers de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske analysen er på [REDACTED] NOK.

Pasienter i senere behandlingslinjer- minst 2 eller minst 3 tidligere behandlinger

I ELOQUENT studien var det en trend mot bedre OS i ERd sammenliknet med Rd hos pasienter som hadde fått flere tidligere behandlinger. Pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene vil ha størst behov for behandling med andre legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag. Det vil være større begrensninger ved å gjennomføre tradisjonelle cost-utility-analyser (CUA) for bruk av legemidler langt ut i behandlingslinjene bl.a fordi det er begrenset med effektdata fra kliniske studier som gjenspeiler de mange og individuelle behandlingsforløpene.

Pasienter med myelomatose opplever kortere perioder i remisjon og kortere behandlingsvarighet med legemidler utover i sykdomsforløpet. Generelt vil derfor legemiddelkostnadene i et gitt behandlingsregime reduseres når det gis i senere behandlingslinjer.

- En oversikt over kostnader for legemidler ved myelomatose er inkludert i Kapittel 4, tabell 4 og 5.
- Det er satt opp et forslag til mulig avgrensning av behandling med elotuzumab basert på antall tidligere behandlingslinjer (Kapittel 5).

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene vil avhenge av i hvilken behandlingslinje ERd skal brukes, antagelser om behandlingsvarighet og hvilke behandlinger ERd vil erstatte. Hvis elotuzumab innføres etter minst to tidligere behandlinger er det anslått 25-90 pasienter per år, noe som tilsvarer en budsjettkonsekvens på [REDACTED] i år 5 med gjeldende LIS AUP og antagelse om at ERd erstatter Rd.

Ved innføring i enda senere behandlingslinjer dvs. etter minst 3 tidligere behandlinger og antagelse om at behandlingsvarighet blir noe kortere utover i behandlingslinjene, anslås det at aktuelle pasienter halveres og at budsjettkonsekvensene vil være i området [REDACTED].

Hvis ERd erstatter andre dyrere alternativer/kombinasjoner enn Rd vil budsjettkonsekvensene bli lavere.

En evt. innføring av iksazomib i kombinasjon med lenalidomid (IRd) ved RRMM f.o.m 3.- eller 4. linje vil også påvirke budsjettkonsekvensene, avhengig av fordelingen av pasienter mellom de to regimene IRd og ERd.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	1
OPPSUMMERING	2
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
2 BEHANDLING AV MYELOMATOSE.....	9
2.1 ELOTUZUMAB.....	9
3 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	10
3.1 OPPDATERTE OVERLEVELSESDATA FRA KLINISKE STUDIER	10
3.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	11
4 ØKONOMISK ANALYSE	12
4.1 SAMMENLIKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER	12
4.2 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET.....	13
4.2.1 Totalpopulasjonen- minst en tidligere behandling	13
4.2.2 Residiverende og refraktær myelomatose - minst to eller minst tre tidligere behandlinger	14
5 AKTUELLE PASIENTER FOR BEHANDLING MED ELOTUZUMAB - MULIG AVGRENSNING.....	16
6 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	17
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	19

LOGG

Bestilling:	ID 2018_40 - «Forenklet revurdering av elotuzumab ved refraktær eller residiv myelomatose»
Forslagstiller:	Privatperson/ helsepersonell
Legemiddelfirma:	BMS
Preparat:	Empliciti
Virkestoff:	Elotuzumab
Indikasjon:	Pasienter med myelomatose som har hatt fått minst en tidligere behandling
ATC-nr:	L01XC23
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	Ikke relevant - Mottatt tilleggsdokumentasjon fra BMS 08.03.2019 - Tilgang på endelige OS data fra fase III RCT 08.07.2019
Klinikere kontaktet for første gang	08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	09-2018
Sykehusinnkjøp avd. LIS mottatt nytt pristilbud fra BMS	26-03-2019
Rapport ferdigstilt:	29-11-2019
Saksbehandlingstid:	Tid regnet fra dato for bestilling (11-06-2018) til ferdigstilt rapport: 646 dager Tid fra mottatt pristilbud: 233 dager Tid fra tilgang på endelige OS data: 144 dager
Saksutredere:	Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Anders Waage, Fredrik Schjesvold, Einar Haukaas
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.	

ORDLISTE

ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekens utsalgpris
CUA	Cost-Utility-Analyse
ERd	Elotuzumab, lenalidomid og deksametason
HR	Hazard Ratio
Kd	Karfilzomib og deksametason
KM	Kaplan Meier kurven
LYG	Vunne leveår
NDMM	Nydiagnostisert Myelomatose
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
Rd	Lenalidomid og deksametason
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har tidligere vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av elotuzumab i henhold til «ID-nr 2016_027: Elotuzumab i behandling av residiverende eller refraktær myelomatose». Bruksområdet for metodevurderingen var iht. godkjent preparatomtale; Elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling (1).

Estimert merkostnad for elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ERd) sammenlignet med behandlingalternativet lenalidomid og deksametason (Rd) ved bruk av maksimalpriser fra desember 2016 var 2,5 millioner per QALY. Høy merkostnad per QALY skyldes høy legemiddelkostnad i trippelregimet med elotuzumab (ERd) sammen med en noe begrenset helsegevinst estimert til 0,5 LYG og 0,4 QALYs.

Bakgrunn for bestilling av en forenklet revurdering

RHF'ene bestilte i juni 2018 en forenklet revurdering av elotuzumab (Referat fra møte i Bestillerforum 11.06.2018, Sak 77-18, <https://nyemetoder.no>). Forenklet metodevurdering/revurdering skulle inneholde en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med elotuzumab med de alternativene som er innført per i dag, en vurdering av hvilke pasienter som kan ha størst nytte/behov for elotuzumab og evt. budsjettkonsekvenser ved en innføring.

Residiverende og refraktær myelomatose – behandling langt ut i sykdomsforløpet.

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. Noen pasienter har tidlig en refraktær og aggressiv sykdom mens andre kan være tilnærmet sykdomsfrie og uten progresjon i mange år etter første behandling. De fleste opplever residiv og må ha flere behandlingslinjer, og en del gjennomgår > 5 linjer med behandling.

Det er flere behandlingsregimer tilgjengelig i førstelinje og ved residiv. De nyeste legemidlene/kombinasjonene* som brukes ved residiv er innført etter en metodevurdering:

- Førstegangsbehandling: ASCT, alternativt bortezomib/melphalan/prednisolon, bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason
- Ved 1. residiv og/eller senere: bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason, karfilzomib/deksametason*, daratumumab/bortezomib/deksametason*, daratumumab monoterapi*, pomalidomid og evt. panobinostat.

Spesielt vil det være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som har størst behov for behandling med legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag.

2 BEHANDLING AV MYELOMATOSE

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib og karfilzomib) og andre typer legemidler som daratumumab og panobinostat (histondeacetylase-hemmer). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Selve sykdommen og aktuelle behandlinger er beskrevet i tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose.

2.1 ELOTUZUMAB

Elotuzumab er et immunstimulerende humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som spesifikt retter seg mot SLAMF7-proteinet («signaling lymphocyte activation molecule family member 7»). SLAMF7 uttrykkes i stor grad på celler med myelomatose uavhengig av cytogenetiske avvik. SLAMF7 er også uttrykt på naturlige dreperceller («natural killer cells»), normale plasmaceller og andre immunceller. Elotuzumab aktiverer naturlige dreperceller direkte gjennom både SLAMF7-signalveien og Fc-reseptorer og forsterker dermed aktiviteten mot myelomcellen in vitro. Elotuzumab retter seg også mot SLAMF7 på myelomceller og muliggjør interaksjon med naturlige dreperceller. Dette medierer celledød av myelomceller via antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC).

Empliciti er indisert, i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling. For denne bruken er den anbefalte dosen med Empliciti er 10 mg/kg administrert intravenøst hver uke (28-dagers syklus) på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to syklusene og deretter hver 2. uke på dag 1 og 15.

Empliciti fikk nylig godkjent indikasjon også i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, til behandling av pasienter med RRMM som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, når sykdomsprogresjon er vist med siste behandling. Det er bestilt en forenklet metodevurdering for dette bruksområdet (ID2018_126 <https://nyemetoder.no/metoder/elotuzumab-empliciti-indikasjon-ii>).

For ytterligere informasjon henvises til preparatomtalen for elotuzumab (2).

3 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

For omtale av effektdata fra ELOQUENT-2 studien, som er brukt som grunnlag for den relative effekten av ERd sammenlignet med Rd, se tidligere metodevurdering og preparatomtale (1, 2).

Effekt av ERd i undergrupper

Det er generelt høy heterogenitet hos pasienter som inkluderes i fase -3 studiene ved denne indikasjonen, dvs. pasienter som er refraktære eller får residiv etter minimum en tidligere behandling av myelomatose (RRMM). Det er stor variasjon både mht. pasientenes prognose/risikoprofil i tillegg til antall og type tidligere behandling. Effekten av legemidler kan derfor variere mellom ulike undergrupper.

I ELOQUENT-2 studien var forbedringer i progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble observert mellom ERd og Rd konsistente på tvers av undergrupper uavhengig av alder, risikostatus, tilstedeværelse eller fravær av cytogenetiske risikofaktorer, ISS-stadium, antall tidligere behandlinger, tidligere immunmodulerende eksponering, residiverende eller refraktær status.

Ved effektanalyser for totaloverlevelse (OS) etter minimum 35 måneders oppfølging var det en trend mot noe bedre effekt av ERd vs Rd hos pasienter som hadde fått 2-3 tidligere behandlinger sammenliknet med de som hadde fått kun 1 tidligere behandling; HR for OS i gruppen som har fått 1 tidligere behandling (N=310, 48%) HR= 0,92, 95% KI 0,66-1,29, 2 tidligere behandlinger (N=232, 36%) HR= 0,73, 95% KI 0,49-1,10; 3 tidligere behandlinger (N=104, 16%), HR= 0,56, 95% KI 0,34-0,92. HR for OS i totalpopulasjonen (N=646); HR= 0,77 95% KI 0,61-0,97. Også for PFS var HR mer gunstig for ERd i gruppen med 3 tidligere behandlinger; HR= 0,53, 95% KI 0,33- 0,83. Det er imidlertid få pasienter i gruppen som hadde fått 3 tidligere behandlinger. Ifm. vurderingen av ERd for markedsføringstillatelse (MT) i Europa ble det kommentert at trenden i bedre effekt etter flere behandlingslinjer støtter bruk av ERd hos pasienter med mer avansert sykdom. (3).

Resultatene fra totalpopulasjonen i ELOQUENT-studien ble brukt som grunnlag for den relative effekten av ERd sammenlignet med Rd i den opprinnelige metodevurderingen, og i revurderingen er det heller ikke gjort analyser basert på effektresultater fra undergrupper.

3.1 OPPDATERTE OVERLEVELSESDATA FRA KLINISKE STUDIER

ELOQUENT-2 studien

I datagrunnlaget i den forrige metodevurderingen var median OS nådd i begge behandlingsarmene regimene, og det var en trend i favør av ERd (HR= 0,77 95% KI 0,61-0,97 p= 0,00257). Data var nokså umodne siden kun 45% av totalt forventede antall dødsfall var rapportert ved minimum 35 måneders oppfølging. Legemiddelverket har fått tilgang på nyere data fra den endelige overlevelsesanalysen som er basert på minimum 70,6 måneders oppfølging. I den endelige analysen for OS var hasardratio på 0,82

(95,4% KI 0,68, 1,00) som oppfylte kravet til statistisk signifikans (p-verdi =0,0408). Median OS var 48,3 måneder i ERd sammenliknet med 39,6, måneder i Rd. Resultatene som er basert på endelig OS analyse vurderes å være robuste og er i samsvar med preliminaire data fra tidligere analyser. Mulige skjevheter i type og omfang av påfølgende behandling kan påvirke OS resultatene.

High-risk smoldering MM	1. linje	2. linje	3. linje
CA204-011 ¹ Phase 2, Elo monotherapy (N=31)	ELOQUENT-1 (CA204-006) ² Phase 3, ELd vs Ld (N=748)	HuLuc63-1702 ⁵ Phase 1, EBd (N=28)	HuLuc63-1701 ¹⁰ Phase 1, Elo monotherapy (N=34)
	CA204-116 ³ Phase 2, Japan, ELd vs Ld (N=82)	CA204-009 ⁶ Phase 2, EBd vs Bd (N=150)	CA209-039 ¹¹ Phase 1, Nivo/Dara and Dara-mono, (N=60)
	CA204-112 ⁴ Phase 2, ELd faster elotuzumab infusion, (N=70)		ELOQUENT-3 (CA204-125) ¹² Phase 2, EPd vs Pd (N=116)
		HuLuc63-1703 ⁷ Phase 1/2, ELd (N=73)	
		ELOQUENT-2 (CA204-004) ⁸ Phase 3, Eld (N=635)	
		CA204-142 ⁹ Phase 2, EPd (N=68)	

For nærmere informasjon om studiedesign, pasientdemografi og karakteristika i ELOQUENT-2 henvises det til preparatomtalen for elotuzumab (2).

3.2 PÅGÅENDE STUDIER

Det pågår flere studier med elotuzumab i ulike kombinasjoner ved RRMM. I tillegg pågår det flere studier både ved nydiagnostisert (NNMD) og høyrisiko «smouldering» myelomatose:

Bortezomib + dexamethasone; EBd=elotuzumab + bortezomib + dexamethasone; ELd=elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone; Elo=elotuzumab; EPd=elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone; I-O=immuno-oncology; Ld=lenalidomide + dexamethasone; MM=multiple myeloma; Nivo/Dara=nivolumab + daratumumab; OPd=nivolumab + pomalidomide + dexamethasone; Pd=pomalidomide + dexamethasone.

1. [Clinicaltrials.gov. NCT01441973](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01441973). 2. [Clinicaltrials.gov. NCT01335399](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01335399). 3. [Clinicaltrials.gov. NCT02272803](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02272803). 4. [Clinicaltrials.gov. NCT02159365](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02159365). 5. [Clinicaltrials.gov. NCT00726869](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00726869). 6. [Clinicaltrials.gov. NCT01592370](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01592370). 7. [Clinicaltrials.gov. NCT00742560](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00742560). 8. [Clinicaltrials.gov. NCT01239797](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01239797). 9. [Clinicaltrials.gov. NCT02612779](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02612779). 10. [Clinicaltrials.gov. NCT00425347](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00425347). 11. [Clinicaltrials.gov. NCT01592370](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01592370). 12. [Clinicaltrials.gov. NCT02654132](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02654132).

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 SAMMENLIKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER

Det er satt opp en oversikt over legemiddelkostnader for de mest brukte legemiddelalternativene innenfor myelomatose basert på Sykehusinnkjøp HF sine beregninger (Tabell 4). Månedskostnader er basert på legemiddelkostnader over de to første årene med gjennomsnittlig behandlingsvarighet basert på kliniske studier. Beregningene er gjort med bakgrunn i anbefalt standarddose og pakningspris(er) tilknyttet denne, dersom ikke annet er oppgitt. Det er beregnet en gjennomsnittlig månedskostnad og denne vil for en del av legemidlene/indikasjonene være basert på ulik total behandlingsvarighet (12-96 uker). Dosering for overflate og vekt er gjort med henholdsvis 1,73 m² og 75 kg. Doseringen kan variere med hensyn på indikasjon og behandling i kombinasjon med andre legemidler. Dette kan gi et intervall for behandlingskostnad.

For karfilzomib, bortezomib, daratumumab og elotuzumab er det også relevant å inkludere administrasjonskostnader for helsetjenesten ifm. injeksjon/infusjon og reisekostnader for pasientene.

Basert på satser for administrasjon av infusjon/injeksjon og reisekostnader for pasienter ihht. sykehusenes onkologianbefalinger (Sykehusinnkjøp HF div LIS) utgjør disse kostnadene fra 4 500 til 16 500 NOK i måneden. Denne type kostnader er ikke like relevant for iksazomib, lenalidomid eller pomalidomid som gis oralt som kapsler.

Tabell 4: Månedskostnader i LIS AUP inkl. mva, legemidler til behandling av myelomatose

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Månedskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Proteasomhemmere	Karfilzomib (Kyprolis)	██████████	Infusjon
	Bortezomib Accord (Velcade)	██████	Injeksjon
	Iksazomib (Ninlaro) <i>(Ikke innført per 17.10.19)</i>	██████	Kapsler
Imider	Lenalidomid (Revlimid)	██████	Kapsler
	Pomalidomid (Imnovid)	██████	Kapsler
Andre	Elotuzumab (Empliciti)	██████	Infusjon

	Daratumumab (Darzalex)		Infusjon
	Panobinostat (Farydak)		Kapsler

§ Dosering f.o.m. 2. linje i kombinasjon med lenalidomid

§§ Dosering brukt i 2. linje monoterapi

⌘ Dosering 2. linje monoterapi og kombinasjonsbehandling

* Dosering brukt f.o.m. 2. linje i kombinasjon med bortezomib

** Dosering brukt i 3. linje monoterapi 3. linje eller f.o.m. 2. linje i kombinasjon med lenalidomid

Dosering i kombinasjon med deksametason eller trippelregimer f.o.m. 2. linje

Tabell 5: Månedskostnader i LIS AUP inkl. mva for kombinasjonsbehandlinger med lenalidomid.

Kombinasjonsbehandlinger med lenalidomid [§]	Legemiddel	Månedskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Godkjent medisinsk bruk (MT) er for pasienter med minst en tidligere behandling.	Elotuzumab og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager)*		Injeksjon/kapsler
	Iksazomib og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager)**		Kapsler
	Karfilzomib og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager) (Kyprolis)***		Infusjon/kapsler
	Daratumumab og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager)****		Injeksjon/kapsler

§ I regimene brukes også glukokortikoider, men kostnadene for disse er ikke inkludert da de utgjør en liten andel av legemiddelkostnadene.

*) Metodevurdert tidligere (1) ikke innført. Under revurdering

***) Metodevurdert tidligere (ID2016_001 <https://nyemetoder.no/metoder/ixazomib-ninlaro>

og ID2018_059 <https://nyemetoder.no/metoder/ixazomib-ninlaro-ny-vurdering>) Under revurdering/til beslutning.

****) Metodevurdert tidligere (ID2015_005 <https://nyemetoder.no/metoder/carfilzomib-kyprolis>, ikke innført.

*****) Ikke metodevurdert da produsenten ikke har levert dokumentasjon.

4.2 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

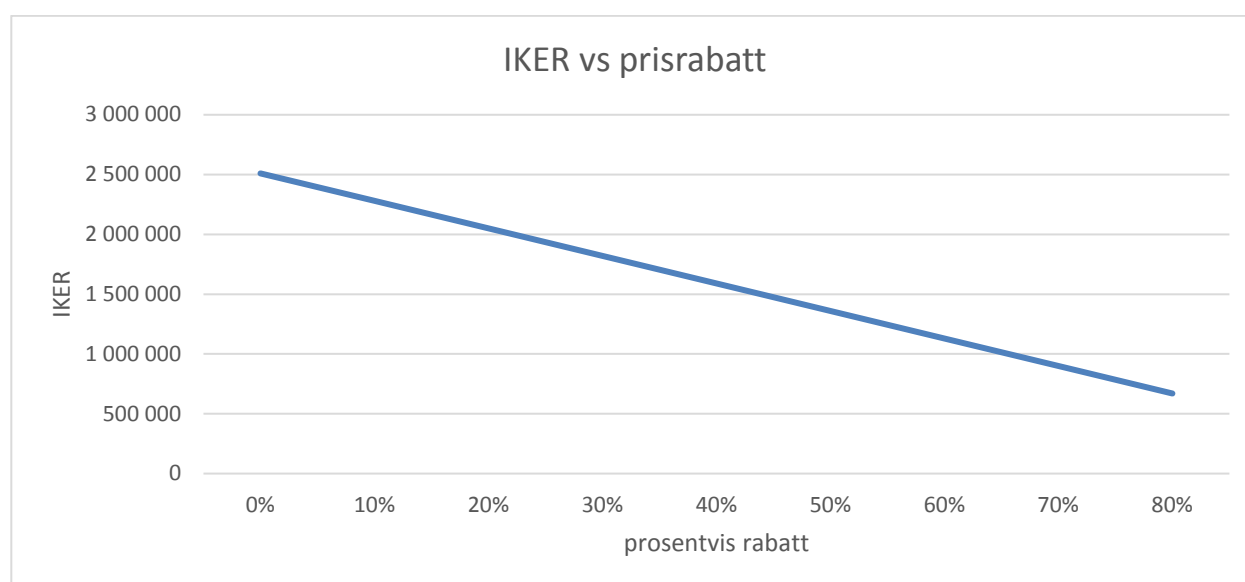
4.2.1 Totalpopulasjonen- minst en tidligere behandling

Elotuzumab har dokumentert effekt og godkjent medisinsk bruk i kombinasjon med lenalidomid og deksametason etter minst en tidligere behandling (ELOQUENT-2 studien.) Tidligere metodevurdering

omfattet hele indikasjonen og konkluderte med at ERd ikke er kostnadseffektivt behandling sammenliknet med Rd. I totalpopulasjonen i studien hadde 48% av pasientene fått kun en tidligere behandling.

Det som hadde størst innvirkning på IKER i den helseøkonomiske analysen, var PFS og OS estimater i tillegg til antagelser om behandlingsvarighet og legemiddelkostnader. Effektestimater som ble lagt inn i opprinnelig analyse bekreftes av nyere og mer robuste data basert på lengre oppfølgingstid i studien.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for elotuzumab, kroner (y-akse), prosentendring (x-akse). Analyse basert på tidligere innsendt helseøkonomisk modell.



Figur 3 - IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris med effektdata fra totalpopulasjonen i ELOQUENT-2 studien.

BMS gav i mars 2019 et pristilbud til Sykehusinnkjøp HF. Beregnet IKER med nye priser for elotuzumab og lenalidomid (LIS AUP eks. mva) og for øvrig de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske modellen er estimert til [REDACTED] NOK.

4.2.2 Residiverende og refraktær myelomatose - minst to eller minst tre tidligere behandlinger

Det er en trend til forbedret OS (ERd vs Rd) hos pasienter som er refraktære eller har fått minst 2-3 tidligere behandlinger, spesielt hos gruppen med 3 tidligere behandlinger. Det var imidlertid kun 16 % av pasientene i ELOQUENT-2 som hadde fått 3 tidligere behandlinger og resultater fra analysene i subgrupper er usikre.

Resultatene fra totalpopulasjonen i ELOQUENT-studien ble brukt som grunnlag for den relative effekten av ERd sammenlignet med Rd i den opprinnelige metodevurderingen og det er ikke gjort nye analyser basert på effektresultater fra undergrupper i noen av metodevurderingene.

- Det vurderes å være større begrensninger ved å gjennomføre tradisjonelle cost-utility-analyser (CUA) for å anslå kostnadseffektivitet ved bruk av legemidler langt ut i behandlingslinjene bl.a. fordi det er begrenset med effektdata for de mange individuelle behandlingsløpene. Vurdering av effekt mellom behandlinger vil måtte baseres på indirekte sammenlikninger mellom kliniske studier. Det er pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som vil ha størst behov for behandling med legemidler som elotuzumab som har en annen virkningsmekanisme enn de som er tilgjengelige i dag. Foreløpig finnes det ikke data på hvor god effekten av elotuzumab er hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre nylig innførte legemidler som karfilzomib eller daratumumab. Det er forventet at pasientene som har blitt refraktære for proteasomhemmere og daratumumab (antistoff mot CD 38) vil ha effekt av elotuzumab (antistoff mot SLAMF7) fordi legemidlet har en annen virkningsmekanisme.
- Pasientene opplever generelt kortere perioder i remisjon og kortere behandlingsvarighet med legemidler jo lenger ut i behandlingsforløpet de kommer, noe som bekreftes av europeiske pasientdata (4) og norske klinikere. Generelt vil derfor legemiddelkostnadene i et gitt behandlingsregime reduseres når det gis i senere behandlingslinjer.
- Det er tidligere beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY basert på tilsvarende pasientpopulasjon dvs. RRMM med minst en tidligere behandling (studier med karfilzomib, iksazomib der pasienter i kontrollarmen er behandlet med lenalidomid og deksametason). I disse studiene har mange av pasientene fått kun en tidligere behandling. Det kan antas at pasienter med mer aggressive varianter av myelomatose, med hyppige residiv og mange behandlingslinjer, generelt har dårligere prognose. Ved en beregning av alvorlighet som absolutt prognosetap i en metodevurdering vil samtidig en høyere alder lenger ut i sykdomsforløpet påvirke absolutt prognosetap i motsatt retning.

5 AKTUELLE PASIENTER FOR BEHANDLING MED ELOTUZUMAB - MULIG AVGRENSNING

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. Noen pasienter har tidlig en refraktær og aggressiv sykdom mens andre kan være tilnærmet sykdomsfrie og uten progresjon i opptil 15 år etter første behandling. De fleste opplever residiv og må ha flere behandlingslinjer, og noen vil få > 5 linjer med behandling.

Det er flere behandlingsregimer tilgjengelig i første og senere linjer hvor nyere legemidler/kombinasjoner* er innført etter metodevurdering:

- Førstegangsbehandling: ASCT, alternativt bortezomib/melphalan/predisolon, bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason
- Ved 1. residiv og/eller senere: bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason, karfilzomib/deksametason*, daratumumab/bortezomib/deksametason*, daratumumab monoterapi*, pomalidomid og evt. panobinostat.

Det vil spesielt være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som vil ha størst behov for behandling med legemidler slik som elotuzumab med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige per i dag.

Pasienter som skal behandles med ERd kombinasjonen bør ikke ha vært refraktære under eventuell tidligere behandling med lenalidomid. Siden flere andre legemiddelregimer som bl.a inkluderer daratumumab og karfilzomib er besluttet innført etter å ha gjennomgått metodevurdering og prisforhandling, kan det eventuelt være aktuelt å stille krav om at flere av dagens tilgjengelige regimer skal ha vært benyttet først.

I den kliniske studien som ligger til grunn for MT ble det observert en trend i bedre effekt av ERd sammenliknet med Rd hos pasienter som hadde fått flere tidligere behandlinger, noe som støtter bruk av ERd hos pasienter med mer avansert sykdom. Foreløpig finnes det ikke data på hvor god effekten av elotuzumab er hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre nylig innførte legemidler som karfilzomib eller daratumumab. Det er forventet at pasientene som har blitt refraktære for proteasomhemmere og daratumumab vil ha effekt av elotuzumab fordi legemidlet har en annen virkningsmekanisme.

Pasienter som er mest aktuelle for behandling med elotuzumab - mulig avgrensning:

Krav om minst 2 eller minst 3 tidligere behandlinger

Pasienter som kan være aktuelle for behandling med elotuzumab/lenalidomid/deksametason skal ha fått minst 2 eller minst 3 tidligere behandlingslinjer ved myelomatose. Pasienter som tidligere har fått behandling med lenalidomid skal ikke ha vært refraktære for denne behandlingen (residiv under behandling eller innen 60 dager etter avsluttet behandling).

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

I en sammenstilling av europeiske pasientdata fra 2016 fra 7 europeiske land var det kun 39 % av pasientene som fikk 2. linje behandling, 1/3 av pasientene fikk 3. linje behandling og kun 15 % av pasientene fikk mer enn 3 linjer med behandling (4).

I tidligere metodevurderinger er det antatt at ca. 175 pasienter er aktuelle for behandling i 2. linje eller senere hvert år. Med en avgrensning av bruken til etter minst to eller minst tre tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for elotuzumab.

Klinikere har gitt ulike anslag på antall pasienter som vil være aktuelle for ERd ved en slik avgrensning; fra under 25 til 90 pasienter per år.

Insidensen av myelomatose er 453 pasienter per år iht. data Kreftregisteret 2017. Det øvre estimatet på ca. 90 pasienter er basert på en antagelse om at ca. 30% av de 453 pasientene når frem til 3. linjebehandling, at ca. 50 % av disse har fått et lenalidomid holdig regime og at ca. 60 % av disse igjen har blitt resistente for lenalidomid når de får tilbakefall og skal starte på 3. linjebehandling. Det er ulik praksis når det gjelder omfang av behandling med lenalidomid i tidligere linjer i helseregionene. Mer omfattende bruk i tidligere linjer vil medføre at flere pasienter har blitt refraktære for lenalidomid og derfor ikke er egnet for kombinasjonsbehandling med ERd.

Et anslag på 25-90 pasienter per år f.o.m. 3. linje tilsvarer en budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK i år 5 med gjeldende LIS AUP basert på 13 behandlingssykluser per år. Budsjettberegningene tar utgangspunkt i at ERd erstatter Rd. Ved antagelse om en kortere behandlingsvarighet utover i behandlingslinjene, f.eks. 10 behandlingssykluser per år, vil budsjettkonsekvensen reduseres til [REDACTED] NOK.

Hvis bruken begrenses til f.o.m. 4. linje kan det antas at antall pasienter som er aktuelle for behandling halveres og at budsjettkonsekvensene vil reduseres til om lag [REDACTED] NOK når det antas en behandlingsvarighet på 10 behandlingssykluser per år.

Det vil også være andre aktuelle alternativer i senere linjer enn Rd, f.eks pomalidomid, karfilzomib eller daratumumab. Hvis ERd erstatter andre dyrere alternativer/kombinasjoner enn Rd vil budsjettkonsekvensene bli lavere.

For legemiddelkostnader per måned ved behandling med av de ulike legemidlene, henvises til Tabell 4 og 5, Kap 5.

En evt. innføring av iksazomib i kombinasjon med lenalidomid (IRd) ved RRMM f.o.m 3.- eller 4. linje (<https://nyemetoder.no/metoder/ixazomib-ninlaro-ny-vurdering>) vil påvirke budsjettkonsekvensene, avhengig av fordelingen av pasienter mellom de to regimene IRd og ERd.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 29-11-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Hilde Røshol
saksutreder

Referanser:

1. Statens legemiddelverk, Hurtig metodevurdering - Empliciti (elotuzumab) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason 2016.
2. Statens Legemiddelverk, Preparatomtale Empliciti, 2019
3. European Medicines Agency, Assessment Report Empliciti, EMA/129497/2015
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/empliciti-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175(2):252-64.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

BMS har ingen kommentarer til rapporten.