

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_127 Luspatercept til
behandling av anemi ved
myelodysplastiske syndromer
og betatalassemi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

24-05-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDFORTEGNELSE	3
LOGG	4
1 BAKGRUNN.....	5
1.1 HVA SAKEN HANDLER OM I KORTE TREKK	5
2 BAKGRUNN FOR SAKEN OG INNSENDT DOKUMENTASJON.....	5
2.1 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON	6
3 OPPSUMMERING	7
REFERANSER.....	9

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_127: Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.</i>	
Oppdrag:	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Celgene	
Preparat:	Reblozyl	
Virkestoff:	Luspatercept	
Indikasjon:	Myelodysplastiske syndromer og betatalassemi	
ATC-nr:	B03X A06	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	25-06-2020	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-01-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	-	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-04-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-04-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	24-05-2021	
Saksbehandlingstid:	132 dager hvorav 42 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 90 dager.	
Saksutredere:	Maria Lexberg	

1 BAKGRUNN

1.1 HVA SAKEN HANDLER OM I KORTE TREKK

Celgene, ansvarlig firma for luspatercept (Reblozyl), har levert dokumentasjon på kun deler av bestillingen som ble gjort av Bestillerforum RHF 27.01.2020.

Basert på en foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen er det videre åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt for den delen av bestillingen som er innlevert.

Celgene har mottatt Legemiddelverkets midlertidige vurdering med frist for tilbakemelding den 14.05.2021. Celgene har ikke besvart vår henvendelse.

2 BAKGRUNN FOR SAKEN OG INNSENDT DOKUMENTASJON

Bestillerforum RHF (27.01.2020) besluttet at det skulle gjennomføres en hurtig metodevurdering ved Statens legemiddelverk med en kostnad-nyttevurdering (løp C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127). Celgene har bare levert dokumentasjon for Reblozyl til behandling av anemi blant transfusjonsavhengige voksne som lider av betatalassemi i Norge. Celgene har følgelig ikke levert dokumentasjon for pasienter med myelodysplastiske syndromer i henhold til bestillingsordlyden.

Reblozyl (luspatercept) fikk markedsføringstillatelse for 25.06.2020 for følgende indikasjoner:

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

I innlevert dokumentasjon har firma presentert et base case, som ikke er vurdert eller validert av Statens Legemiddelverk, der IKER er i overkant av 1,5 millioner. Celgene har i den innsendte dokumentasjonen også foreslått en rabatt på luspatercept. Til tross for en tilbudt rabatt for luspatercept, er det fremdeles åpenbasert at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett basert på populasjonen i innlevert dokumentasjon (50 pasienter) vil være, anslått av firma, om lag ██████ årlig i år fem (med tilbudt rabatt).

Effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen bygger på fase III-studien BELIEVE ((ACE-536-B-THAL-001) (2)): En dobbelblindet, randomisert (2: 1), placebokontrollert multisenterstudie hos voksne pasienter med betatalassemi som krever regelmessige blodtransfusjoner. Hovedmålet med studien er å bestemme

andelen pasienter behandlet med luspatercept i kombinasjon med best supportive care (BSC) (N = 224) versus placebo i kombinasjon med BSC (N = 112) som oppnår erythroid respons.

Det primære endepunktet var prosentandelen "respondere" (de med erythroid respons), definert som personer som oppnådde røde blod celler (RBC)-transfusjonsreduksjon på $\geq 33\%$ (min. 2 RBC enheter) fra baseline til uke 13-24. 21,4% av pasientene i luspatercept-gruppen (48/224) oppnådde dette, mot 4,5% (5/112) i placebogruppen.

Alvorligheten ved tilstanden er høy. Det er estimert i en tidligere metodevurdering for en lignende populasjon til å være et absolutt prognose tap på mellom 20 og 24 kvalitetsjusterte leveår (QALY) (1). I denne beregningen var imidlertid ikke pasienter med den mer alvorlige $\beta 0/\beta 0$ genotypen inkludert. Celgene har kommet frem til et absolutt prognosetap på 35,8 QALYs for populasjonen denne behandlingen gjelder. Ettersom aktuell pasientpopulasjon omfatter 50 pasienter og alvorligheten er høy, argumenterer firma for at behandlingen er omfattet av smågruppeordningen.

2.1 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON

Følgende tre kriterier må da være oppfylt for smågruppeordningen:

- forekomsten av tilstanden som metoden skal brukes mot er mindre enn om lag én pasient per 100 000 innbyggere per metode på verdensbasis, eller mindre enn om lag 50 pasienter i Norge for alle indikasjoner som omfattes av behandlingen/metoden.
- absolutt prognosetap må være høyere enn 30 tapte gode leveår (QALYs)
- helsegevinsten ved behandlingen må være større enn 2 vunne QALYs.

Kriterium 1: Celgene leverte bare en dokumentasjonspakke for halve bestillingen. Ifølge «Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand» skal det totale antall pasienter per legemiddel i Norge, fremfor antall nye pasienter per år og per indikasjon vurderes for å kunne fastslå om det er en særskilt liten pasientgruppe (3). Ettersom pasientgruppen med betatalassemi allerede utgjør 50, vil pasientgruppen med myelodysplastiske syndromer sannsynligvis føre til at antall pasienter for smågruppeordningen overskrideres.

Kriterium 3: Den estimerte QALY-gevinsten for pasienter som får Rebloclyl sammenlignet med standardbehandling er 0,85 og dermed under de 2 QALYs som kreves for å oppfylle den tredje betingelsen i smågruppeordningen. Firma argumenterer følgende: «The estimated gain in terms of QALYs for patients receiving luspatercept compared to the current standard of treatment is 0.85, below the required 2 QALYs to comply with the third condition in this scheme. We should note, however, that this is an average over all patients treated with luspatercept. It is expected, based on clinical trial evidence, that only 24% of patients will show a positive response after their first year of treatment. This means that for the group of responders, the gain in life quality will be significantly higher than 0.85, in the range of 6.5 QALYs according to the CE model.»

I beregning av gjennomsnittlig QALY-gevinst og ressursbruk inkluderes både såkalte responders og non-responders. Siden man ikke kan skille på forhånd av behandlingen hvem som vil være responder, og hvem

som vil være non-responder må man også betale for de som ikke responderer på legemiddelet. Statens Legemiddelverk mener derfor at behandlingen ikke er omfattet av smågruppeordningen, pga for lav forventet nytte og for stor pasientpopulasjon.

Legemiddelverket ønsker også å påpeke at det er mye usikkerhet forbundet med Celgenes valgte nyttevekter som er hentet fra flere kilder. Denne usikkerheten kommer også frem i Celgenes egen sensitivitetsanalyse. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) skriver følgende i Reblozyls assessment report: «The relevance of the achieved reduction in transfusion units/hospital visits for the quality of life of individual patients is not easy to interpret since the studied population indicated a good quality of life at baseline (which was not improved by luspatercept treatment) despite the need for frequent transfusions.» (4) Bruk av eksterne kilder (og muligens cherrypicking) for disse nyttevektene vil kunne påvirke IKER i stor grad.

Behandlingsmålet hos pasientene vil være å redusere antall nødvendige blodtransfusjoner og motvirke opphopning av jern i kroppen - dette er behandlingsmål som er klinisk verdifulle hos disse pasientene. Samtidig kan ikke systemet innføre behandling som ikke antas å være kostnadseffektiv, ettersom dette vil prioritere ressurser bort fra andre behandlinger som er kostnadseffektive og som i dag tilbys andre pasientgrupper. Hver gang en ny behandling innføres, fører dette til at økonomiske ressurser må hentes fra et annet sted i helsevesenet. Dersom Reblozyl skal innføres til behandling av voksne pasienter med betatalassemi, må forutsetningen være at det er sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt. Legemiddelverket anser i dette tilfellet at det er åpenbart at ressursbruken ikke står i et akseptabelt forhold til nytten ut fra Celgene sitt eget basecase.

3 OPPSUMMERING

Anbefaling til Bestillerforum:

Det anbefales at saken (ID2019_127), basert på en foreløpig vurdering, tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Statens legemiddelverk, 24-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
saksutreder

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Metodevurdering Zynteglo [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zynteglo_betatalassemi_2020%20oppdatert.pdf]. 2020.
2. Piga A PS, Gamberini MR, Voskaridou E et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood*. 2019;133(12).
3. Statens legemiddelverk. Notat - Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/notat%20om%20ordning%20av%20s%C3%A6rskilt%20sm%C3%A5%20pasientgrupper-.pdf>]. 2018.
4. EMA. CHMP Assessment report - Reblozyl [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf]. 2020.