

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Lenalidomid (Revlimid) i  
kombinasjon med deksametason til  
voksne pasienter med tidligere  
ubehandlet myelomatose, hvor  
transplantasjon ikke er aktuelt.  
(ID2017\_050)

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

28-06-2018

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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Revlimid (lenalidomid) i kombinasjon med deksametason. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og kostnadseffektivitet ved bruk av Revlimid i henhold til bestilling «Hurtigmetodevurdering av Lenalidomid (Revlimid) til kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt (ID2017\_050)», preparatomtale og norske behandlingsretningslinjer. Bestillingen er avgrenset til Revlimid i kombinasjon med deksametason da det kun er denne kombinasjonen som er vurdert av EMA og beskrevet i preparatomtalen.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Celgene AS.

### Bakgrunn

Revlimid er et legemiddel til behandling av myelomatose. Den generelle kliniske effekten ved behandling av myelomatose med Revlimid er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Totalt blir mellom 400 - 450 pasienter diagnostisert med myelomatose (MM) hvert år i Norge, og av disse er det om lag 230 pasienter som ikke er aktuelle for behandling med stamcelleterapi hvert år (1).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Revlimid har flere indikasjoner. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet for pasientpopulasjonen som er tidligere ubehandlet, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, er basert på FIRST-studien. Studien var en trearmet randomisert fase III studie hvor Revlimid i kombinasjon med deksametason ble gitt enten til progresjon (Rd) eller i maksimalt 18 måneder (Rd18). De to Revlimidregimene ble sammenliknet med kombinasjonsbehandling med melfalan/talidomid/prednison (MPT). I norsk klinisk praksis er Rd18 anbefalt, og relevant komparator er kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednison (VMP). Dette støttes av kliniske eksperter.

Det er ikke gjort direkte sammenliknende studier av VMP og Rd18 (eller Rd). Det ble derfor utført en nettverksmetaanalyse (NMA) for å belyse relativ effekt mellom disse regimene. I mangel av felles komparator i studiene med VMP (vs MP) og Rd (vs MPT) er det i analysen inkludert enda et trinn (MP vs MPT) for å estimere effektforholdet vs. en felles komparator. Det ekstra leddet i den indirekte sammenligningen mellom VMP og Rd fører til ytterligere usikkerhet i NMA.

NMA inkluderte VMP studien VISTA. I denne studien er doseringsregimet for bortezomib betydelig forskjellig fra norsk klinisk praksis. Litteraturen viser også at det er/har vært flere VMP regimer i bruk og at effekten og bivirkninger varierer med ulike regimer. Dette tyder på at både effekt og bivirkninger påvirkes av dosering av bortezomib. Ulik dosering i NMA i forhold til norsk klinisk praksis gjør dermed at sammenlikningen med Rd18 som er gjort i NMA blir usikker i forhold til overførbarhet til norsk klinisk praksis. Celgene presenterer imidlertid flere sensitivitetsanalyser i NMA som belyser deler av den heterogeniteten og usikkerheten som foreligger. Disse sensitivitetsanalysene peker mot en ikke

signifikant effektforskjell mellom de to regimene. Legemiddelverket har pga usikkerheten forsøkt å supplere innlevert dokumentasjonen med egne funn fra litteraturen, tilbakemeldinger fra klinikere og norske behandlingsretningslinjer. Legemiddelverket finner sprikende funn i litteraturen når det gjelder både størrelsen og retningen på relativ effekt for de to regimene (2, 3). I de gjeldende norske behandlingsretningslinjene anbefales ikke det ene regimet over det andre for pasienter som medisinsk sett kan motta begge.

Når all dokumentasjon vurderes samlet kan det ikke etter Legemiddelverkets mening, trekkes konklusjon om at Rd18 er signifikant bedre enn VMP hos voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få stamcelletransplantasjon og som medisinsk sett kan motta både Rd18 og VMP.

### **Alvorlighet og helsetap**

Myelomatose er en alvorlig kronisk kreftsykdom. Legemiddelverket har ikke gjort en særskilt beregning av absolutt prognosetap (APT) i denne metodevurderingen.

### **Kostnadseffektivitet**

Den økonomiske modellen er en cost-utility-analyse (CUA) som baserer seg på effektestimater fra en innlevert NMA. Estimaterne fra NMA'en vurderes å ha for høy usikkerhet til å kunne benyttes i en CUA. Legemiddelverket velger derfor å ikke gå videre med en vurdering av den økonomiske modellen levert inn av Celgene. Regimet Rd18 er allerede tatt i bruk ved denne linjen i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling. For den pasientgruppen som av medisinske årsaker kan motta både Rd18 og VMP, er det gjort beregninger av kostnader ved behandling med Rd18 vs. VMP. Etersom det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er vist at Rd18 har bedre effekt og sikkerhet enn VMP, og prisen for behandling med Rd18 i dag er betydelig høyere enn for behandling med VMP som komparator, er det lite trolig at behandling med lenalidomid er kostnadseffektiv.

### **Budsjettkonsekvenser**

Av 230 pasienter må om lag 40 % (92 pasienter) utfra medisinske årsaker behandles med enten Rd18 eller VMP eller ev. andre tilgjengelige alternativer i denne linjen. Disse pasientene må fremdeles få dette. For de resterende 138 pasientene vil det være mulig for legene å velge behandling, da disse pasientene er aktuelle for begge regimene. Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å benytte Rd18 i stedet for VMP hos disse 138 pasientene, vil være om lag 50 til 85 millioner med maks AUP. Med LIS priser vil overslaget være noe forskjellig. Tabellen under viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 i stedet for med VMP med dagens prisnivå. Legemiddelverket har også i tabellen inkludert en budsjettberegning der VMP doseres like lenge som Rd18, dvs i 14 sykluser (ca 18 måneder). Denne behandlingens lengden for VMP er ikke i tråd med norsk klinisk praksis, men er kun ment som en illustrasjon av kostnadsforskjellene for behandling over samme tidsrom som Rd18. Tabellen under inkluderer både legemiddelkostnader og samfunnsutgifter.

Tabell 1 Årlige budsjettkonsekvenser ved å behandle samtlige 138 pasienter som kan motta både Rd18 og VMP, med Rd18. Tabellen viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 (legemiddel- og samfunnsutgifter)

Differanse Rd18 til hhv:	Maks AUP, NOK	Dagens LIS pris, NOK
VMP 9 sykluser for 138 pasienter	84, 5 millioner	
VMP 14 sykluser for 138 pasienter	51,1 millioner	

Budsjettkonsekvensene for behandling av hele pasientgruppen (230 pasienter) innenfor indikasjonen vil overstige beregningene ovenfor. I tillegg til utgiftene skissert i budsjettoverslagene i tabellen, tilkommer behandlingsutgifter for de 40 % av pasientene (92 pasienter) som må behandles med hhv, Rd18 og VMP pga medisinske årsaker. Legemiddelverket har ikke beregnet disse kostnadene, ettersom vi ikke har opplysninger om fordelingen av pasientene mellom de to behandlingsregimene.

Budsjettberegningene er forenklete og usikre og tar ikke høyde for etterfølgende behandlingssekvenser.

#### Legemiddelverkets vurdering

Det er ikke utført direkte sammenliknende studier med de to aktuelle behandlingalternativene Rd18 og VMP. Sammenlikningen av effekt og sikkerhet er derfor basert på indirekte sammenlikninger utført vha en NMA. Basert på samlet dokumentasjon kan det ikke konkluderes hvorvidt Rd18 kan vurderes å gi forlenget tid til progresjon og bedret totaloverlevelse sammenliknet med VMP. I de gjeldende norske behandlingsretningslinjene anbefales ikke det ene regimet over det andre for pasienter som medisinsk sett kan motta begge.

Legemiddelverket anbefaler at for de pasientene som medisinsk sett kan motta både Rd18 og VMP, så bør det til enhver tid rimeligste alternativet benyttes. Fremtidige prisforhandlinger vil kunne påvirke hvilket regime som dermed anbefales.

Pasienter som av medisinske grunner må behandles med enten Rd18 eller VMP, eller ev. andre tilgjengelige alternativer i denne linjen, må fremdeles få dette.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>10</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 MYELOMATOSE .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV MYELOMATOSE PASIENTER SOM IKKE KAN MOTTA AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTASJON.....	12
1.4.1 <i>Behandling med lenalidomid og deksametason (Rd)</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	14
1.4.4 <i>Behandling med bortezomib, melfalan og prednisolon (VMP) (Ref preparatomtale)</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....	17
2.1.1 <i>Primærstudier</i> .....	17
2.1.2 <i>Nettverksmetaanalyse (NMA)</i> .....	18
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	23
3.3 KOMPARATOR .....	24
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	25
3.4.2 <i>Innsendt modell</i> .....	29
3.4.3 <i>Bivirkninger</i> .....	30
3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING OG OPPSUMMERING PICO .....	32
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>34</b>
<b>5 DISKUSJON OG KONKLUSJON.....</b>	<b>38</b>

REFERANSER.....	40
APPENDIKS 1: NMA .....	42
APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	49
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	51
NORWEGIAN TREATMENT GUIDELINES FOR MM .....	51
TOLERABILITY AND SAFETY.....	51
ORAL CONVENIENCE .....	52
CONCLUSION.....	52

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	Lenalidomid (Revlimid) til kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. (ID2017_050)
<b>Forslagstiller:</b>	Bestillerforum, Nye Metoder
<b>Legemiddelfirma:</b>	Celgene AS
<b>Preparat:</b>	Revlimid
<b>Virkestoff:</b>	Lenalidomid
<b>Indikasjon:</b>	Revlimid som kombinasjonsbehandling* til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. *kombinasjon med deksametason jf 4.2 i preparatomtalen
<b>ATC-nr:</b>	L04A X04
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	16-01-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-01-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	06-12-2017 22-03-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-12-2017
Rapport ferdigstilt:	28-06-2018
Saksbehandlingstid:	209 dager hvorav 67 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette gir en «reel» saksbehandlingstid på 142 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Randi Krontveit Hilde Røshol Anette Grøvan
Kliniske eksperter:	Anders Waage Fredrik Schjesvold
<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

AE	Bivirkning
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
APT	Absolutt prognosetap
CUA	Cost-Utility-Analyse
DCO	Data cutoff
DoR	Varighet respons
DRG	Diagnosis-related group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
ISS	International Staging System
IV	Intravenøs
KI	Konfidensintervall
KrI	Kredibilitetsintervall
KM	Kaplan Meier kurven
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
MCT	Mixed Treatment Comparison
MM	Myelomatose
MP	Melfalan og prednisolon
MPT	Melfalan, prednisolon og talidomid
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv Respons Rate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PI	Proteasominhibitor
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
Rd	Lenalidomide og deksametason
Rd18	Behandling med Rd i inntil 18 måneder
S.c.	Subcutan
TTP	Tid Til Progresjon
TTR	Tid Til Remisjon
VMP	Bortezomib, melfalan og prednisolon

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen omhandler lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason (Revlimid + deksametason =Rd) til førstelinjebehandling av pasienter med myelomatose som ikke kan få stamcelletransplantasjon.

Behandling av myelomatose er et felt i rask utvikling. I løpet av kort tid er mange nye legemidler godkjent i ulike kombinasjoner og linjer, og pasientenes prognose og mulighet for økt livskvalitet er betraktelig bedret. De fleste pasientene mottar mange ulike behandlingsregimer i løpet av sitt totale sykdomsforløp; i median 5-10. Rd har vært i bruk i mange år og lenalidomid ble overført til sykehusfinansiering 1. mai 2017. Før dette fikk pasientene behandlingen finansiert under forhåndsgodkjent refusjon.

Lenalidomid ved myelomatose har blitt metodevurdert under blåreseptordningen tidligere, men kun for bruk i kombinasjon med deksametason hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling. Revlimid ble innført på blåresept for dette bruksområdet i 2010 kun til pasienter som allerede har forsøkt talidomid eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke talidomid

(4). Salgsutvikling fra 2010 frem til i dag og tilbakemelding fra klinikere viser at legemidlet brukes også ved andre indikasjonene ved myelomatose, både førstelinjebehandling som denne metodevurderingen omfatter og i ukjent omfang også som vedlikeholdsbehandling etter stamcelletransplantasjon (Ref pågående metodevurdering ID2017\_049). I forbindelse med den omtalte overføringen av finansieringsansvaret for lenalidomid og en rekke andre kreftlegemidler, ble det besluttet av «Nye Metoder» at det skulle utføres metodevurdering av utvalgte legemidler og kombinasjoner som allerede var tatt i bruk med finansiering utenfor sykehusene (5). Det ble bestemt at det skulle fokuseres på legemidler som hadde store budsjettkonsekvenser og som falt inn under følgende utvalgte kriterier:

- som ikke tidligere er metodevurdert og hvor det forventes økt bruk
- som tidligere er metodevurdert, men ikke vurdert kostnadseffektiv for aktuell indikasjon
- som tidligere er metodevurdert, men hvor bruken i stor grad ser ut til å være utenfor vilkår eller på annen indikasjon

Lenalidomid omfattes av punkt en og tre, og genererer i dag svært høye legemiddelutgifter for sykehusene. Etter overføring til sykehusfinansiering ser bruken ut til å være økende ifølge tall fra Farmastat.

Det ble derfor bestilt to metodevurderinger av lenalidomid for de bruksområdene ved myelomatose som ikke er vurdert tidligere deriblant indikasjonen som vurderes i denne rapporten:

Lenalidomid (Revlimid) til kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. (Bestilling ID 2017\_050). Bestillingen er avgrenset til Revlimid i kombinasjon med deksametason da det kun er denne kombinasjonen som er vurdert av EMA og beskrevet i preparatomtalen.

På denne bakgrunn har Celgene levert en nettverksmetaanalyse for dokumentasjon av relativ effekt og en CUA-modell for å vise kostnadseffektivitet.

## 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 immunglobuliner og man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute (1). Per i dag finnes ingen kurativ behandling mot myelomatose, målet med behandlingen er derfor å øke livskvaliteten og livslengden til pasientene.

Myelomatose inndeles i ulike stadier. Tilstedeværelse av kun en monoklonal immunglobulinkomponent (M-komponent) i serum (<30 g/l) i fravær av andre symptomer, anses i dag å være et forstadium til myelomatose. Denne tilstanden, som betegnes MGUS (monoklonal gammopati uten sikker betydning), fordrer ikke behandling, men bør kontrolleres med jevne mellomrom (6).

### Diagnose

Diagnostisering av myelomatose baserer seg på funn av en monoklonal immunglobulinkomponent 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 (6).

### 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(1). Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 20 % av pasientene er < 60 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år. Færre enn 1 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Medianalderen ved diagnosetidspunktet er 71 år (7).

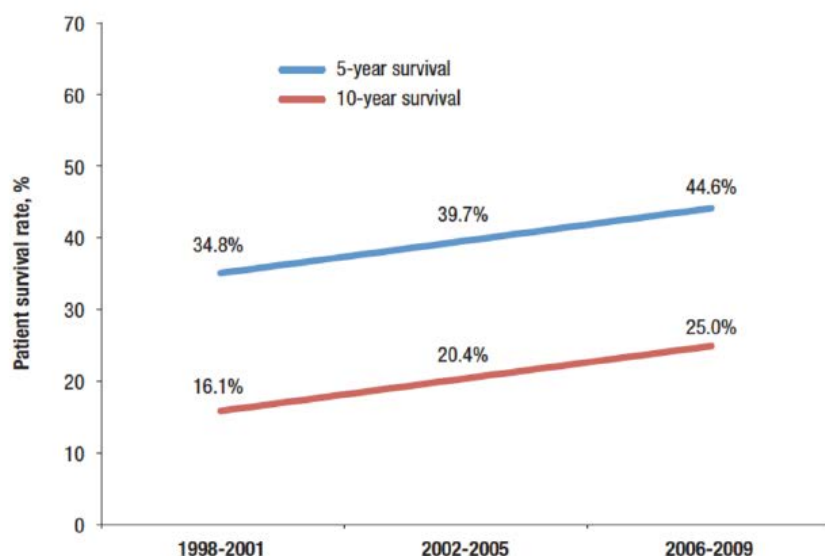
### Symptomer

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 (1).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose er en alvorlig kronisk kreftsykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Overlevelsen til myelomatosepasienter har økt betraktelig de siste 20 årene på grunn av nye behandlingsmuligheter. Registerdata viser at 10 års overlevelse fra diagnose har økt til 25 %, som vist i figuren under (8).



Figur 1: Myelomatose, 5 og 10 års overlevelse, modifisert fra Pulte et al 2014

Det er ikke utført ytterligere kvantitative beregninger av alvorligheten til pasientgruppen i denne metodevurderingen. Se kapittel 3 PICO for begrunnelse.

## 1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV MYELOMATOSE PASIENTER SOM IKKE KAN MOTTA AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTASJON

### 1.4.1 Behandling med lenalidomid og deksametason (Rd)

- Indikasjon  
Lenalidomid er indisert som kombinasjonsbehandling med deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, jfr. 4.2 i preparatomtalen.
- Virkningsmekanisme  
Lenalidomid hemmer proliferasjon av visse hematopoetiske tumorceller, herunder MM plasmatumorceller og tumorceller med delesjoner i kromosom 5, forsterker T-celle- og NK

(Natural Killer)-celle-mediert immunitet og øker antallet av NKT-celler, hemmer angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller og dannelsen av mikrokar, øker føtal hemoglobinproduksjon i CD34+ hematopoetiske stamceller og hemmer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- $\alpha$  og IL-6) i monocytter.

Deksametason er et glukokortikoid med antiinflammatorisk og immunosuppressiv effekt.

- Doserings  
Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser.  
Anbefalt dose av deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser.  
Pasientene kan fortsette behandling med lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse.
- Bivirkninger  
De vanligste bivirkningene er nøytropeni, trombocytopeni, tretthet, asteni, anemi, obstipasjon, diaré, muskelkramper og utslett. Kombinasjonen Rd er forbundet med økt risiko for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose (9).

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til Revlimid og Deksametason (10, 11)

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Ifølge kliniker er det pasienter over 70 år, samt yngre pasienter med komorbiditeter som ikke vil motta stamcelletransplantasjon i Norge. Ifølge nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer anbefales disse pasientene førstegangsbehandling med VMP eller Rd18 i følgende regimer (6):

VMP:

Melfalan 0,25 mg/kg (max 25 mg) peroralt dag 1-4 (evidensgrad A)

Prednisolon 100 mg (samlet eller delt) peroralt dag 1-4.

Bortezomib 1,3 mg/ m<sup>2</sup> subcutant dag 1, 8, 15, 22

Gjentas hver 5.uke inntil platåfase

Rd:

Lenalidomid 25 mg peroralt dag 1-21, pause 7 dager (evidensgrad A)

Dexamethason 40 mg peroralt dag 1, 8, 15, 22

Gjentas i 18 mnd (stanses før ved tilbakefall eller toksisitet)

I handlingsprogrammet anbefales begge disse regimene i 1. linje. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 60 % av pasientene i første linje kan motta begge regimene.

Bivirkninger og komorbiditeter styrer behandlingsvalg for den delen av pasientgruppen som ikke kan motta begge regimene; for eksempel vil lenalidomid ikke gis til pasienter med nyresvikt, og bortezomib er

kontraindisert ved nevropati. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med gis VMP gjerne ved aggressiv sykdom/høyriskosykdom, men Legemiddelverket kan ikke se at det finnes dokumentasjon som kan understøtte denne praksisen. Rd18 gis gjerne til eldre pasienter med lang reisevei, ettersom dette er et peroralt legemiddel pasienten kan ta hjemme, mens VMP administreres på sykehus.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har gitt innspill på at man også har begynt å ta i bruk trippelregimet VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametason) for denne pasientgruppen som ikke kan motta stamcelleterapi. Denne kombinasjonen er per i dag ikke en del av godkjent indikasjon for lenalidomid eller bortezomib og er ikke metodevurdert, og er heller ikke beskrevet i dagens publiserte handlingsprogram (6).

Også andre regimer er i bruk i denne behandlingslinjen for en liten andel pasienter. Dette er nærmere beskrevet i handlingsprogrammet (6). Da lenalidomid-behandling ble gitt finansiering gjennom folketrygden, ble Rd gitt refusjon etter behandling med talidomid eller for pasienter som ikke kunne bruke talidomid. Talidomid i kombinasjon med melfalan og prednisolon er også forbundet med nevropatibivirkninger (12). I dagens kliniske praksis brukes talidomid så å si ikke.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er VMP. Ulike VMP-regimer har vært og er i bruk internasjonalt, men Legemiddelverket mener at regimet slik det er beskrevet i de nasjonale retningslinjene er relevant å legge til grunn som komparator i denne metodevurderingen. Regimet i norsk klinisk praksis avviker fra markedsført regime (13), og den pivotale effektstudien VISTA med hensyn på dosering (14, 15). (Se kapittel 3, PICO).

### 1.4.4 Behandling med bortezomib, melfalan og prednisolon (VMP) (Ref preparatomtale)

- Indikasjon

Bortezomib i kombinasjon med melfalan og prednison<sup>1</sup> (VMP) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom og som ikke er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

- Virkningsmekanisme

Bortezomib er en selektiv proteasomhemmer som interferer med proteasomavhengig nedbrytning av en rekke essensielle proteiner involvert i cellesyklus, apoptose, angiogenese og syntese av og respons på flere cytokiner og vekstfaktorer. Ved myelomatose er den kliniske effekten trolig et resultat både av en direkte cytotoxicitet og en virkning på mikromiljøet.

---

<sup>1</sup> I Norge benyttes prednisolon i tilsvarende doser som prednison i dette regimet.

Melfalan er et alkylerende cytostatika med cytotoksisk effekt som gir DNA-skade, hemmer celledeling og som senere gir apoptotisk celledød

Prednisolon er et glukokortikoid med antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

- Dosering

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> administreres via intravenøs eller subkutaninjeksjon i kombinasjon med oral melfalan 9 mg/m<sup>2</sup> og oral prednison 60 mg/m<sup>2</sup> som vist i tabellen under:

VELCADE to ganger i uken (syklus 1-4)												
Uke	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	hvilep periode	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	hvilep periode
M(9 mg/m <sup>2</sup> ) P(60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	hvilep periode	--	--	--	--	hvilep periode
VELCADE én gang i uken (syklus 5-9)												
Uke	1				2	3	4		5		6	
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	--	Dag 8	hvilep periode	Dag 22		Dag 29		hvilep periode	
M(9 mg/m <sup>2</sup> ) P(60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	hvilep periode	--		--		hvilep periode	

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednison

Figur 1 Anbefalt dosering av VMP regimet i preparatomtalen til Velcade (bortezomib)

*Dette regimet avviker fra de norske retningslinjene hvor behandlingen pågår kontinuerlig frem til intoleranse eller bivirkninger, behandlingsvarighet er ikke begrenset oppad til 9 sykluser slik som i den godkjente preparatomtalen. I tillegg doseres ikke bortezomib like hyppig i norsk klinisk praksis. Disse endringene er av betydning i forhold til regimets effekt og bivirkningsprofil; VMP regimet som brukes i Norge beskrives nærmere i kapittel 3.3.*

- Bivirkninger

Bortezomib iht preparatomtalen: Beinmargsdepresjon, særlig trombocytopeni er svært vanlig. Det samme er perifer nevropati, spesielt sensorisk type, ikke sjelden med smerter. Gastrointestinale bivirkninger med kvalme, diaré, oppkast og obstipasjon er også vanlig (16).

Det er vesentlige forskjeller i sikkerhetsprofilen til bortezomib avhengig av om legemiddelet administreres intravenøst eller subcutant (13).

Melfalan (som beskrevet i legemiddelhåndboka): Beinmargstoksitet med relativt langvarig leukopeni og trombocytopeni, lungefibrose forekommer, hypersensitivitetsreaksjoner, kvalme, som regel moderat (17).

*Bivirkninger av aktuelt kombinasjonsregime med VMP beskrives nærmere i kapittel 3.*

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til Velcade, Alkeran og Prednisolon (13, 18, 19).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Lenalidomid har flere indikasjoner og fikk markedsføringstillatelse første gang 14-07-2007.

Indikasjonsutvidelse for lenalidomid i kombinasjon med deksametason til tidligere ubehandlede pasienter som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon ble gitt i desember 2014.

Lenalidomids effekt og sikkerhet i behandling av myelomatose har blitt evaluert i fem fase III-studier ved nydiagnostisert myelomatose og to fase III-studier ved tilbakefall av refraktær myelomatose. I tillegg er det gjort flere studier for behandling av myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom. Disse omtales ikke videre.

Tabell 2. Oversikt over kliniske studier med lenalidomid ved myelomatose (se preparatomtale (10)).

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
<b>Nydiagnostisert myelomatose</b>			
CALGB 100104	Pasienter mellom 18 og 70 år med aktiv behandlingskrevende myelomatose og uten tidligere progresjon	Lenalidomid	Placebo
IFM 2005-02	Pasienter under 65 år ved diagnostisering som hadde gjennomgått ASCT og hadde oppnådd en respons med minst stabil sykdom ved tidspunktet for hematologisk bedring	Lenalidomid	Placebo
MM-020 (FIRST)	Pasienter 65 år eller eldre med tidligere ubehandlet myelomatose, og pasienter yngre enn 65 år hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	Lenalidomid og deksametason (Rd) kontinuerlig til sykdomsprogresjon  Lenalidomid og deksametason i 18 måneder (Rd18)	Melfalan, prednison og talidomid (MPT)
MM-015	Vedlikeholdsbehandling hos pasienter hvor transplantasjon ikke var aktuelt som var 65 år eller eldre og hadde serumkreatinin < 2,5 mg/dl.	Lenalidomid, melfalan og prednison (MPR) med Eller uten lenalidomid vedlikeholdsbehandling til progresjon	Melfalan og prednison (maks 9 sykluser)
ECOG E4A03	Pasienter med nydiagnostisert myelomatose (støttestudie)	Lenalidomid og lavdose deksametason	Lenalidomid og standarddose deksametason
<b>Myelomatose med minst én tidligere behandling</b>			
MM-009	Tidligere behandlede pasienter med myelomatose	Lenalidomid og deksametason	Deksametason
MM-010	Tidligere behandlede pasienter med myelomatose	Lenalidomid og deksametason	Deksametason



I 2017 ble resultater fra studien SWOG SO777 publisert (20). Dette er en randomisert fase III studie hvor pasientene kunne motta enten VRd eller Rd. Kombinasjonen VRd er ikke vurdert av EMA og har ikke markedsføringstillatelse i Europa og omtales derfor ikke videre denne metodevurderingen.

Lenalidomid i kombinasjon med karfilzomib, daratumumab, iksazomib eller elotuzumab har markedsføringstillatelse i Europa, men i andrelinje og dermed ikke relevant for denne metodevurderingen.

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

### 2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen gjelder behandling lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd) til tidligere ubehandlede pasienter som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon. Det er kun FIRST studien (MM-020) som er relevant for denne metodevurderingen, og tabellen gir en oversikt over denne studien.

Tabell 3: Oversikt over FIRST studien (21)

Design	Multisenter, randomisert, åpen fase III-studie med 3 grupper (randomisert 1:1:1)
Pasientpopulasjon	Pasienter 65 år eller eldre med tidligere ubehandlet myelomatose, og pasienter yngre enn 65 år hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt
Intervensjon	Lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon (gruppe Rd, n=535) eller Lenalidomid og deksametason i inntil 18 28-dagers sykluser (72 uker, gruppe Rd18, n=541)
Komparator	Melfalan, prednison og talidomid (MPT) i maksimalt tolv 42-dagers sykluser (72 uker, n=547)
Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) ORR (partiell respons eller bedre), TTR, DOR, Tid til behandlingssvikt, tid til neste behandling, HRQoL, sikkerhet

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen for bruk av lenalidomid i førstelinjebehandling av pasienter som ikke er aktuelle for behandling med stamcelletransplantasjon dokumenterer at lenalidomid har behandlingseffekt for indikasjonen. Imidlertid er den pivotale FIRST-studien gjort mot et komparatorregime (MPT) som ifølge handlingsprogrammet ikke er førstevalg for de aktuelle pasientene i Norge (1, 6). Det var derfor behov for å levere inn ytterligere dokumentasjon for å vise relativ effekt av lenalidomid mot aktuell komparator i Norge. I Norge er det anbefalt å behandle med Rd regimet i maksimalt 18 måneder (Rd18), dermed er det kun Rd18 armen fra FIRST studien som er relevant for denne metodevurderingen.

### **2.1.2 Nettverksmetaanalyse (NMA)**

Direkte sammenliknende studier mellom Rd/Rd18 og VMP (som er relevant komparator i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.3) finnes ikke på nåværende tidspunkt. Celgene har gjennomført et litteratursøk med tidsavgrensning januar 1988 – september 2014 og utarbeidet en nettverksmetaanalyse (NMA).

Litteratursøket og NMA er beskrevet og vurdert i detalj i

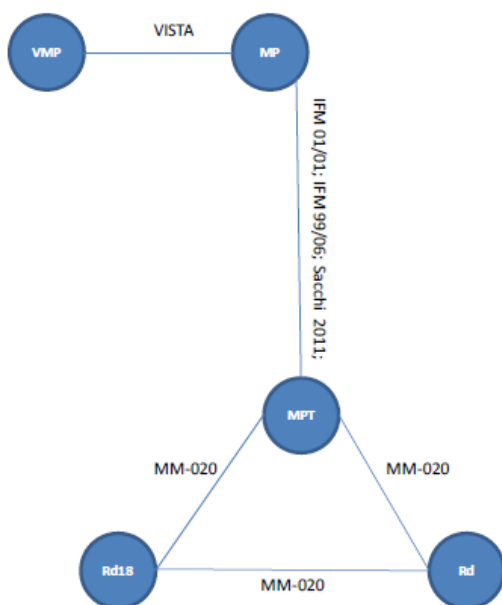
Appendiks 1: NMA. Det siste oppdaterte data-cut off fra FIRST-studien var 21. januar 2016. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal litteratursøk være maksimalt et år gammelt, slik at alle relevante studier kan fanges opp og inkluderes i NMA.

I Celgenes hovedanalyse inngår fem studier som brukes til å vurdere komparativ effekt av behandlingsregimer for voksne ubehandlede myelomatosepasienter som ikke kan få autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), se tabellen under:

Tabell 4. Studier inkludert i NMA

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
MM-020 (FIRST)	Benboubker (2014)(21)	Pasienter 65 år eller eldre med tidligere ubehandlet myelomatose, og pasienter yngre enn 65 år hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	Lenalidomid og deksametason (Rd) kontinuerlig til sykdomsprogresjon  Lenalidomid og deksametason i 18 måneder (Rd18)	Melfalan, prednison og talidomid (MPT)
VISTA	San-Miguel (2013)(14)	Voksne pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	Bortezomib, melfalan og prednison (VMP)	Melfalan og prednison (MP)
Sacchi (2011)	Sacchi (2011)(22)	Nydiagnostisert myelomatose hos pasienter eldre enn 65 år eller pasienter yngre enn 65 år hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	Melfalan, prednison og talidomid (MPT)	Melfalan og prednison (MP)
IFM 01/01	Hulin (2009)(23)	Nydiagnostisert myelomatose hos pasienter eldre enn 75 år	Melfalan, prednison og talidomid (MPT)	Melfalan og prednison (MP)
IFM 99/06	Facon (2007)(24)	Pasienter mellom 65 og 75 år med tidligere ubehandlet myelomatose, og pasienter yngre enn 65 år hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	Melfalan, prednison og talidomid (MPT)	Melfalan og prednison (MP)

Figuren under viser nettverket i Celgenes hovedanalyse.



Figur 2 Nettverksdiagram over studier inkludert i NMA, kilde Celgene dokumentasjonspakke

### Legemiddelverkets vurdering

En NMA bør vurderes i henhold til relevans og troverdighet, og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement, se appendiks 1.

En indirekte sammenligning bør fortrinnsvis gjøres via et felles sammenlikningsalternativ (anker). I mangel av felles komparator i studiene med VMP (vs MP) og Rd (vs MPT) må det imidlertid inkluderes enda et trinn (MP vs MPT) i analysen for å estimere effektforholdet vs. en felles komparator. Det ekstra leddet i den indirekte sammenligningen mellom VMP og Rd fører generelt til høyere usikkerhet enn om den hadde vært basert også på studier med et felles sammenlikningsalternativ. Effektestimatene vil i enda høyere grad være beheftet med systematiske feil knyttet til ulik fordeling av viktige faktorer mellom pasientpopulasjonene, f.eks., ulikheter i studieprosedyrer inkludert dosering og behandlingsvarighet og eller ulikheter i måling av endepunkter.

Det er betydelige svakheter i evidensgrunnet som i stor grad svekker troverdigheten til analysen, se utfyllende beskrivelse i Appendiks 1: NMA. Det er også svakheter i valgene rundt analysemetodikk som svekker troverdigheten.

*De betydelige svakhetene ved valg av studier som skulle inngå i Celgenes hovedanalyse i NMA, gjør at Legemiddelverket mener at analysen ikke alene kan brukes som beslutningsgrunnlag for å konkludere rundt relativ effekt av Rd og Rd18 sammenliknet med VMP. Celgene presenterer imidlertid flere sensitivitetsanalyser som belyser deler av den heterogeniteten og usikkerheten som foreligger innen feltet. Disse sensitivitetsanalysene peker mot en ikke signifikant effektforskjell mellom de to regimene. Legemiddelverket har derfor supplert dokumentasjonen med egne funn fra litteraturen, tilbakemeldinger*

*fra klinikere og norske behandlingsretningslinjer. Når all dokumentasjon vurderes samlet, kan det ikke etter Legemiddelverkets mening trekkes konklusjon om at Rd og Rd18 er signifikant bedre enn VMP.*

Denne vurderingen av NMA har blitt framlagt Celgene, som også har fått mulighet til å kommentere og oppdatere NMA. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.1.

## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder førstelinjebehandling av pasienter med myelomatose som ikke er aktuelle for autolog stamcellestøtte (ASCT). Iht. norske behandlingsretningslinjer vil pasienter <65-70 år tilbys høydose kjemoterapi med ASCT med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette, mens pasienter > 65-70 år ikke er aktuelle for dette og vil iht. retningslinjene behandles med VMP eller Rd18. I følge norske klinikere vil en del pasienter også få regimet VRd, men dette regimet er ikke omtalt videre i metodevurderingen fordi hverken lenalidomid eller bortezomib har denne kombinasjonen som godkjent indikasjon, og denne kombinasjonen er heller ikke omtalt i dagens publiserte retningslinjer per juni 2018, se kap. 1.4.2. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konsultert bekrefter dette. Rd med behandling i maksimum 18 måneder (Rd18) anbefales i retningslinjene da dette angis likeverdig med behandling til tilbakefall. Hos pasienter med nevropati er Rd18 foretrukket behandling. Hos pasienter med nyresvikt og hos høyrisikopasienter er bortezomib godt tolerert og VMP regimet anbefalt. Legemiddelverket mener at det er viktig at de pasientene som av medisinske grunner må ha det ene regimet over det andre, fortsatt skal få det.

Denne metodevurderingen konsentrerer seg derfor om de pasientene som basert på bivirkningsprofil og komorbiditet kan motta både Rd18 og VMP.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Rd18 er ikke direkte sammenliknet med VMP, men det er gjort en indirekte sammenlikning. I Celgenes hovedanalyse er det Rd studien FIRST og VMP studien VISTA som er inkludert.

#### FIRST studien, Rd18 armen

Median alder var 73 år (spredning 40-89 år) og 94 % var  $\geq$  65 år, mens 36 % var > 75 år. Det var lik fordeling mellom menn og kvinner i denne behandlingsarmen, og majoriteten av de inkluderte pasientene var hvite (89 %). De fleste (49 %) var i ECOG status 1, og hhv 30 % og 21 % i ECOG 0 og 2. Fordelingen mellom ISS stadium var 60 % i stadium I eller II og 40 % i stadium III. Dominerende subtype myelom var av IgG type (61 %), og 71 % hadde benlesjoner ved inklusjon. Creatinin clearance var <30 ml/min hos 9 % av pasientene, og tilnærmet jevnt fordelt > og < 60 ml/min.

#### VISTA studien, VMP armen

Median alder var 71 år (spredning 57-90 år) og 4 % var < 65 år, mens 31 % var  $\geq$  75 år. Det var tilnærmet lik fordeling mellom kjønnene (51 % menn) i studien, og majoriteten av de inkluderte pasientene var hvite (88 %). 35 % hadde Karnofsky performance status < 70 (65 %  $\geq$  70). Fordelingen mellom ISS stadium var 19 % i stadium I, 47 % i stadium II og 35 % i stadium III. Dominerende subtype myelom var av IgG type (64

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

%), og 65 % hadde lytiske benlesjoner ved inklusjon. Creatinin clearance var <30 ml/min hos 6 % av pasientene, og jevnt fordelt mellom 30-60 ml/min (48 %) og > 60 ml/min (46 %).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Pasientpopulasjonene i studiene er like nok til å kunne sammenliknes via en NMA. I mangel av felles komparator i studiene med VMP (vs MP) og Rd (vs MPT) må det i analysen inkludert enda et trinn (MP vs MPT) for å estimere effektforholdet vs. en felles komparator. Det ekstra leddet i den indirekte sammenligningen mellom VMP og Rd fører generelt til høyere usikkerhet enn om den hadde vært basert også på studier med et felles sammenlikningsalternativ. NMA har vesentlige svakheter, og forhold rundt litteratursøk og bearbeiding før analyse gjør at det ikke kan utelukkes at andre aktuelle studier i relevant populasjon er ekskludert (se Appendiks 1). Pasientpopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis og kan benyttes i metodevurderingen, dette støttes også av klinikere som Legemiddelverket har konsultert.

*Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen kan aksepteres.*

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

I den nasjonale handlingsprogrammet anbefales bruk av både VMP og Rd18 i samme linje til pasienter som ikke er aktuelle for behandling med stamcelletransplantasjon. Hva som er styrende for valg av behandlingsregime, er varierende og ofte individuelt tilpasset den enkelte pasient og behandlende leges preferanser. For eksempel kan legemidlenes bivirkningsprofil være viktig. Innspill fra kliniske eksperter indikerer at det oftere velges Rd18 til pasienter som ikke vil tolerere behandling med VMP, f.eks. pasienter med nevropati. Motsatt vil pasienter med høyrisiksykdom og nyresvikt i første rekke få VMP. Se for øvrig kapittel 1.4.1 og 1.4.3.

I tillegg kan praktiske forhold være medvirkende ved valg av behandlingsregime. For eksempel kan Rd18 foretrekkes framfor VMP til eldre pasienter med lang reisevei, da Rd18 er utelukkende peroral behandling. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, kan en betydelig andel (anslått 60 %) av denne pasientgruppen benytte begge behandlingsregimer. I tillegg angir kliniske eksperter at hyppigheten i behandlingsavbrudd er tilnærmet lik ved begge behandlingsregimene hos denne gruppe pasienter.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I henhold til norske behandlingsretningslinjer avsluttes behandling med Rd etter 18 måneders behandling med mindre pasienten har progrediert eller opplevd u håndterbare bivirkninger tidligere i behandlingsforløpet. I FIRST studien er Rd18 armen dermed den som er mest sammenliknbar med norsk klinisk praksis.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket tar utgangspunkt i Rd18 armen av FIRST studien videre i analysen.

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

I henhold til norske behandlingsretningslinjer doseres bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> subcutant en gang ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22 i 5-ukers sykluser. Melfalan doseres 0,25 mg/kg daglig på dag 1-4, og prednisolon 100 mg daglig på dag 1-4 hver 5 uke. Behandlingen pågår frem til platåfase eller toksisitet.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I VISTA studien ble bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dosert to ganger per uke i de fire første syklusene. Legemiddelverket har gjort egne undersøkelser av publisert litteratur, og fant at i GIMEMA MM-03-05 studien mottok pasientene et VMP-regime hvor bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> doseres på dagene 1, 8, 15 og 22 i 5-ukers sykluser noe som tilsvarer norsk anbefalt doseringsregime. Denne doseringshyppigheten gir mindre bivirkninger samtidig som pasientene kan motta en høyere kumulativ bortezomibdose enn i VISTA-VMP armen, ettersom færre pasienter seponerer behandlingen pga de samme bivirkningene (25). I tillegg gir den subkutane administrasjonsformen som nå benyttes i Norge mindre bivirkninger (perifer nevropati) enn ved intravenøs administrasjon (26). Da VISTA studien pågikk hadde ikke den s.c. formen markedsføringstillatelse.

Det er også noen små forskjeller på doseringen av melfalan og prednisolon mellom VISTA studien og norsk klinisk praksis.

### Legemiddelverkets vurdering

VMP regimet som gis i henhold til norske retningslinjer gir etter Legemiddelverkets vurdering sannsynligvis mindre bivirkninger enn VISTA-regimet, ettersom bortezomib ikke doseres like hyppig initielt og administreres s.c. heller enn i.v. Norske kliniske eksperter angir at hyppigheten i behandlingsavbrudd ved Rd18 og det norske VMP regimet er tilnærmet lik ved begge regimene hos gruppen av pasienter som kan motta begge.

Den relative effekten av dette justerte lokale VMP-regimet i forhold til Rd18 er imidlertid ikke kjent, og det vil være stor usikkerhet forbundet med å spekulere i retning og størrelse på effektestimater. Et relativt effektestimater fremkommet ved indirekte sammenligning av VISTA dosert VMP og Rd18, vil dermed ikke være direkte overførbart til norsk klinisk praksis.

I mangel av annen dokumentasjon har Legemiddelverket imidlertid vurdert VMP armen fra VISTA studien som komparator, selv om denne skiller seg betydelig fra det norske regimet.

Ettersom litteratursøket forelagt av Celgene er fra 2014, og det kan tenkes at en annen studie enn VISTA kunne ha vært vel så relevant som komparator fikk Celgene fikk muligheten til å oppdatere litteratursøket og NMA, se kapittel 3.4.1.



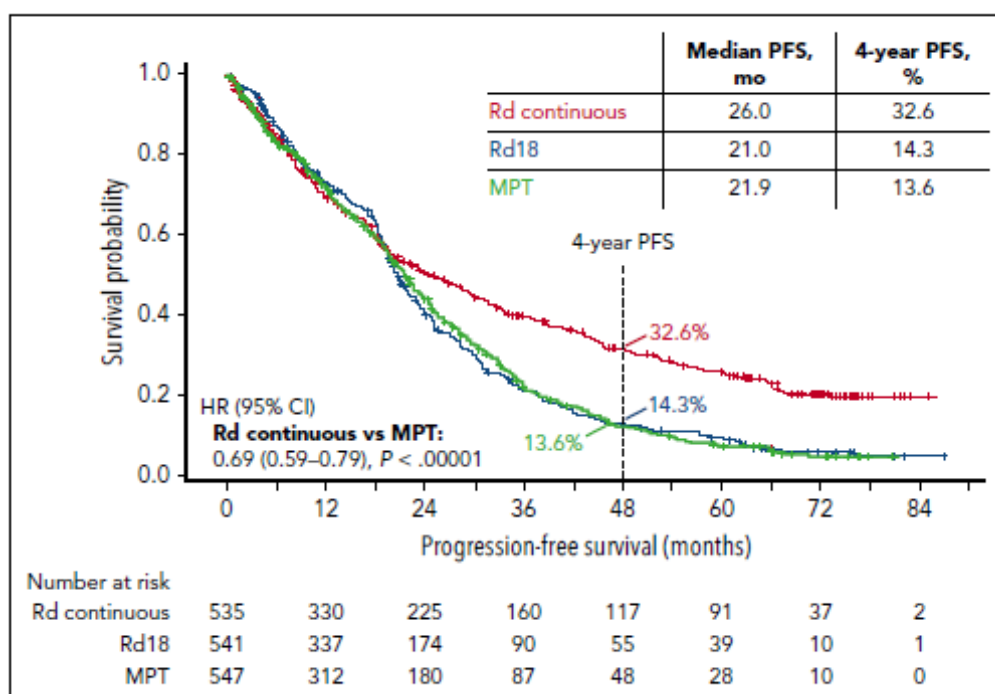
## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

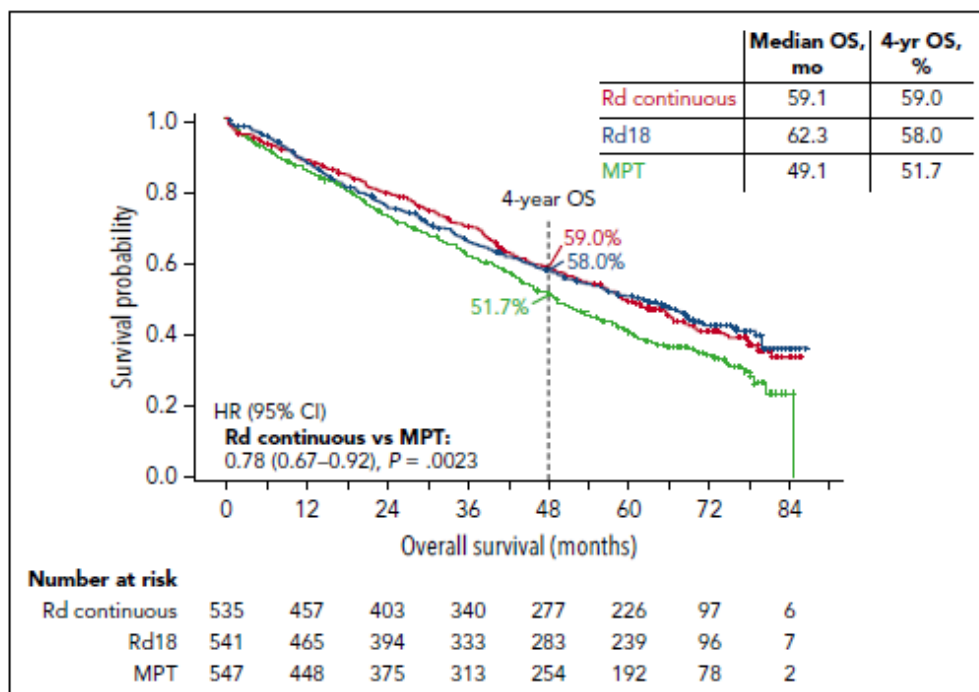
#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Oppdaterte data fra datakutt 21. januar 2016 for PFS, OS, tid til neste behandling og bivirkninger ble presentert av Facon et al 2017 (27). Median oppfølgingstid var da 67 måneder.

Den oppdaterte analysen viser at Rd18 armen har en numerisk bedre median OS sammenlignet med Rd kontinuerlig og MPT. For PFS gir fremdeles Rd kontinuerlig bedre resultat enn Rd18 og MPT se figurene under:



Figur 3. Progresjonsfri overlevelse, datakutt 21. januar 2016 (27)



Figur 4 KM kurve av OS, med median OS verdier fra datakutt januar 2016 i FIRST studien (27)

### Legemiddelverkets vurdering

Rd18 har vist numerisk lengre median OS enn Rd kontinuerlig i FIRST studien, for PFS er det motsatt. MPT er ikke relevant komparator for denne pasientpopulasjonen i Norge, og resultatene fra FIRST kan ikke anvendes som mål på relativ effekt av Rd18 mot komparator. Dette er derfor undersøkt i en NMA.

### Nettverksmetaanalyse (NMA)

Se Appendiks 1: NMA for detaljert beskrivelse og vurdering av litteratursøket og NMA. Hovedpunkter oppsummeres nedenfor. Evidensgrunnlaget har betydelig svekket troverdighet på grunn av:

- Litteratursøket er fra 2014 og slik sett for gammelt. Det kan ikke utelukkes at det er tilkommet nyere studier som omhandler akkurat denne pasientpopulasjonen.
- Både livskvalitetsdata og bivirkninger ble definert som inklusjonskriterier i søket, men ingen resultater fra en eventuell analyse av disse vises. Livskvalitetsdata og bivirkninger kan være utfordrende å analysere og kunne vært vurdert som ikke nødvendig inklusjonskriterium når hovedmålet er å vurdere komparativ *effekt* av behandlingsregimer.
- Flere såkalte tilleggskriterier brukt for å få minimere heterogenitet og gi et «robust» nettverk, og flere studier er således tatt ut før dataanalysen. Legemiddelverket mener metoden Celgene har brukt for å ta ut studier fra evidensgrunnlaget påvirker resultatet av analysen. Myelomatosefeltet

er heterogent og ulike regimer anvendes i klinisk praksis og kan også være individtilpasset. Ved å utelate bredden av studier fra NMA i sitt hovedscenarior, har Celgene dermed fått et annet og mer fordelaktig resultat enn om alle studiene var inkludert. Dette viser sensitivitetsanalysene.

Disse forholdene gjør at det ikke kan utelukkes at relevante studier er ekskludert fra Celgenes hovedanalyse. I tillegg svekkes troverdigheten av at beskrivelse og valg av analysemetodikk er ikke tilfredsstillende. Blant annet gjelder dette valg av prior og feilaktig valg av fixed vs. random effekt analyse.

Presentasjon av resultater er uoversiktlig. Det konkluderes fortløpende ettersom analysene presenteres med at Rd er signifikant bedre i forhold til VMP i Celgenes hovedanalyse, men det er ingen diskusjon utover det. Rd18 angis være numerisk bedre enn VMP. Tabellen under viser resultatene fra Celgenes hovedanalyse og de ulike sensitivitetsanalysene.

Tabell 5. Resultater fra hovedanalysen og sensitivitetsanalysene i Celgenes NMA

	Rd vs. VMP		Rd18 vs. VMP	
	HR	95 % kredibilitetsintervall	HR	95 % kredibilitetsintervall
<b>Celgenes hovedanalyse, fixed effekt, 5 studienettverk<sup>1</sup></b>				
OS	0,66	0,47 – 0,93	0,73	0,52 – 1,03
PFS	0,69	0,49 – 0,97	0,98	0,70 – 1,38
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 5 studienettverk</b>				
OS	0,66	0,32 – 1,32	0,73	0,36 – 1,47
PFS	0,69	0,35 -1,37	0,99	0,50 – 1,97
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 5 studienettverk, prior=1</b>				
OS	Ikke vist		Ikke vist	
PFS	0,69	0,22 – 2,20	0,99	0,32 – 3,14
<b>Sensitivitetsanalyse, fixed effekt, 4 studienettverk<sup>2</sup></b>				
OS	0,67	0,47 – 0,96	0,74	0,53 – 1,06
PFS	0,68	0,48 – 0,97	0,98	0,69 – 1,39
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 4 studienettverk</b>				
OS	0,68	0,31 – 1,48	0,75	0,35 – 1,62
PFS	0,69	0,31 – 1,52	0,98	0,45 – 2,16
<b>Sensitivitetsanalyse, alle MPT studier og MPT-T studier inkludert (11 studier)</b>				
OS	0,66	0,34 – 1,27	0,73	0,38 – 1,41
PFS	0,79	0,33 – 1,88	1,13	0,78 – 2,69

<sup>1</sup> 5 studier inkludert i nettverket; IFM01/01, IFM99/06, Sacchi 2011, VISTA, FIRST.

<sup>2</sup> 4 studier inkludert i nettverket, ekskluderer Sacchi 2011, se appendiks 1

Majoriteten av analysene viser kredibilitetsintervall som omfatter tallet 1. Dette betyr at det er 95 % sannsynlig at effektstørrelsen ligger innenfor kredibilitetsintervallet som altså inkluderer tallet 1 hvilket indikerer ingen effektforskjell.

#### Legemiddelverkets vurdering:

Det er betydelige svakheter i evidensgrunnlaget som i stor grad svekker troverdigheten til analysen. Det er også svakheter i valgene rundt analysemetodikk som svekker troverdigheten. De betydelige svakheterne

ved valg av studier som skulle inngå i Celgenes hovedanalyse gjør at Legemiddelverket mener denne analysen alene ikke kan brukes som beslutningsgrunnlag for å konkludere relativ effekt av Rd og Rd18 sammenliknet med VMP. Celgene presenterer imidlertid flere sensitivitetsanalyser som belyser deler av den heterogeniteten og usikkerheten som foreligger innen feltet. Disse sensitivitetsanalysene peker mot en ikke signifikant effektforskjell mellom de to regimene. Når Legemiddelverket ser på alle analysene som er gjort samlet, mener vi at det ikke kan trekkes konklusjon om at Rd og Rd18 er signifikant bedre enn VMP.

Legemiddelverket finner også sprikende funn i litteraturen når det gjelder både størrelse og retning på relativ effekt for disse regimene (3, 28). Legemiddelverket mener det er vanskelig å konkludere både om størrelse og retning av relativ effekt for sammenlikning av disse regimene.

*Basert på de betydelige svakhetene som er beskrevet i avsnittene over og i Appendiks 1, kan det basert på foreliggende NMA, ikke konkluderes hvorvidt Rd18 gir forlenget tid til progresjon og bedret totaloverlevelse sammenliknet med VMP hos voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få ASCT og som medisinsk sett kan motta disse behandlingsregimene.*

Denne vurderingen ble framlagt Celgene som fikk mulighet til å kommentere og oppdatere litteratursøk og NMA. Celgene var uenig i Legemiddelverkets vurdering, og valgte å sende inn argumentasjon for å støtte de påpekte svakhetene ved litteratursøk og metoder i NMA.

Det ble sendt inn et redigert sammendrag av en NMA gjort av Celgenes stab i UK og Irland datert august 2017. Dette sammendraget var ment å støtte opprinnelig litteratursøk, ettersom de samme studiene var inkludert. Legemiddelverket tar dette til etterretning, men kan ikke vurdere innholdet siden det kun var et sammendrag som ikke fullt ut beskriver prosedyren. Også her mangler studier hvor VMP regimet samsvarer bedre med norsk klinisk praksis.

I tillegg leverte Celgene inn ytterligere beskrivelser til støtte for deres syn på at Rd har bedre effekt og sikkerhet enn VMP. Dette inkluderte bla andre metaanalyser; en sammenligning med daratumumab studien ALCYONE, «real-world evidence» fra USA, samt en sammenligning av bivirkninger mellom Rd og VMP. De andre metaanalysene det henvises til er den publiserte utgaven av opprinnelig NMA fra 2014 (Weisel et al). Celgene forklarer videre at de har vurdert at studiene EMN01 og GIMEMA MM-03-05 (Gentile et al) ikke er aktuelle for en oppdatert NMA pga at både Rd og VMP doseringen her avviker fra godkjente preparatomtaler. En siste metaanalyse (Liu et al) brukes som støtte for at Rd er bedre enn VMP.

Legemiddelverket har vurdert dette grundig. Studiene/metaanalysene viser at dosering har betydning i forhold til relativ effekt og relativ bivirkningsprofil, og dette bidrar med usikkerhet i overførbarhet til norsk klinisk praksis hvor også dosering avviker fra andre studier og anbefalinger i preparatomtale.

Sammenligningen med ALCYONE studien ser ut til å være naiv og ujustert. Hvis studien er relevant for den aktuelle populasjonen, burde den vært inkludert i NMA, noe den ikke er. «Real-world evidence» fra USA er heller ikke relevant for norske forhold, ettersom Rd er sammenlignet med Vd (bortezomib kombinert med deksametason) her. Når det gjelder sammenligningen av bivirkninger mellom Rd og VMP, henviser

Celgene til en poster av Satta et al, som har gjort en metaanalyse av bivirkninger. Der kommer Rd bedre ut. Imidlertid inkluderer denne analysen flere studier med VMP (Palumbo 2010, Mateos 2010) som Celgene selv har ekskludert fra sin metaanalyse. I Celgenes metaanalyse ble studier ekskludert etter litteratursøket dersom:

«Following review of the network and treatment characteristics, several treatments were eliminated from inclusion in analysis on the basis of clinical relevance in the network and treatment schedule”.

Legemiddelverket mener at Celgene ikke kan henvise til metaanalyser som inkluderer studier de selv har ekskludert fra sin metaanalyse, med mindre Celgenes egen metaanalyse oppdateres til å inkludere de samme studiene dersom de likevel er relevante. Studiene som er inkludert i Satta et al sin metaanalyse har en dosering av bortezomib som er avvikende fra norsk klinisk praksis. Resultatene er derfor sannsynligvis ikke overførbare, ettersom frekvens og alvorlighet av bivirkninger avhenger av dosering.

Oppsummert vurdering etter at ny informasjon er mottatt, og vurdert samlet med opprinnelig dokumentasjonspakke:

- Dagens publiserte retningslinjer og utkast til nye retningslinjer angir at Rd skal gis i 18 måneder. Rd18 er dermed fremdeles mest relevant for norsk klinisk praksis, og Rd18 viser ikke signifikant bedre effekt enn VMP i Celgenes basecase (fixed effekt analyse) hverken for OS eller PFS.
- Doseringen av bortezomib i norske retningslinjer er ikke iht til den pivotale studien VISTA eller preparatomtalen. Den studien Legemiddelverket har identifisert som er nærmest det norske regimet (GIMEMA MM-05.03 er ikke inkludert i Celgenes NMA. Dette gjør det vanskelig å overføre ikke signifikante relative effektestimater fra NMA til norsk klinisk praksis.
- Doseringen i norsk klinisk praksis har også betydning for bivirkningsprofilen av VMP regimet, og man kan trolig behandle pasientene lengre grunnet bedre toleranse. Det foreligger ingen dokumentasjon for betydningen av dette for retning og størrelse av relativ effekt.

Celgene har ikke oppdatert NMA, og den støttende argumentasjonen Celgene leverte for sin NMA datert 2014, har ikke svart på svakhetene ved opprinnelig NMA. Legemiddelverket mener at det ikke er vist at Rd18 og VMP er signifikant forskjellig fra hverandre.

### 3.4.2 Innsendt modell

Celgenes modell bruker data fra en NMA, og i hovedanalysen til Celgene vurderes Rd-armen fra FIRST studien mot VMP-armen fra VISTA studien.

I Celgenes innleverte økonomiske modell, både opprinnelig og oppdatert, er det flere uklarheter og mangler. På flere punkter stemmer ikke modellen overens med det som står beskrevet i innlevert dokumentasjon og enkelte av de tekniske funksjonene i modellen følger ikke Legemiddelverkets retningslinjer. Eksempler på dette er:

- Det kan synes som om estimatene for relativ effekt i modellen er basert på en annen kilde enn den dokumentasjonen som Legemiddelverket har mottatt. Kilde i modellen oppgis til å være FIRST trial og «Mixed treatment Comparison conducted October 2013» mens Legemiddelverket har fått beskrevet en NMA fra 2014.

- Hovedanalysen i den innleverte NMA analysen (5 studie nettverk) er ikke den samme som er valgt som hovedanalyse i modellen (4 studie nettverk hvor Sacchi 2011 er ekskludert).
- Det er svært begrensede valgmuligheter for å endre parametrisk funksjon for framskrivning av PFS og OS i modellen. Det står i Legemiddelverkets retningslinje (gjeldende og eldre versjon), at det skal leveres modell med flere valgmuligheter for parametrisk funksjon.
- Det er ikke samsvar mellom den doseringen av komparator som oppgis i dokumentasjonen og den som er brukt i budsjettet til Celgene. Doseringen på VMP oppgis i dokumentasjonen til å være hentet fra VISTA, men den doseringen som er gitt i VISTA stemmer ikke overens med den som er brukt i budsjettet. Tilsvarende er det beregnet utgifter fra Rd18 armen, mens det er Rd kontinuerlig som er modellert for effekt.
- I innlevert dokumentasjon står det at man ved å velge Gompertz funksjon i modellen vil få en 9% OS etter 25 år. Dette stemmer ikke med hvordan denne kurven oppfører seg i modellen, der det ser ut som om det ikke er noen overlevende etter 25 år. Ingen av de to funksjons- valgene i modellen (Weibull eller Gompertz) ser ut til å gi en så høy overlevelse etter 25 år.

Legemiddelverket har allikevel ikke bedt Celgene om å oppdatere modellen. Ettersom Legemiddelverket vurderer at det relative effektestimatet fra NMA ikke viser en signifikant effektforskjell, eller er representativt for norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket ikke valgt å gå videre med den innleverte modellen.

### 3.4.3 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I dokumentasjonspakken fra Celgene presenteres årlig insidens (>5%) av grad 3 og 4 bivirkninger for Rd og Rd18 samlet fra FIRST-studien ved tidsavhengige rater. For VMP-regimet er insidensen av bivirkninger hentet fra VISTA-studien, her var det ikke mulig for Celgene å skaffe tidsavhengige data, og insidensen ble derfor antatt konstant over tid.

Tabell 6 Årlig insidens av grad 3 og 4 bivirkninger der disse oppsto hos >5% av pasientene som mottok Rd i FIRST studien og VMP i VISTA studien. Kilde Celgene dokumentasjonspakke

Adverse event	Rd <sup>1</sup>				VMP <sup>2</sup>			
	0-6	7-12	13-18	>18	0-6	7-12	13-18	>18
Neutropenia	0.812	0.575	0.435	0.232	0.331	0.331	0.331	0.331
Anemia	0.489	0.175	0.186	0.074	0.168	0.168	0.168	0.168
Thrombocytopenia	0.224	0.250	0.205	0.036	0.216	0.216	0.216	0.216
Lymphopenia	0.196	0.020	0.019	0.020	0.146	0.146	0.146	0.146
Leukocytopenia	0.139	0.090	0.075	0.013	0.228	0.228	0.228	0.228
Pneumonia	0.073	0.050	0.056	0.028	0.050	0.050	0.050	0.050
Asthenia	0.114	0.070	0.062	0.028	0.060	0.060	0.060	0.060
Fatigue	0.090	0.040	0.056	0.061	0.070	0.070	0.070	0.070
Hypokalemia	0.102	0.035	0.025	0.028	0.060	0.060	0.060	0.060
Hyperglycemia	0.094	0.075	0.012	0.013	0.000	0.000	0.000	0.000
Back Pain	0.139	0.010	0.019	0.041	0.000	0.000	0.000	0.000
Dyspnea	0.053	0.015	0.037	0.023	0.000	0.000	0.000	0.000
Peripheral sensory neuropathy	0.000	0.005	0.012	0.008	0.135	0.135	0.135	0.135
Constipation	0.033	0.005	0.006	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000
Deep Vein Thrombosis	0.086	0.030	0.012	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000
Rash	0.171	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000
Cataract	0.008	0.030	0.050	0.056	0.000	0.000	0.000	0.000

Abbreviations: Rd, lenalidomide and low dose dexamethasone; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone

1 Source: Analysis of data from the FIRST trial

2 Source: The VISTA trial

### Legemiddelverkets vurdering

VMP og Rd18 regimene har ulikheter av klinisk betydning ved sine bivirkningsprofiler, som i noen tilfeller vil kunne styre hvilke pasienter som får behandling med hhv Rd18 og VMP. For eksempel vil pasienter med nyresvikt kunne ønskes behandlet med VMP, mens pasienter med nevropati kan ønskes behandlet med Rd18 i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket presiserer at det er viktig og ønskelig at pasienter som har kontraindikasjoner eller hvor det foreligger viktige medisinske årsaker som tilsier at det ene behandlingsalternativet bør benyttes over det andre, skal motta medisinsk riktig behandling.

Det finnes ingen RCTer som sammenligner bivirkninger fra Rd18 med VMP head to head. VMP regimet (VISTA) som er benyttet i NMA gir som beskrevet i kapittel 3.3 og 3.4.1 trolig mer bivirkninger sammenlignet med regimet som benyttes i Norge. Bortezomib doseres ikke like hyppig i norsk klinisk praksis, og i tillegg administreres bortezomib s.c. heller enn i.v.

Det ville ha vært ønskelig å justere for dette/benytt en bivirkningsinsidens fra et regime som ligger tettere opp mot det norske regimet.

Celgene har ikke gjort analyser av bivirkninger i NMA, og ev. statistiske forskjeller mellom regimene er ikke beskrevet her. Celgene har levert ytterligere en sammenligning av bivirkninger mellom Rd og VISTA-VMP, med henvisning til en poster av Satta et al, som har gjort en metaanalyse av bivirkninger. I denne analysen kommer Rd best ut. Imidlertid inkluderer analysen minst en studie (Palumbo 2010) som Celgene selv har ekskludert fra sin metaanalyse. Doseringen av bortezomib i disse studiene er vesentlig forskjellig fra norsk klinisk praksis.

En retrospektiv studie fra 2016 (28) sammenligner direkte Rd-armen fra EMN-01 studien med VMP-armen fra GIMEMA-MM0305 studien. Rd var litt lavere dosert i EMN-01 studien, enn i FIRST, og insidensen av bivirkninger her kan derfor være lavere. Doseringen av bortezomib i GIMEMA-MM0305 ligger tettere opp mot norsk klinisk praksis enn i VISTA studien, selv om det er i.v. administrasjonsform som er benyttet også i GIMEMA-MM0305 studien. I henhold til artikkelforfatterne er bivirkningsprofilen til VMP og Rd, samt behandlingsrelaterte dødsfall omtrentlig like i de to behandlingsregimene. Imidlertid var forekomsten av grad 3-4 hematologiske bivirkninger og grad 3-4 sensorisk nevropati/neuralgi høyere i VMP regimet. Det konkluderes i studien med at begge behandlingsregimer viser en akseptabel toksitetsprofil, og dette støttes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Legemiddelverket antar derfor at for pasienter som kan motta begge regimene, dvs pasienter som ikke har spesiell risiko knyttet til utvikling av enkelte bivirkninger, vil begge regimene ha akseptabel sikkerhet ved bruk.

### **3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING OG OPPSUMMERING PICO**

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen som den innleverte dokumentasjonen baserer seg på er relevant for norsk klinisk praksis.

Basert på kapitlene over, kan det ikke konkluderes hvorvidt Rd18 kan vurderes å gi forlenget tid til progresjon og bedret totaloverlevelse sammenliknet med VMP, hos voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få ASCT og som medisinsk sett kan motta både Rd18 og VMP. Legemiddelverket vil presisere at for enkelte pasienter vil bivirkningsprofil og komorbiditet styre valget av behandling mellom Rd18 eller VMP. Nasjonale behandlingsretningslinjer anbefaler begge regimene i bruk i samme linje. Innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter dette. Den innleverte økonomiske modellene baserer seg på et effektestimert fra NMA, basert på fire studier som gir en signifikant mereffekt av Rd vs VMP. Ettersom Legemiddelverket vurderer at den samlede dokumentasjonen ikke viser effektforskjell mellom Rd18 og VMP, og det relative effektestimert fra NMA som inngår i modellen ikke er representativt for norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den innleverte modellen.

Som beskrevet i innledningen finnes i dag flere medikamentelle behandlinger for myelomatose. Behandlingen gis sekvensielt enkeltvis eller i kombinasjoner. Behandlingsrekkefølgen vil kunne variere fra



pasient til pasient, og det vil derfor kunne være en rekke kombinasjoner i bruk. Ideelt sett burde den helseøkonomiske analysen gjenspeile dette for norske forhold. En slik analyse vil kreve betydelig mer kliniske data for sekvensielle behandlingsslengder, effekter av ulike medikamenter i ulike sekvenser osv. Slike data mangler etter det Legemiddelverket erfarer, og vi har derfor gjort den forenkling som innebærer å kun se på førstelinjes behandling.

## 4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har gjort enkle budsjettberegninger som tar utgangspunkt i budsjettet levert av Celgene. Celgene tar utgangspunkt i Rd18 armen fra FIRST og VMP armen fra VISTA. For Rd doseres lenalidomid daglig i 21 dager, med en ukes behandlingspause, sykluslengde er 28 dager og behandlinglengde er maks 18 sykluser. For VMP er det satt behandlingstid i maks 9 sykluser iht. VISTA. Doseringen ser ikke ut til å være helt i samsvar med norsk anbefalt behandlingsregime.

Antagelser Legemiddelverket har gjort i dette budsjettet.

- Ingen «vial sharing» for bortezomib
- Relativ doseintensitet er satt lik for Rd18 og VMP regimet, til 100 % ettersom det mangler opplysninger om doseintensitet for VMP
- For Rd18 benyttes kun deksametason i styrken 40 mg (i budsjettforslaget fra Celgene var det også mulig å benytte 20 mg, denne styrken har ikke godkjent MT i Norge)
- VMP syklusdosering som ved det norske regimet
- Forutsetter like mange legebesøk for begge legemidlene, dette legges derfor ikke inn i kostnadsberegningene
- Benyttet forslag fra Celgene om årlig verdi av fordel med peroral behandling og administrasjons- og reisekostnader

Kostnadene til etterfølgende behandling vil kunne påvirke budsjettkonsekvensene. Legemiddelverket har ikke hatt mulighet til å inkludere betydningen av etterfølgende behandlingssekvenser ettersom det er svært mange aktuelle kombinasjoner tilgjengelig, og etter det Legemiddelverket erfarer mangler data for alle ulike kombinasjoner og sekvenser som benyttes i Norge, se punkt 3.5. I klinisk praksis vil det også være pasienter som ikke fullfører full behandlinglengde, og dette er heller ikke tatt med i budsjettberegningene pga manglende informasjon om hvor mange pasienter dette vil gjelde for.

Imidlertid har Legemiddelverket også beregnet et budsjett der VMP doseres like lenge som Rd18, dvs i 14 sykluser (ca 18 måneder). Denne behandlinglengden for VMP er ikke i tråd med norsk klinisk praksis, men er kun ment som en illustrasjon av kostnader for behandling over samme tidsrom som Rd18.

Rene legemiddelkostnader per regime per pasient:

Tabell 7 Legemiddelkostnader per pasient, maks AUP (inkludert mva)

Behandlingsregime	Pris per behandlingssyklus (NOK)	Pris per år (NOK)	Pris for full behandlinglengde (NOK)
Rd18	58 463	760 023	1 052 339
VMP 9 sykluser	46 415	417 734	417 734
VMP 14 sykluser	46 415	482 715	649 809

Tabell 8 Legemiddelkostnader per pasient med dagens LIS priser

Behandlingsregime	Pris per behandlingssyklus (NOK)	Pris per år (NOK)	Pris for full behandlingsslengde (NOK)
Rd18			
VMP 9 sykluser			
VMP 14 sykluser			

For administrasjon, pasientreiser og andre kostnader knyttet til VMP (bortezomib) som administreres på sykehus, påløper det ekstra utgifter sammenliknet med Rd18 regimet som er utelukkende peroralt.

Tabell 9 Administrasjonskostnader ved intravenøse regimer (som sammenstilt av Celgene)

Type of cost	Cost	Reference year of cost	Inflation rate	Cost in NOK 2017 value	Short description and reference
Infusjon	NOK 1,200	2013	1.100104	NOK 1,320	Kostnad per infusjon utover legemiddelkostnader. Vil avhenge av tidslengden av infusjonen. Helseøkonomisk rapport: Jevtana 2013. Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS) anbud TNF-BIO og MS.
Verdien av fordelene av oral administrasjon (NOK 0 - NOK 10000 Annual)	NOK 5,000	2013	1.100104	NOK 5,501	Verdi per år av oral behandling fremfor injeksjonsbehandling. Helseøkonomisk rapport: Hva er verdien av fordelene av oral behandling fremfor injeksjonsbehandling? Litteraturgjennomgang (Norway Medicines Agency 2013)
Reise- /transportkostnader – Spesialisthelsetjeneste	NOK 424	2011	1.130761	NOK 479	Tur/retur spesialisthelsetjeneste. Helseøkonomisk rapport: Pradaxa i 2012

Tabell 10 Årlige legemiddelkostnader per pasient med og uten administrasjonsutgifter, maks AUP (inkludert mva)

Behandlingsregime	Årlige legemiddelutgifter (NOK)	Årlige kostnader for legemidler inkludert administrasjon og reise (NOK)
Rd18	760 023	760 023
VMP 9 sykluser	417 734	439 426
VMP 14 sykluser	482 715	506 926

Tabell 11 Årlige legemiddelkostnader per pasient med og uten administrasjonsutgifter med dagens LIS priser

Behandlingsregime	Årlige legemiddelutgifter (NOK)	Årlige kostnader for legemidler inkludert administrasjon og reise (NOK)
Rd18		
VMP 9 sykluser		
VMP 14 sykluser		

Legemiddelverket antar at 230 pasienter er aktuelle for behandling i denne linjen, og at 60 % av disse pasientene kan motta både Rd18 og VMP regimet. I det følgende overslaget vises budsjettkonsekvensene dersom samtlige pasienter (138 pasienter) mottar bare Rd18, eller bare VMP. Legemiddelverket antar at antallet pasienter er stabilt i neste femårsperiode. Ila neste femårsperiode vil det sannsynligvis komme en prisreduksjon pga utløp av patentbeskyttelse for bortezomib og trolig også lenalidomid. Dette vil kunne påvirke kostnadene vesentlig, men det er ikke mulig å forutsi i hvilken størrelsesorden. Legemiddelverket har derfor satt dagens priser også i år 5 i budsjettet.

Merk: Ved behandlingsslengde 18 måneder (Rd18 og VMP 14 sykluser) vil de årlige budsjettkonsekvensene basere seg på at både nye pasienter og pasienter som fortsetter sin behandling som ble startet året før.

Tabell 12 Årlige budsjettkonsekvenser med maks AUP priser, dersom man behandler samtlige 138 pasienter med enten Rd18 eller VMP (bare legemiddelutgifter)

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rd18	145 222 760	145 222 760	145 222 760	145 222 760	145 222 760
VMP 9 sykluser	57 647 306	57 647 306	57 647 306	57 647 306	57 647 306
VMP 14 sykluser	89 673 587	89 673 587	89 673 587	89 673 587	89 673 587

Tabell 13 Årlige budsjettkonsekvenser med dagens LIS priser, dersom man behandler samtlige 138 pasienter med enten Rd18 eller VMP (bare legemiddelutgifter)

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rd18					
VMP 9 sykluser					
VMP 14 sykluser					

Tabell 14 Årlige budsjettkonsekvenser med maks AUP priser, dersom man behandler samtlige 138 pasienter med enten Rd18 eller VMP (legemiddelutgifter og samfunnsutgifter)

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rd18	145 222 760	145 222 760	145 222 760	145 222 760	145 222 760
VMP 9 sykluser	60 640 802	60 640 802	60 640 802	60 640 802	60 640 802
VMP 14 sykluser	94 171 171	94 171 171	94 171 171	94 171 171	94 171 171

Tabell 15 Årlige budsjettkonsekvenser med dagens LIS priser, dersom man behandler samtlige 138 pasienter med enten Rd18 eller VMP (legemiddelutgifter og samfunnsutgifter)

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rd18					
VMP 9 sykluser					
VMP 14 sykluser					

Tabellen under viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 med dagens prisnivå.

Tabell 16 Årlige budsjettkonsekvenser ved å behandle samtlige 138 pasienter som kan motta både Rd18 og VMP, med Rd18. Tabellen viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 (kun legemiddelutgifter)

Differanse Rd18 til hhv:	Maks AUP	Dagens LIS pris
VMP 9 sykluser for 138 pasienter	87 575 454	
VMP 14 sykluser for 138 pasienter	55 548 173	

Tabell 17 Årlige budsjettkonsekvenser ved å behandle samtlige 138 pasienter som kan motta både Rd18 og VMP, med Rd18. Tabellen viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 (legemiddel- og samfunnsutgifter)

Differanse Rd18 til hhv:	Maks AUP	Dagens LIS pris
VMP 9 sykluser for 138 pasienter	84 581 958	
VMP 14 sykluser for 138 pasienter	51 051 589	

Budsjettkonsekvensene for behandling av hele pasientgruppen (230 pasienter) innenfor indikasjonen vil overstige beregningene ovenfor. I tillegg til utgiftene skissert i budsjettoverslagene, tilkommer altså behandlingsutgifter for de 40 % av pasientene (92 pasienter) som må behandles med hhv, Rd18 og VMP pga medisinske årsaker. Legemiddelverket har ikke beregnet disse kostnadene, ettersom vi ikke har opplysninger om fordelingen av pasientene mellom de to behandlingsregimene.

Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

## 5 DISKUSJON OG KONKLUSJON

---

Myelomatose er en alvorlig kronisk sykdom som kan føre til helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet. Behandling av myelomatose er komplisert; mange ulike legemidler og kombinasjoner av disse blir benyttet individuelt tilpasset pasientene i mange behandlingssekvenser. Lenalidomid er et godt etablert legemiddel i norske behandlingsretningslinjer og bruken er økende også etter at det ble overført til sykehusfinansiering i 2017 (tall fra Farmastat). Legemiddelet brukes i mange ulike kombinasjonsbehandlinger i ulike linjer og til ulike pasientgrupper innenfor myelomatose. Overlevelsen til myelomatosepasienter har økt betraktelig de siste 20 årene på grunn av nye behandlingsmuligheter (8). I de publiserte norske behandlingsretningslinjene for myelomatose anbefales lenalidomid og deksametason i 18 måneder (Rd18) og kombinasjonen bortezomib, melfalan og prednison (VMP) i første linje til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. Rd18 er sammenlignet med VMP i denne metodevurderingen

Det er ikke gjort direkte sammenliknende studier av VMP og Rd18 (eller Rd). Produsenten har derfor utført en nettverksmetaanalyse (NMA) for å belyse relativ effekt mellom disse regimene. I mangel av felles komparator i studiene med VMP og Rd er det i NMA inkludert enda et trinn (MP vs MPT) for å estimere effektforholdet vs. en felles komparator. Det ekstra leddet i den indirekte sammenlikningen mellom VMP og Rd fører generelt til høyere usikkerhet enn om den hadde vært basert på studier med et felles sammenlikningsalternativ.

NMA inkluderte VMP studien VISTA. I denne studien er doseringsregimet for bortezomib betydelig forskjellig fra norsk klinisk praksis. Litteraturen viser også at det er/har vært flere VMP regimer i bruk og at effekten og bivirkninger varierer med ulike regimer. Dette tyder på at både effekt og bivirkninger påvirkes av dosering av bortezomib. Ulik dosering i NMA i forhold til norsk klinisk praksis gjør dermed at sammenlikningen med Rd18 som er gjort i NMA blir usikker i forhold til overførbarhet til norsk klinisk praksis. Celgene presenterer imidlertid flere sensitivitetsanalyser i NMA som belyser deler av den heterogeniteten og usikkerheten som foreligger. Disse sensitivitetsanalysene peker mot en ikke signifikant effektforskjell mellom de to regimene. Legemiddelverket har pga usikkerheten forsøkt å supplere innlevert dokumentasjonen med egne funn fra litteraturen, tilbakemeldinger fra klinikere og norske behandlingsretningslinjer. I de norske behandlingsretningslinjene anbefales ikke det ene regimet over det andre for pasienter som medisinsk sett kan motta begge. Når all dokumentasjon vurderes samlet kan det ikke etter Legemiddelverkets mening, trekkes konklusjon om at Rd18 er signifikant bedre enn VMP hos voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få ASCT og som medisinsk sett kan motta både Rd18 og VMP.

Budsjettberegningene viser at behandling med Rd18 genererer betraktelig større utgifter enn behandling med VMP. De budsjettberegningene som Legemiddelverket har gjort er svært usikre fordi det ikke inkluderer etterfølgende behandlingssekvenser og fordi det ikke tar høyde for prisendringer i kommende femårsperiode som følge av utløp av patentbeskyttelse.

Ettersom det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er vist at Rd18 har bedre effekt og sikkerhet enn VMP, og prisen for behandling med Rd18 i dag er betydelig høyere enn for behandling med VMP, er det

lite trolig at behandling med lenalidomid er kostnadseffektiv. Fremtidige prisforhandlinger vil kunne påvirke dette. Pasienter som av medisinske grunner må behandles med enten Rd18 eller VMP, og ev. andre tilgjengelige alternativer i denne linjen, må fremdeles få dette.

For pasientene som kan motta både Rd18 og VMP, bør det til enhver tid rimeligste alternativet benyttes.

Statens legemiddelverk, 28-06-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Reidun Os Husteli

Randi Krontveit

Hilde Røshol

Anette Grøvan

Saksutredere

## REFERANSER

---

1. Oncolex. Myelomatose 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
2. Gentile MTP, Maria, Gay F, Larocca A, Uccello G, Petrungaro A. Lenalidomide and low - dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. American journal of hematology. 2017;92(3):244-50.
3. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leukemia & lymphoma. 2017;58(1):153-61.
4. Statens L. Refusjonsvedtak 2009 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/R/Revlimid\\_myelomatose\\_2009.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/R/Revlimid_myelomatose_2009.pdf).
5. Nye M. Referat fra Bestillerforum RHF 24. april 2017- sak 71-17 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Referat%20Bestillerforum%20RHF%20.pdf>.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2016.
7. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016. 2016.
8. Legemiddelverk S. Daratumumab som kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. 2017.
9. Legemiddelhandbok N. Kapittel L2.1.7.8 Lenalidomid. 2017.
10. Agency EM. Preparatmtale - Revlimid. 2017.
11. EMA. Preparatmtale for Dexametason. 2017.
12. EMA. Prparatmtale Thalidomide. 2018.
13. EMA. Preparatmtale for Velcade. 2014.
14. San Miguel J. F. et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2013;31(4):448-55.
15. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2008;359(9):906-17.
16. Legemiddelhandbok N. Kapittel L2.2.2.2 Bortezomib. 2017.
17. Legemiddehandbok N. Kapittel L2.1.1.5 Melfalan,. 2015.
18. EMA. Preparatmtale for Alkeran. 2018.
19. EMA. Preparatmtale for Prednisolon. 2017.
20. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2017;389(10068):519-27.



21. Benboubker L. et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-17.
  22. Sacchi S. et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma.* 2011;52(10):1942-8.
  23. Hulin C. et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3664-70.
  24. Facon T. et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9594):1209-18.
  25. Mateos M. V. et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *haematol.* 2014;99(6):1114-22.
  26. Moreau P. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12:421-40.
  27. Facon T. et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2017;131(3):301-10.
  28. Gentile M, Magarotto V, Offidani M, Musto P, Bringhen S, Teresa Petrucci M, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol.* 2017;92(3):244-50.
-

## APPENDIKS 1: NMA

### Systematisk litteratursøk og nettverksmetaanalyse av effekten av lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd) versus annen behandling for pasienter med myelomatose som ikke kan få stamcelletransplantasjon

#### Beskrivelse

I norsk klinisk praksis er kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) aktuell komparator til lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd) for førstelinjebehandling av pasienter med myelomatose som ikke kan få stamcelleterapi (autolog stamcelletransplantasjon, ASCT). Direkte sammenliknende studier mellom Rd og VMP for denne pasientpopulasjonen er ikke funnet. Celgene har derfor gjennomført et litteratursøk, og gjort indirekte sammenlikning av Rd versus VMP i en nettverksmetaanalyse (NMA, mixed treatment comparison (MTC)) basert på de studiene som ble indentifisert via litteratursøket.

Hensikten med NMA er for anvendelse i en metodevurdering (HTA) av Rd hos myelomatosepasienter som ikke kan få ASCT. Hovedmålet angis som

- å vurdere komparativ effekt av behandlingsregimer for voksne ubehandlede myelomatosepasienter som ikke kan få ASCT.

Litteratursøket ble begrenset til tidsrommet 1. januar 1988 til og med 30. september 2014 og gjort i følgende databaser: MEDLINE, EMBASE og Cochrane med manuell sjekk av bibliografier og metaanalyser (gråliteratur). Søket ble supplementert med søk i ESMO, ASCO, ASH, EHA og International Multiple Myeloma Workshop for tidsrommet januar 2012 til September 2014.

PICOST kriterier ble forhåndsdefinert som vist i tabellen under.

Table 1. PICOST Criteria for Study Selection

P – Patients	I – Interventions	C – Comparators	O – Outcomes	S – Study Design	T – Publication Time
<i>Study Inclusion Criteria</i>					
Untreated adult MM patients who are newly diagnosed or untreated, and aged 65 years or older or eligible for stem cell transplantation	Lenalidomide, thalidomide, bortezomib, interferon, or bendamustine as monotherapy or as part of a combination therapy, or melphalan plus prednisone combination therapy	Placebo or the same drug at a different dose level or with additional active agent or adjuvant therapy agent, or another drug	Clinical efficacy and safety endpoints QoL endpoints.  See Table 2 for specific details on the outcomes.	RCTs	January 1,1988-September 30, 2014
<i>Study Exclusion Criteria</i>					
Studies on rMM patients or those without MM	Treatments other than those listed above		No efficacy, safety, or QoL data	Animal, <i>in vitro</i> , or genetic studies	Pre-1988
Studies with fewer than 10 MM patients per treatment arm				Letters, comments, editorials, and narrative reviews	

Abbreviations: MM, multiple myeloma; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; rMM, relapsed/refractory multiple myeloma

Abstrakter og fulltekststudiene ble screenet av en reviewer, og ekskluderte studier ble gjennomgått av en annen reviewer. Inkluderte studier ble kvalitetssjekket basert på seks spørsmål (fra Cochrane Handbook). I tillegg til studiedesign, pasientkarakteristika og behandlingsregime, ble følgende utfall ekstrahert:

- Antall pasienter evaluert per endepunkt
- Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), respons, tid til respons, tid til neste behandling, survival kurve for OS, PFS, TTP
- EORTC-QLQ-C30 livskvalitetsdata og QLQ-MY20 skår
- Andel pasienter med bivirkninger (AE) av typen alvorlige, hematologiske og ikke-hematologiske samt behandlingsavbrudd totalt og på grunn av AE eller sykdomsprogresjon

Celgene skriver at før dataanalysen ble det anvendt tilleggskriterier for å minimere heterogeniteten og gi et robust nettverk som ivaretar antagelsen om konsistens på best mulig måte. Studier med intervensjoner som ikke var «of current clinical interest» ble ekskludert og bare studier som bidro til et lukket nettverk rundt melfalan, prednison og thalidomid (MPT) komparatoren ble inkludert. Kun studier med 48-72 ukers varighet og like doseringsregimer, samt studier med thalidomid i fast doseringsregime ble inkludert.

Bayesiansk metodologi ble anvendt i de statistiske analysene, og fixed og randomeffekt analyse ble gjennomført. Celgene valgte fixed effekt analyse i hovedanalysen på bakgrunn av at de hevder det var veldig lite heterogenitet mellom de inkluderte studiene. Celgene skriver at nylig forskning antyder at random effekt variansen på dødelighet er veldig lav og velger derfor en prior=0,4 for randomeffekt analysene. Modeller ble så valgt på bakgrunn av deviance information criteria (DIC) og klinisk evaluering av ulike modellantagelser.

Flere ulike sensitivitetsanalyser er gjennomført, med færre eller flere studier inkludert og for PFS i hovedanalysen med prior=1.

### **Resultater**

Det ble inkludert 16 studier som rapporterte hasard ratioer (HR) for OS og PFS etter litteratursøket og gjennomgang av grålitteratur, som vist i tabellen under.

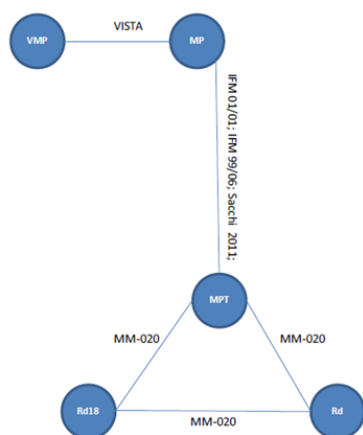
**Table 3. Treatments Identified in MM Studies Reporting HR Date for Survival Outcomes**

Trial	Author, Year	Active Treatment	Comparator
GIMEMA	Palumbo 2008/ Fayers 2011	MPT-T	MP
HOVON 49	Wijemans 2010/ Fayers 2011	MPT-T	MP
NMSG	Waage 2010/Fayers 2011	MPT-T	MP
TMSG	Beksac 2011/ Fayers 2011	MPT-T	MP
IFM 01/01	Hulin 2009/ Fayers 2011	MPT	MP
IFM 99/06	Facon 2007	MPT	MP
Sacchi 2011	Sacchi 2011	MPT	MP
VISTA	San-Miguel 2013	VMP	MP
MM-020 (FIRST)	Benboubker 2013	Rd	MPT
		Rd18	MPT
MM-015	Palumbo 2012	MPR+R	MP
MRC Myeloma IX	Morgan 2011	CTDa	MP
Joshua 1997	Joshua 1997	PCAB+IFN-2a	PCAB
Palumbo 2010	Palumbo 2010	VMPT+VT	VMP
NCT00911859	San-Miguel 2014	VMP + siltuximab	VMP
EIA06 (NCT00602641)	Stewart 2014	MPR-R	MPT-T
Palumbo 2013	Palumbo 2013	MPR+ CPR	Rd

Abbreviations: CTDa, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CPR, cyclophosphamide-prednisone-lenalidomide; MP, melphalan and prednisone; MPR, melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR-R, melphalan and prednisone with continuous lenalidomide; MPT, melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT-T, melphalan and prednisone with continuous thalidomide; PCAB, prednisone, cyclophosphamide, and doxorubicin; Rd, lenalidomide and dexamethasone; Rd18, lenalidomide and dexamethasone given for 18 cycles; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone; VMPT, bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide; VT, bortezomib and thalidomide

Celgenes hovedanalyse inkluderte kun fem studier på bakgrunn av de ekstra kriteriene de har anvendt i forkant av dataanalysen og etter litteratursøket og som hevdes være studier som er sammenliknbare nok til å inkludere i ett nettverk, se tabell og figur under.

Figure 2. Network Diagram Including Studies with Similar MPT Doses and Schedules in the Primary Analysis Network



Trial	Author, Year	Active Treatment	Comparator	Median age (years)
IFM01/01	Hulin 2009/ Fayers 2011	MPT	MP	78.5
IFM99/06	Facon 2007	MPT	MP	69
Sacchi 2011	Sacchi 2011	MPT	MP	77.5
VISTA	San-Miguel 2013	VMP	MP	71
MM-020 (FIRST)	Benboubker 2013	Rd	MPT	73
		Rd18	MPT	73

Abbreviations: MP, melphalan and prednisone; MPT, melphalan, prednisone, and thalidomide; Rd, lenalidomide and dexamethasone; Rd18, lenalidomide and dexamethasone given for 18 cycles; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone

NMA rapporten gjengir kun resultater for OS og PFS og ikke for bivirkninger eller helsesrelatert livskvalitet.

Tabellen under oppsummerer resultatene fra hovedanalysen og sensitivitetsanalysene for sammenlikningen Rd vs. VMP og Rd18 vs. VMP. «Rd 18» betegner maks 18 måneders behandlingenslengde, mens «Rd» betegner behandling uten maksimal lengde.

	Rd vs. VMP		Rd18 vs. VMP	
	HR	95 % kredibilitetsintervall	HR	95 % kredibilitetsintervall
<b>Celgenes hovedanalyse, fixed effekt, 5 studienettverk</b>				
OS	0,66	0,47 – 0,93	0,73	0,52 – 1,03
PFS	0,69	0,49 – 0,97	0,98	0,70 – 1,38
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 5 studienettverk</b>				
OS	0,66	0,32 – 1,32	0,73	0,36 – 1,47
PFS	0,69	0,35 – 1,37	0,99	0,50 – 1,97
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 5 studienettverk, prior=1</b>				
OS	Ikke vist		Ikke vist	
PFS	0,69	0,22 – 2,20	0,99	0,32 – 3,14
<b>Sensitivitetsanalyse, fixed effekt, 4 studienettverk</b>				
OS	0,67	0,47 – 0,96	0,74	0,53 – 1,06
PFS	0,68	0,48 – 0,97	0,98	0,69 – 1,39
<b>Sensitivitetsanalyse, random effekt, 4 studienettverk</b>				
OS	0,68	0,31 – 1,48	0,75	0,35 – 1,62
PFS	0,69	0,31 – 1,52	0,98	0,45 – 2,16
<b>Sensitivitetsanalyse, alle MPT studier og MPT-T studier inkludert (11 studier)</b>				
OS	0,66	0,34 – 1,27	0,73	0,38 – 1,41
PFS	0,79	0,33 – 1,88	1,13	0,78 – 2,69

Celgene konkluderer med at Rd er signifikant bedre enn VMP for både OS og PFS, mens Rd18 er numerisk bedre.

### ***Legemiddelverkets vurdering***

En NMA bør vurderes i henhold til relevans og troverdighet, og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement [1, 2] med støtte fra annen litteratur.

#### Relevans

Pasientpopulasjonen er voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få ASCT og er således relevant for metodevurderingen. De inkluderte intervensjonene er lenalidomid, thalidomid, bortezomib, interferon eller bendamustin som monoterapi eller som del av kombinasjonsterapi samt melfalan i kombinasjon med prednison. Det er nylig godkjent flere legemidler til behandling av myelomatose hvor flere også er tatt i bruk i norske sykehus, men foreløpig er ingen av disse aktuelle i denne pasientpopulasjonen i Norge. Inkluderte intervensjoner vurderes som relevante, selv om thalidomid, interferon og bendamustin ikke angis som aktuelle i norske behandlingsretningslinjer i denne pasientpopulasjonen. Angitte utfallsmål er relevante, men i NMA-rapporten gjengis bare OS og PFS uten forklaring på hvorfor de andre utfallsmålene er utelatt.

Myelomatose er en kronisk sykdom og de fleste pasienter mottar i median mer enn fem behandlinger med ulike kombinasjoner av legemidler.

*Oppsummert ansees relevansen tilstrekkelig*

### ***Troverdighet***

#### Evidensgrunnlaget

Evidensgrunnlaget er basert på litteratursøk som er gjort i flere ulike relevante databaser og konferanser samt manuell sjekk av referanselister (grålitteratur). Søkestrenger er vist i detalj. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert a priori og er entydige. Seleksjon av studier er beskrevet. Studiene ble kvalitetsvurdert. Litteratursøket er imidlertid fra 2014 og slik sett for gammelt. Det kan ikke utelukkes at det er tilkommet nyere studier som omhandler akkurat denne pasientpopulasjonen.

Både livskvalitetsdata og bivirkninger ble definert som inklusjonskriterier, men ingen resultater fra en eventuell analyse av disse vises. Disse utfallene omtales heller ikke videre i NMA-rapporten til Celgene. Livskvalitetsdata og bivirkninger kan være utfordrende å analysere i metaanalyser, og det burde vært omtalt og vurdert som ikke nødvendig inklusjonskriterium når hovedmålet er å vurdere komparativ *effekt* av behandlingsregimer for voksne ubehandlede myelomatosepasienter som ikke kan få ASCT. Dermed kan det ikke utelukkes at relevante studier som viser effektdata for aktuell pasientpopulasjon er ekskludert.

Etter litteratursøket ble flere såkalte tilleggskriterier brukt for å få minimere heterogenitet og gi et «robust» nettverk, og flere studier er således tatt ut av evidensgrunnlaget. Legemiddelverket mener metoden Celgene har brukt for å ta ut studier fra evidensgrunnlaget påvirker resultatet av analysen. Myelomatosefeltet er heterogent og ulike regimer er i anvendes i klinisk praksis og kan også være individtilpasset. Ved å utelate bredden av studier fra analysen kan Celgene dermed fått et bedre resultat enn om disse studiene var inkludert. Legemiddelverket mener relevante studier kan ha blitt ekskludert.

Studiene er sammenknyttet i separate fullstendige nettverk for hvert utfall. Hver studie er kvalitetsgjennomgått etter 6 kriterier. Baseline pasientkarakteristika er ikke beskrevet og aktuelle effektmodifiserende faktorer er heller ikke vurdert. Det kan ikke utelukkes at det er systematiske forskjeller i effektmodifiserende faktorer mellom de ulike intervensjonene i nettverket som kan påvirke resultatet av analysen.

*Legemiddelverket mener at evidensgrunlaget ikke er tilfredsstillende eller godt nok dokumentert i foreliggende dokumentasjon.*

### Analyse

Det er anvendt Bayesiansk metodologi i en nettverksmetaanalyse og både fixed og random-effekts modeller (for å tillate variasjon utover tilfeldig variasjon mellom studier, dvs. heterogenitet) er gjennomført. Det er gjort flere sensitivitetsanalyser med ulike studier inkludert og ulike intervensjoner (variasjon i doseringsregimer) samt PFS analyse av med prior=1. Teknisk beskrivelse av metoder og bruk av priors er kort omtalt. Det var én lukket loop i hovedanalysen (flere i noen sensitivitetsanalyser) og mulighet for å teste inkonsistens mellom direkte og indirekte evidens, men det er ikke vist. Valg av prior hevdes være basert på nylig forskning som viser lav heterogenitet. Valg av priors i Bayesiansk analyse er ofte tilfeldig, og Legemiddelverket mener flere sensitivitetsanalyser burde vært gjort for å belyse innvirkningen av prior på resultatene.

Heterogenitet er ikke diskutert eller undersøkt annet enn at det hevdes at i akkurat denne analysen er heterogeniteten svært lav. Dette ble dermed brukt som grunnlagt for valg av fixed effektsanalyse. Dette ansees som en feil. Valg av random eller fixed modell skal styres basert på utvalgsrammen. I dette tilfellet ville en random effekts analyse være mer relevant. Når man ser på resultatene fra analysen i forestplottene ser man stor variasjon i punkttestimatene som igjen indikerer variasjoner i effektstørrelsen som må tas hensyn til i en randomeffekts analyse.

*Legemiddelverket mener beskrivelsen av analysemetodikk ikke er tilfredsstillende.*

### Rapportering og transparens

For utfallene OS og PFS er det vist figur av nettverket. Resultater fra individuelle studier er vist og resultatene fra de individuelle NMA er vist i forestplot med tilhørende forklaring av resultatene. Sammenlikning av studienes baseline karakteristika er ikke vist.

Rapportering av resultater er akseptabel. Det mangler resultater for bivirkninger og livskvalitet. Funnelplot for mulig visualisering av publikasjonsbias er ikke vist. Mål på heterogenitet, konsistens og DIC verdier for ulike modeller vises ikke.

*Rapportering og transparens er ikke tilfredsstillende beskrevet.*

### Tolkning og konklusjon

Presentasjon av resultater er uoversiktlig. Det konkluderes fortløpende ettersom analysene presenteres med at Rd er signifikant bedre i forhold til VMP i Celgenes hovedanalyse, men det er ingen diskusjon utover det. Rd18 angis være numerisk bedre enn VMP.

Majoriteten av analysene viser kredibilitetsintervall som omfatter tallet 1. Dette indikerer ingen effektforskjell. Det betyr at det er 95 % sannsynlig at effekttørrelsen ligger innenfor kredibilitetsintervallet.

*Legemiddelverket mener at når man ser på alle analysene som er gjort, kan det ikke trekkes konklusjon om at Rd og Rd18 er signifikant bedre enn VMP.*

### **Oppsummert vurdering av NMA**

Det er betydelige svakheter i evidensgrunnlaget som i stor grad svekker troverdigheten til analysen. Det er også svakheter i valgene rundt analysemetodikk som svekker troverdigheten. De betydelige svakhetene ved valg av studier som skulle inngå i Celegenes hovedanalyse gjør at Legemiddelverket mener den analysen *ikke* kan brukes som beslutningsgrunnlag for å konkludere relativ effekt av Rd og Rd18 sammenliknet med VMP. Det presenteres imidlertid flere sensitivitetsanalyser som belyser relativ effekt av Rd og Rd18 sammenliknet med VMP som belyser deler av den heterogeniteten og usikkerheten som foreligger innen feltet. Disse sensitivitetsanalyserne peker mot en ikke signifikant effektforskjell mellom de to regimene. Når man ser på alle analysene som er gjort samlet, kan det ikke trekkes konklusjon om at Rd og Rd18 er signifikant bedre enn VMP.

### Referanser

1. Jansen, J.P., et al., *Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report*. Value Health, 2014. **17**(2): p. 157-73.
2. Hutton, B., et al., *The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations* PRISMA Extension for Network Meta-analysis. Annals of Internal Medicine, 2015. **162**(11): p. 777-784.



## 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 sykehusinnleggelser, 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.

**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:

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

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

Multiple Myeloma (MM) is a heterogeneous disease and not all myeloma are the same. With the same treatment, some patients can have very long survival whereas others can have very short survival. This suggests that there is underlying heterogeneity in myeloma. Studies over the years have revealed multiple layers of heterogeneity. First, clinical parameters such as age and tumor burden could significantly affect outcome. At the genetic level, there are also significant heterogeneity ranging for chromosome numbers, genetic translocations, and genetic mutations. At the clonal level, there appears to be significant clonal heterogeneity with multiple clones coexisting in the same patient. At the cell differentiation level, there appears to be a hierarchy of clonally related cells that have different clonogenic potential and sensitivity to therapies. These levels of complexities present challenges in terms of treatment and prognostication as well as monitoring of treatment<sup>3</sup>.

To address this heterogeneity in MM the Norwegian guidelines states that the choice of first line treatment regimen for non-transplant patients should be taking age, comorbidities, tolerability profile, and rout of administration into consideration.

### **NORWEGIAN TREATMENT GUIDELINES FOR MM**

Celgene disagrees with SLV's argument that the clinical guidelines in the MM area can be set as evidence that the two treatments should be regarded as similar in effect and safety. Norwegian clinical guidelines for MM guides the treatment to ensure individual treatment targets can be reached. Both treatments are indeed proven to be effective for the target population. However, the rational for the recommendation is not due to equal efficacy or safety. Rather, the heterogeneous nature of the MM disease and the importance of targeting the treatment to the patient is the reason why multiple treatments are recommended as first line treatments. With this said, Rd treatment has multiple non-efficacy or safety aspects that in clinical practice makes it a superior treatment over VMP:

- Tolerability and safety
- Oral convenience

### **TOLERABILITY AND SAFETY**

Patient quality of life, particularly regarding the tolerability and convenience of therapy, has become a focus of attention. For many patients Rd is considered by many patients and clinicians to have a more favorable tolerability profile.

---

<sup>3</sup> Sanjay de Mel et al 2014, Implications of Heterogeneity in Multiple Myeloma, Biomed Res Int. 2014; 2014: 232546.

Rd is an alkylator-free regimen that avoids or reduces risk of specific grade 3/4 adverse events (AE) associated with oral melphalan and many triplet therapies, such as peripheral neuropathy, fatigue, and gastrointestinal AEs (diarrhea) with VMP (Weisel et al 2016)<sup>4</sup>. Although the NMA was not done on the safety outcomes, the proportion of patients discontinuing treatment due to AEs and the reported grade 3 and 4 AEs from the 11 studies include in the Weisel et al was overall higher in the triplets combinations compared with doublets. Similar results were observed in the FIRST trial, where 44% of the patients randomized to MPT reported grade 3 and 4 neutropenia compared with 28% in the Rd group. Where reported, grade 3 and 4 neuropathic events were consistently higher in patients receiving triplets versus doublets regimens (Weisel et al).

Satta et al presented an oral and poster abstract of their study to compare the safety and preliminary efficacy regimens for transplant ineligible MM patients using data from published phase 3 studies at ASH (American Society of Hematology 2015). They concluded in this study that Rd is significantly safer than VMP<sup>5</sup>. Furthermore, it is worth mentioning that NCCN has removed all melphalan-based regimens from its guidelines. The justification for this is that the use of melphalan in ndMM outside a conditioning regimen prior to ASCT can limit a patient's ability to receive and benefit from subsequent treatment with life-extending novel therapies. The NCCN specifically states that melphalan is a "stem cell toxin" and can "cause severe damage to healthy cells" in a patient's bone marrow and compromise the ability to harvest stem cells for transplant. Melphalan can "lead to significant cytopenia and may limit subsequent use" of newer agents<sup>6,7</sup>.

## ORAL CONVENIENCE

Rd is a fully oral treatment which is important and convenient for many patients, e.g. as Rd treated multiple myeloma patients do not have to travel as often to the hospital to get treatment. Patients treated with Rd will only need to visit specialist once every four weeks while a patient on VMP will need weekly hospital visits. Rd may therefore improve their quality of life and help them to live a life as normal as possible.

## CONCLUSION

Celgene argues that the presented documentation in the application and in the supplementary documentation to this response provide evidence that the submitted NMA include all relevant studies for assessing the relative effectiveness of Rd vs. VMP. Hence the analysis should be considered as the evidence base in the assessment of Rd vs VMP. The NMA has, as stated above, also been considered in other

---

<sup>4</sup> Weisel et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. [Leuk Lymphoma](#). 2017 Jan;58(1):153-161.

<sup>5</sup> 3030 Bayesian Network Meta-Analysis (NMA): Safety of Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide Containing Regimens for Transplant Ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients

<sup>6</sup> NCCN Guidelines Version 3.2017, 11/28/16

<sup>7</sup> NCCN Guidelines for Patients, Multiple Myeloma, Version 1.2016, 2016

countries where Celgene has submitted the an NMA analysis. The analysis method chosen is similar to the method used in other NMA and is a reliable method to address between treatment heterogeneity, and several NMAs conducted in a similar way as the NMA submitted to SLV have been published and peer reviewed.

To our knowledge the only published meta-analysis that includes trials with dosing schedules in line with the respective regimens' SmPC is the publication by Weisel et al. We therefore consider the publication from Weisel et al the most significant in the absence of head to head comparisons.

The efficacy and tolerability of Rd was demonstrated in the FIRST study and indirect comparisons of VISTA and ALCYONE studies have demonstrated a superior efficacy profile for Rd vs VMP. A further support of the of Rd is NICE's assessment of VMP and MPT and in this assessment concluded that VMP was similar to MPT in efficacy, a treatment to which Rd has shown superiority.

There is no doubt that Rd and VMP are both effective and safe treatment for ndMM ineligible for ASCT patients. It is also beyond doubt that the availability of several effective treatment options for patients and clinicians alike is of great value to best address the heterogeneity inherent in multiple myeloma. Both treatment regimens have contributed significantly to the improvement in the depth of response and to the near doubling of the overall survival among patients with MM for the past decade. It will be a significant setback to the treatment evolution and progress in multiple myeloma in Norway if patients are given less treatment option rather than more options in the future.