

Forenklet metodevurdering

Empliciti (elotuzumab) til behandling av
myelomatose i kombinasjon med
lenalidomid og deksametason

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14-12-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Empliciti (elotuzumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Empliciti i henhold til bestilling ID2016_027: Hurtig metodevurdering av Empliciti (elotuzumab) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomide og deksametasone.

Bakgrunn

Empliciti er et legemiddel til behandling av myelomatose. Den generelle kliniske effekten ved behandling av myelomatose er vurdert ved utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 175 pasienter er aktuelle for behandling med Empliciti hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb. Legemiddelverket har sett denne metodevurderingen i lys av hurtig metodevurdering av karfilzomib (Kyprolis) som ble ferdigstilt av Legemiddelverket juli 2016. Karfilzomib ble besluttet at det ikke skulle tas i bruk av beslutningsforum. Ettersom disse to legemidlene har samme indikasjon og forventet bruk i klinisk praksis, vil mange av vurderingene gjort i metodevurderingen for karfilzomib også være gjeldende for elotuzumab. Legemiddelverket har gjort noen justeringer i analysen for elotuzumab slik at forutsetningene samsvarer mer med analysen for karfilzomib.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av elotuzumab er basert på en randomisert, åpent studie med 646 pasienter med residiverende myelomatose. Kombinasjonen evolutzumab, lenalidomid og deksametason ble sammenlignet mot kombinasjonen lenalidomid og deksametason alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse med trippelregimet var signifikant bedre enn standardbehandling. Det var også en klar positiv trend i totaloverlevelse for trippelregimet.

Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at myelomatose er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen behandlet med lenalidomid og deksametason alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 73 %.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av elotuzumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason sammenlignet med lenalidomid og deksametason alene:

2,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser
2,0 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Legemiddelverkets totalvurdering

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at elotuzumab ikke er en kostnadseffektiv behandling for behandling av myelomatose gitt dagens situasjon.

I metodevurderingen av Kyprolis ble det belyst hvordan kostnadssammensetningen av relevante legemidler som inngår i trippelkombinasjonen og komparatorarmen gjør det vanskelig for det nye legemidlet å bli kostnadseffektiv selv ved høye prisrabatter. Dette er fordi behandlingsvarigheten med lenalidomid øker i trippelkombinasjonen og dette legemidlet er svært kostbart. Tilsvarende vil være gjeldende for elotuzumab.

Lenalidomid og flere andre legemidler for behandling av myelomatose som i dag finansieres under blåreseptordningen er foreslått overført til Helseforetakene fom mai 2017. Endret finansiering for lenalidomid vil gi mulighet for anbud og evt. prisreduksjoner. Dette kan bidra til at behandling med karfilzomib blir kostnadseffektiv og besluttet tatt i bruk. Det vil i så tilfelle være aktuelt med en oppdatert metodevurdering for elotuzumab som også inkluderer sammenligning mot karfilzomib. Selv om elotuzumab har samme bruksområde som proteasomhemmeren karfilzomib (andre linje behandling eller senere), har legemidlene ulike virkningsmekanismer. Elotuzumab er et et antistoff og utgjør en ny medikamentgruppe i myelomatosebehandlingen. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter vil bruke disse legemidlene i sekvens, dvs. behandling med karfilzomib i en linje vil etterfølges av behandling med elotuzumab i senere linjer eller motsatt.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk elotuzumab ved behandling av myelomatose i 2 .linje eller senere vil være om lag 85 millioner NOK i det femte året. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHALDFORTEGNELSE	5
LOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 MYELOMATOSE	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE I ANDRELINJE	9
1.4.1 <i>Behandling med elotuzumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	12
3 ØKONOMISK ANALYSE.....	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 <i>Modellbeskrivelse</i>	15
3.1.2 <i>Kostnader</i>	15
3.1.3 <i>Helsenytte</i>	16
3.2 RESULTATER	16
3.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i>	16
3.2.2 <i>Legemiddelverkets analyse</i>	17
3.2.3 <i>Sensitivets- og scenarioanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	17
3.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	18
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING.....	19

4.2	BUDSJETTVIRKNING.....	19
5	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	20
	REFERANSER.....	22
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	23

LOGG

Bestilling:	Bestillingsnr: ID2016_027: Hurtig metodevurdering av Empliciti (elotuzumab) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomide og deksametasone
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb
Preparat:	Empliciti
Virkestoff:	Elotuzumab
Indikasjon:	Empliciti (elotuzumab) er indisert, i kombinasjon med lenalidomid og deksametasone, til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling.
ATC-nr:	L01XC23
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-05-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-06-2016
Rapport ferdigstilt:	13-12-2016
Saksbehandlingstid:	182 dager
Saksutredere:	Christina Sivertsen Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Fredrik Schjesvold Einar Haukås Anders Waage
<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>	

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har sett denne metodevurderingen i lys av hurtig metodevurdering av karfilzomib (Kyprolis) som ble ferdigstilt av Legemiddelverket juli 2016. Karfilzomib ble besluttet at det ikke skulle tas i bruk av beslutningsforum. Ettersom disse to legemidlene har samme indikasjon og forventet bruk i klinisk praksis vil mange av vurderingene gjort i metodevurderingen for karfilzomib også være gjeldende for elotuzumab.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS. Det ble gjort en grundig helseøkonomisk vurdering for karfilzomib ved samme bruksområde og resultatet av analysen viste en ICER på om lag 1,7 millioner. For elotuzumab har Legemiddelverket ikke vurdert alle forhold i dokumentasjon og helseøkonomisk modell inngående da det er svært lite sannynlig at en full utredning vil endre vår konklusjon av kostnadseffektiviteten for elotuzumab. Legemiddelverket har gjort noen justeringer i analysen for elotuzumab slik at forutsetningene samsvarer mer med analysen for karfilzomib.

1.2 MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Myelomcellene utkonkurrerer de normale cellene i benmargen som fører til nedsettelse av mengden av normale immunoglobuliner og blodceller. Det vanligste er at myelomcellene sprer seg utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i enkel knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen [1, 2].

Utbredelse: Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen. I 2013 ble det diagnostisert 380 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 219 menn og 161 kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 65-70 år [3].

Pasientgrunnlag: Elotuzumab skal benyttes i 2. linje behandling eller senere. Produsenten har basert på ekspertuttalelse anslått at 350 pasienter er aktuelle for 2.linjebehandling i Norge per år. Av disse antar BMS at ca. 40 pasienter kommer til å motta trippelbehandling med elotuzumab årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene. Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå.

Alvorlighetsberegninger tilsier at myelomatose er en alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer med større helsetap. Anslagene viste at det framtidige helsetapet for pasientene tilsvarte ca. 8 gode leveår, det vil si ca. 73 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE I ANDRELINJE

1.4.1 Behandling med elotuzumab

Indikasjon: Empliciti (elotuzumab) er indisert, i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling.

Virkningsmekanisme: Elotuzumab er et immunstimulerende humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som aktiverer naturlige nkceller direkte gjennom både SLAMF7-signalveien og Fc-reseptorer og forsterker dermed aktiviteten mot myelomcellen *in vitro*. I prekliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet i kombinasjon med lenalidomid og deksametason.

Dosering: Anbefalt dosering av elotuzumab er 10mg/kg administrert intravenøst hver uke (28-dagers syklus) på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to syklusene og deretter hver 2. uke på dag 1 og 15. Behandling bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

I kombinasjon med elotuzumab administreres lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1–21 og deksametason peroralt og intravenøst på dag 1, 8, 15 og 22 i 28-dagers syklusene.

For å unngå infusjonsreaksjoner skal premedisinering bestående av deksametason, H1-blokker, H2-blokker og paracetamol administreres før infusjon av Empliciti.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose [4]. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncoclex [2]. Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib). Formålet med behandling er å

kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter.

Behandlingsalternativer fom 2. linje: Behandling med elotuzumab er iht. godkjent indikasjon avgrenset til 2. linje eller senere som kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason.

Mange av pasientene får i dag 1. linje behandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason.

Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2 linje, avhengig av hva pasienten er behandlet med tidligere. For pasienter som starter behandlingen lenalidomid og deksametason vil et trippelregime som inkluderer bortezomib i 2. linje være aktuelt (eks melfalan, prednisolon og bortezomib).

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall f.o.m 2. linje. To nye legemidler, karfilzomib og iksazomib som også skal brukes i kombinasjon med lenalidomid og deksametason har nå fått markedsføringstillatelse for bruk fom 2. linje. Disse vil også være aktuelle behandlingsalternativ.

1.4.3 Komparator

Ut i fra godkjent bruksområde for elotuzumab, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og tidligere metodevurdering, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason, er etablert behandling med lenalidomid og deksametason. Dette er også sammenliknings- alternativet som er valgt i den helseøkonomiske analysen. Den relative effekten mellom disse to behandlingsalternativene er dokumentert i en RCT som utgjør hovedstudien mht. klinisk effekt og sikkerhet i søknad om markedsføringstillatelse for elotuzumab.

Sammenlikningsalternativ: trippelkombinasjon karfilzomib, lenalidomid og deksametason

Trippelkombinasjonen karfilzomib, lenalidomid og deksametason, som helt nylig har fått markedsføringstillatelse som 2. linje behandling, kan også være et aktuelt behandlingsalternativ. Hurtig metodevurdering for karfilzomib ble ferdigstilt i juli 2016 og ble besluttet ikke å tas i bruk av Beslutningsforum selv med rabattert pris. I denne metodevurderingen ble relevante kostnader, helsenytte, forventet levetid og statiske metoder mht ekstrapolering av effekt grundig utredet. Mye av de samme vurderingene vil gjelde for elotuzumab siden disse to legemidlene har samme indikasjon og det forventes nokså lik bruk i klinisk praksis. I metodevurderingen ble det belyst hvordan kostnadssammensetningen av relevante legemidler som inngår i trippelkombinasjonen og komparatorarmen gjør det vanskelig for det nye legemidlet å bli kostnadseffektiv selv ved høye prisrabatter. Dette er fordi behandlingsvarigheten med lenalidomid øker i trippelkombinasjonen og dette legemidlet er svært kostbart. Lenalidomid og flere andre legemidler for behandling av myelomatose som i dag finansieres under blåreseptordningen er foreslått overført til helseforetakene i mai 2017. Endring av

finansiering for lenalidomid vil gi mulighet for anbud og evt. prisreduksjoner. Dette kan bidra til at behandling med karfilzomib blir kostnadseffektiv og besluttet tatt i bruk. Det vil i så tilfelle være aktuelt med en sammenligning mellom karfilzomib og elotuzumab. Elotuzumab er et antistoff og utgjør en ny medikamentgruppe i myelomatosebehandlingen. Selv om elotuzumab har samme bruksområde som proteasomhemmeren karfilzomib (andre linje behandling eller senere), har legemidlene ulike virkningsmekanismer. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter vil bruke disse legemidlene i sekvens, dvs. behandling med karfilzomib i en linje vil etterfølges av behandling med elotuzumab i senere linjer eller motsatt.

Legemiddelverket gjør oppmerksom på at dersom det skjer relevante endringer innenfor dette behandlingsregimet som gjør at karfilzomib blir vurdert som kostnadseffektiv og tatt i bruk, endrer det også forutsetningene i metodevurderingen for elotuzumab, og en oppdatert analyse og vurdering må foretas.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

ELOQUENT-2 [4, 5]

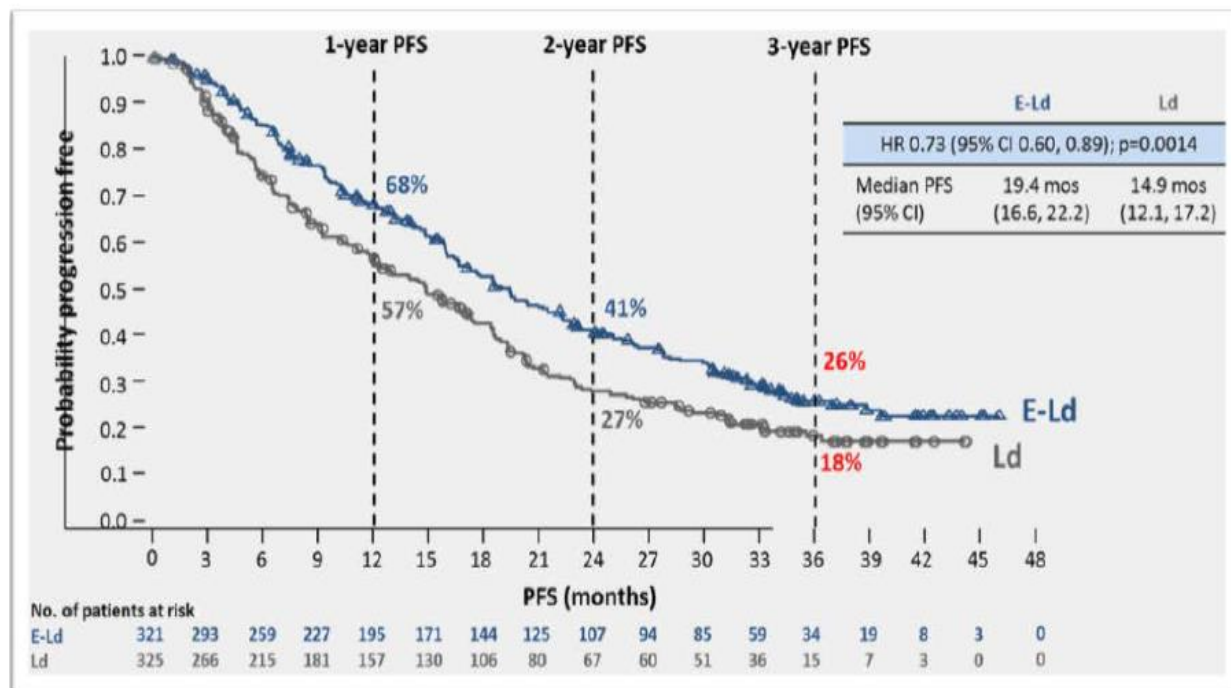
Elotuzumab fikk markedsføringstillatelse i Norge i mai 2016 ved myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av elotuzumab er basert på en randomisert, åpent studie med med 646 pasienter med residiverende myelomatose. Kombinasjonen evolutzumab, lenalidomid og deksametason ble sammenlignet mot kombinasjonen lenalidomid og deksametason alene. Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen.

For nærmere informasjon om studiedesign, pasientdemografi og karakteristika henviser vi til elotuzumabs preparatomtale (SPC)[6].

Resultater progresjonsfri overlevelse (PFS)

Pasientene i elotuzumab-,lenalidomid, og deksametasonarmen viste en median progresjonsfri overlevelse (PFS) ved siste datauttrekk (tre år) på 19,4 måneder sammenlignet med 14,9 måneder i lenalidomid og deksametasonarmen (HR=0,73 95% KI 0,60-0,89).

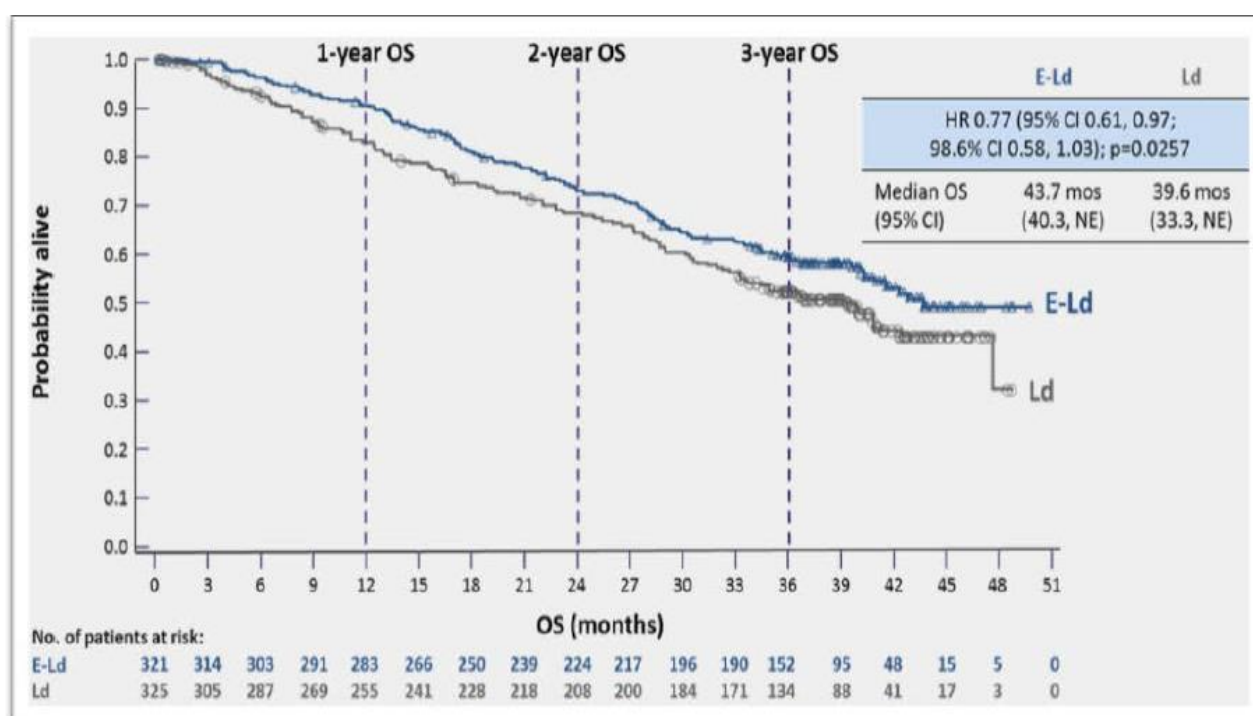
Resultatene nedenfor er fra primær analysen basert på vurderinger fra uavhengig endepunktskomitee (International Review Committee) etter EBMT (Europeisk blod og benmargstransplantasjon) kriterier.



Resultater totaloverlevelse (OS)

Pasientene i elotuzumab-, lenalidomid, og deksametasonarmen viste en median totaloverlevelse (OS) ved siste datauttrekk (tre år) på 43,7 måneder sammenlignet med 39,6 måneder i lenalidomid og deksametasonarmen (HR= 0,77 95% KI 0,61-0,97 p=-0,00257).

Resultatene nedenfor er fra en oppdatert analyse foretatt når 69 % av pasientene var døde. Denne analysen viste samme tendens som primæranalysen for OS.



Median behandlingsvarighet i studien var 17 mnd for Empliciti-armen og 12 mnd for komparator-armen.

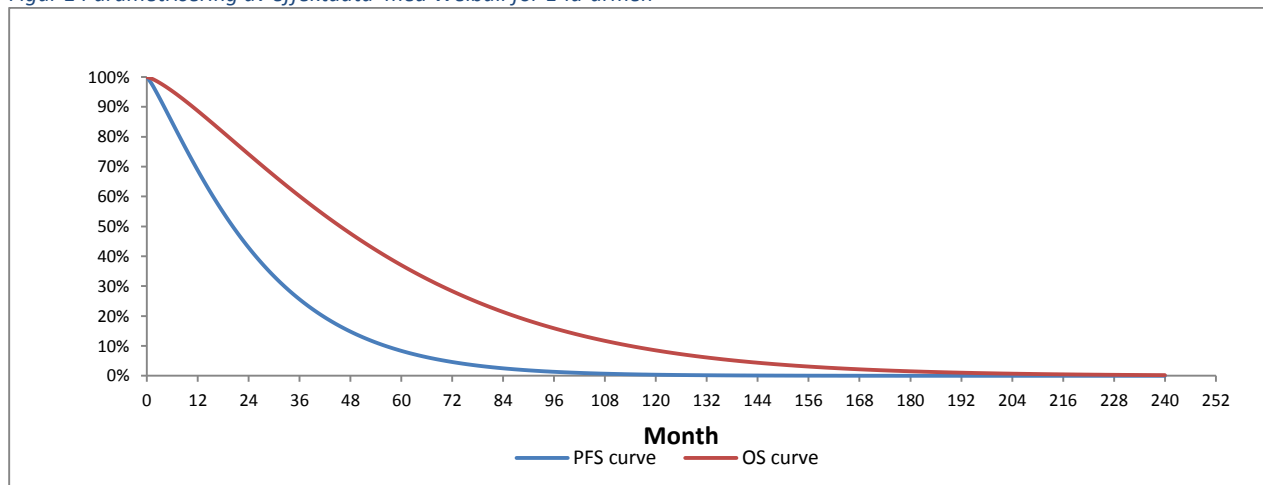
De vanligste bivirkningene rapportert i de kliniske studiene er infusjonsrelaterte reaksjoner, diare, herpes zoster, nasofaryngitt, hoste, lungebetennelse, øvre luftveisinfeksjon, lymfopeni og vektreduksjon.

Legemiddelverket mener at relativ effektdokumentasjon av trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason sammenlignet med lenalidomid og deksametason alene er tilstrekkelig dokumentert.

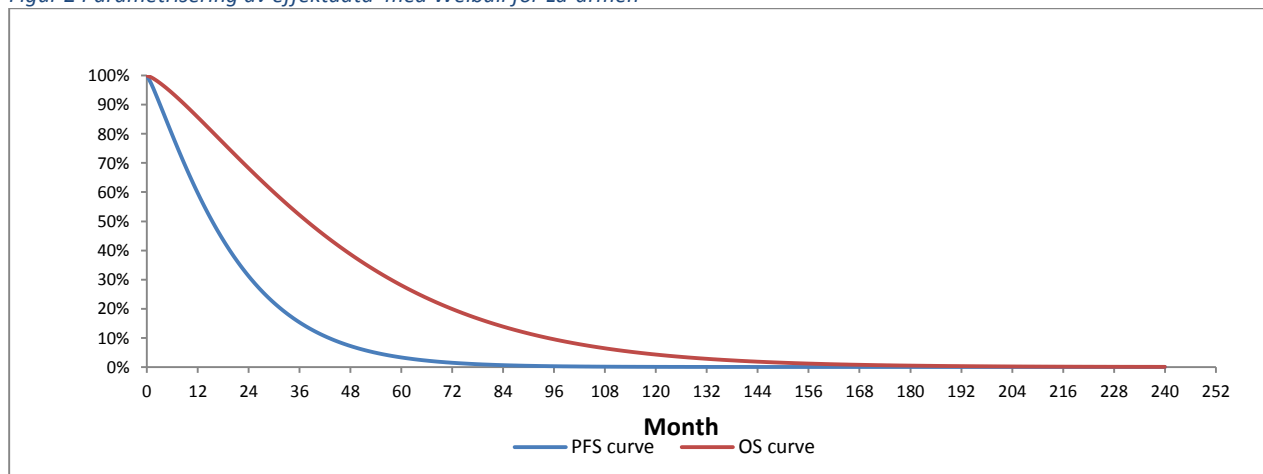
Parametrisering

Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover behandlingsperioden med Weibullfunksjon.

Figur 1 Parametrisering av effektdata med Weibull for E-lid-armen



Figur 2 Parametrisering av effektdata med Weibull for Ld-armen



Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverkets vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen der sammenlikningsalternativet er lenalidomid + deksametason. For utdypende informasjon om klinisk effekt og sikkerhet, se preparatomtalen for elotuzumab.

Legemiddelverket godtar valg av funksjonsform ifm parameterisering og ekstrapolering av effektdata. Forutsetninger/valg er i samsvar med Legemiddelverkets justeringer av effektanslag i hovedanalysen for karfilzomib.

3 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ELd) med lenalidomide og dexamethasone (Ld). I analysen inngår beregning av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

3.1.1 Modellbeskrivelse

For å belyse kostnadseffektivitet har firmaet sendt inn en cost-utility-analyse (CUA). Analysene er gjort med et helsetjenesteperspektiv. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4%. Tidshorisonten er 20 år. Overgangen mellom ulike helsetilstander er basert på arealet under kurven i hver syklus (28 dager).

Modellen er en standard tre-tilstands Markovmodell som inneholder følgende gjensidig ekskluderende helsetilstander:

- Progresjonsfri sykdom (PF)
- Progrediert sykdom (PD)
- Død (OS)

Legemiddelverket har justert tidshorisonten til 10 år i samsvar med forventet levetid for disse pasientene og etter tilbakemeldinger fra klinikere ifm metodevurderingen for karfilzomib.

3.1.2 Kostnader

Modellen består i hovedsak av kostnader hentet fra svenske kilder og reflekterer dermed ikke det norske markedet. Det er i all hovedsak legemiddelkostnader som har betydning for resultatet i denne analysen, og Legemiddelverket har ikke etterspurt oppdaterte kostnadstall.

Behandlingsvarighet i modellen er basert på tid til seponering/behandlingsavbrudd fra studien og tilsvarer tid til progresjon i modellen. Median behandlingssykluser for elotuzumab i studien var 19 sykluser a 28 dager. Gjennomsnittlig behandlingsslengde i modellen er 30,4 sykluser. Modellen tillater også å korte ned behandlingsvarigheten av elotuzumab til 19 sykluser som tilsvarer median behandlingsvarighet i studien.

For Ld-armen var median behandlingssykluser i ELOQUENT-2 på 14 sykluser. I modellen administreres Ld fram til progresjon og gjennomsnittlig behandlingsslengde i modellen er 20,4 mnd. Det er også mulig å anta en fiksert behandlingsslengde.

Behandlingen av lenalidomid og deksametason er det samme i begge behandlingsarmene per behandlingssyklus, men fordi behandlingsvarigheten er noe lengre i Eld armen pga forlenget tid til progresjon, blir den totale kostnaden høyere i kombinasjonsarmen på grunn av forlenget behandling med Ld i tillegg til elotuzumab.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Legemiddelverket har kun oppdatert modellen med norske, korrekte legemiddelpriser (Maks AUP u/mva) og infusjonskostnad. Behandlingsvarigheten med elotuzumab er kortet ned til 19 sykluser i samsvar med median behandlingsvarighet i studien.

3.1.3 Helsenytt

Det ble samlet inn data for livskvalitet i ELOQUENT-2 med de sykdomsspesifikke instrumentene EORTC QLQ-C30¹ og QLQ-MY20². Måletidspunktene var før randomisering, dag 1 av hver syklus fram til pasienten trakk seg fra studien eller studien ble avsluttet.

Resultatene fra EORTC-QLQ-C30 og EORTC QLQ-MY20 viste at pasientene i begge behandlingsarmene opprettholdt sin livskvalitet over studieperioden. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene, men numeriske fordel i favør av elotuzumab for noen av elementene som ble fanget opp. Det er ikke rapportert om de andre elementene var i favør av komparator.

Modellen har inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 som har oppstått i mer enn 5% av pasientene uansett legemiddel i ELOQUENT-2. Det er også gjort en avgrensning ved å inkludere kun de bivirkninger som er kostbare å behandle.

Nyttevektene som inngår i modellen er hentet fra litteraturen. I tillegg er det en valgmulighet å benytte de innsamlede data for pasienter i tilstanden PFS mapnet til EQ-5D.

Ingen av disse valgmulighetene for livskvalitetsvekter er vurdert som optimale og metodikken er ikke godt beskrevet i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har ikke vurdert dette inngående fordi de aktuelle alternativene ikke vil påvirke IKER tilstrekkelig for å endre konklusjon.

3.2 RESULTATER

3.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Elotuzumab Ld	Ld	Differanse
Totale kostnader	4 626 480	2 205 546	2 420 934
Totale QALYs	2,86	2,40	0,46
Totale leveår	3,96	3,35	0,60
Merkostnad per vunnet QALY	5 241 553		

¹ Quality of life questionnaire-C30

² Quality of life questionnaire-MY20

Merkostnad per vunnet leveår	4 001 592
------------------------------	-----------

3.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, men har ikke vurdert alle forutsetninger for denne inngående. Forutsetningene som bør legges til grunn er beskrevet i metodevurderingen for karfilzomib. Legemiddelverket har ikke etterspurt og oppdatert alle nødvendige endringer i innsendt analyse fra BMS fordi dette vil være omfattende uten at det i dag ville ført til en endret konklusjon av kostnadseffektiviteten. Dersom det skjer relevante endringer innenfor dette behandlingsregimet som gjør at karfilzomib blir vurdert som kostnadseffektiv og tatt i bruk, endrer det også forutsetningen for metodevurderingen for elotuzumab og denne må da vurderes på nytt.

Forutsetningene er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Oppdaterte legemiddelpriser
- Tidshorisont 10 år
- «Stoppregel» ved behandling med elotuzumab på 19 sykluser
- Infusjonskostnad
- Justering for dosereduksjoner

Resultater Legemiddelverkets analyse

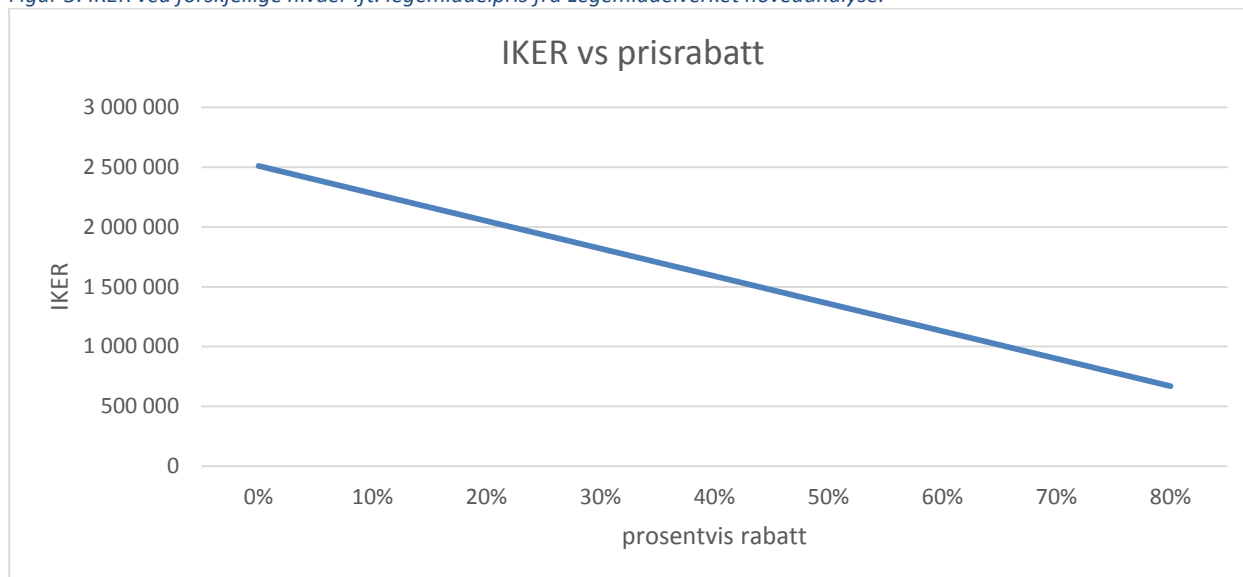
Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Elotuzumab Ld	Ld	Differanse
Totale kostnader	2 701 909	1 673 167	1 028 742
Totale QALYs	2, 77	2, 36	0, 41
Totale leveår	3, 81	3, 29	0, 52
Merkostnad per vunnet QALY	2 509 617		
Merkostnad per vunnet leveår	1 980 569		

3.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse

Scenario	IKER
Uten stoppregel, behandling til progresjon	4 060 655
Helsenytt (Mappet EQ-5D fra studie)	2 680 411
Helsenytt (Acaster & Song: 0,71;0,54)	2 873 756
Tidshorisont 20 år	2 271 140

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverket hovedanalyse.



3.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av elotuzumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad for trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason sammenlignet med lenalidomid og deksametason alene:

2,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

2,0 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at elotuzumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for behandling av myelomatose gitt dagens situasjon.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

BMS har estimert at omtrent 380 pasienter blir diagnostisert med myelomatose årlig og at 350 av disse vil være aktuell i 2.linjebehandling. BMS gjør videre en antagelse om at det kun er pasienter som i dag behandles med Revlimid som er aktuelle og anslår forventet markedsandel. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med elotuzumab (Empliciti) i de første fem årene er fra 5% til 11% av de 350.

Legemiddelverket mener at beregningen av pasientgrunnlaget er usikker. Vi forventer at Empliciti vil ta en større del av pasientpopulasjonen som har hatt minst en tidligere behandling. Dette er på grunn av behandlingsforløpet i norsk klinisk praksis som gjør at mange av pasientene vil være innom de fleste tilgjengelige medikamenter for sykdommen i løpet av det totale behandlingsløpet. Dette betyr at alle pasienter i live mellom 2 – 10. behandlingslinje potensielt vil motta tripplebehandlingen med Empliciti. Salgsdata fra reseptregisteret viser at antall Revlimid brukere i 2015 var 434, mens det i 2014 var 308 pasienter. Selv om det er usikkert i hvilken behandlingslinje pasientene fikk utlevert Revlimid, avviker dette med firmaets anslag på 123 pasienter.

4.2 BUDSJETTVIRKNING

Gjennomsnittlig behandlingstid for elotuzumab og Revlimid er estimert av PFS kurven i hovedanalysen til firmaet. Det innberegnes en fortregning av bruk av Revlimid selv om dette legemidlet finansieres av folketrygden per dags dato. Ved å anta stoppregel av behandling av empliciti på 19 måneder blir budsjettvirkningen på omtrent 85 millioner NOK. Hvis vi ikke antar stoppregel er merkostnaden 120 millioner NOK i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og det er i tillegg mulig at dagens finansieringssituasjon endrer seg hvilket kan endre både komparator og kostnadsbildet.

5 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Elotuzumab i trippelregime har vist klinisk relevant effekt hos pasienter med residiverende myelomatose sammenliknet med standardbehandling (lenalidomid og deksametason).

I ELOQUENT-2 studien sammenlignes elotuzumab i trippelregime direkte mot lenalidomid og deksametason alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant bedre enn standardbehandling. Kliniske eksperter vurderer at overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis er god.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant, men har ikke vurdert alle inputdata inngående. Kostnader som inngår utenom legemiddelkostnadene er basert på svenske kostnader og er dermed ikke tilpasset det norske markedet. Disse kostnadene har imidlertid lite å si for resultatet. Det er i tillegg svakheter knyttet til nyttevektene som er anvendt i modellen. Legemiddelverket mener ingen av de tilgjengelige alternativene er tilfredstillende, men har ikke endret på dette i modellen i denne vurderingen fordi det vil fremdeles ikke endre anbefalingen/konklusjonen.

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering av elotuzumab i lys av den tidligere metodevurderingen av karfilzomib. De fleste estimater og antagelser for elotuzumab bør være sammenlignbare med Legemiddelverkets hovedanalyse for karfilzomib. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen satt maksimal behandlingstid på 19 sykluser for elotuzumab for å øke sammenlignbarheten med analysen for karfilzomib. Studien av elotuzumab hadde noe lengre oppfølgingstid og indikasjon er behandling til progresjon, og det er ikke vurdert om dette er klinisk plausibelt eller relevant for klinisk praksis. Ved å anta behandling til progresjon er IKER og budsjettvirkning betydelig.

Dersom markedssituasjonen endrer seg og eksempelvis lenalidomid får lavere pris etter prisforhandlinger eller anbud, kan dette bidra til at karfilzomib blir kostnadseffektiv. Det vil i så tilfelle være aktuelt med en oppdatert metodevurdering for elotuzumab som også inkluderer sammenligning mot karfilzomib. Selv om elotuzumab har samme bruksområde som proteasomhemmeren karfilzomib (andre linje behandling eller senere), har legemidlene ulike virkningsmekanismer. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter vil bruke disse legemidlene i sekvens, dvs. behandling med karfilzomib i en linje vil etterfølges av behandling med elotuzumab i senere linjer eller motsatt.

Basert på resultatene vurderer Legemiddelverket at trippelbehandling med elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenliknet med lenalidomid og deksametason i behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling.

Statens legemiddelverk, 14-12-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Saksutredere
Christina Sivertsen
Hilde Røshol

REFERANSER

1. Legehåndbok, N.E., *myelomatosekreftliknende vekst av plasmaceller i beinmargen*. 2016, Norsk Helseinformatikk.
2. Oncolex, *Myelomatose*. 2016.
3. Kreftregisteret, *Cancer in Norway 2013*. 2015, Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway
4. Lonial, S., et al., *Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(7): p. 621-631.
5. EMA, *European Medicines Agency Assessment report Empliciti*. 2016.
6. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale Empliciti*. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf).

APPENDIKS 1: 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 behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/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):

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	www.legemiddelverket.no	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	post@legemiddelverket.no	Org.nr. NO 974 761 122

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.