



Refusjonsrapport

Lenalidomid (Revlimid) til
behandling av myelomatose

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

11-11-2010
Statens legemiddelverk

1 FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis 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.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning ([Legemiddelforskriften § 14-18](#)).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

Refusjonsrapport – lenalidomid (Revlimid) til behandling av myelomatose

2 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for lenalidomid (Revlimid) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Revlimid i kombinasjon med deksametason er indisert for behandling av pasienter med myelomatose (MM) som har fått minst en tidligere behandling.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Revlimid for behandling av pasienter med myelomatose (MM) når thalidomid allerede er forsøkt eller dersom thalidomid ikke kan brukes. Vilkår 9: Behandlingen skal være instituert i sykehus, i sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

Bakgrunn: Myelomatose (multipelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen.

Utgifter til behandling med lenalidomid dekkes i dag ved individuell refusjon. Refusjonssøker har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for lenalidomid (Revlimid) til behandling av pasienter med myelomatose (MM) som har fått minst en tidligere behandling. Refusjonssøker har selv foreslått et refusjonsvilkår om at thalidomid skal være forsøkt først eller ikke kan brukes. I den helseøkonomiske analysen gjøres en indirekte sammenligning av lenalidomid (Revlimid) og bortezomib (Velcade). Dette er nødvendig idet det ikke finnes direkte sammenlignende studier. Resultatet fra analysen indikerer at lenalidomid er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Resultat: Legemiddelverket mener det er knyttet usikkerhet til elementer i analysen. Likevel vurderer Legemiddelverket at resultatene som foreligger er rimelige. Resultatet fra den helseøkonomiske analysen er innenfor det som er å regne som kostnadseffektivt, og selv om det er knyttet usikkerhet til analysen viser sensitivitetsanalysene at resultatet er rimelig robust.

Anbefaling/ vedtak: Etter en totalvurdering av refusjonssøknaden innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for lenalidomid(Revlimid) fra 1. desember. Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Revlimid i kombinasjon med deksametason er indisert for behandling av pasienter med myelomatose (MM) som har fått minst en tidligere behandling.

Refusjonskoder:

| ICPC | | | ICD | | |
|------|-------------|--------|------|---|--------|
| Kode | Tekst | Vilkår | Kode | Tekst | Vilkår |
| B74 | Myelomatose | X, 9 | C90 | Myelomatose og ondartede plasmacellesykdommer | X, 9 |

Vilkår X: Refunderes kun til pasienter som allerede har forsøkt thalidomid eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke thalidomid.

Vilkår 9: Behandlingen skal være instituert i sykehus, i sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | FORORD | 2 |
| 2 | OPPSUMMERING | 3 |
| 3 | SØKNADSLOGG | 6 |
| 4 | BAKGRUNN | 6 |
| 4.1 | UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM | 6 |
| 4.1.1 | <i>Utbredelse</i> | 6 |
| 4.1.2 | <i>Symptomer</i> | 7 |
| 4.1.3 | <i>Diagnosen</i> | 7 |
| 4.1.4 | <i>Prognose</i> | 7 |
| 4.2 | BEHANDLING | 7 |
| | <i>Eksisterende behandlingsmuligheter</i> | 8 |
| 4.2.1 | <i>Standard behandling</i> | 8 |
| 4.2.2 | <i>Støttebehandling</i> | 8 |
| 4.2.3 | <i>Høydosebehandling med stamcellestøtte</i> | 8 |
| 4.2.4 | <i>Residiv og vedlikeholdsbehandling</i> | 9 |
| 5 | BEHANDLING MED LENALIDOMID (REVLIMID) | 9 |
| 5.1 | KLINISKE STUDIER | 9 |
| 5.2 | BIVIRKNINGSPROFIL | 11 |
| 5.3 | INDIREKTE SAMMENLIGNING MOT BORTEZOMIB (VELCADE) | 12 |
| 6 | LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LENALIDOMID (REVLIMID) .. | 14 |
| 6.1 | REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT | 14 |
| 6.2 | HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSALTERNATIV | 16 |
| 6.3 | KOSTNADER | 17 |
| 6.3.1 | <i>Direkte kostnader</i> | 17 |
| 6.3.2 | <i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer</i> | 18 |
| 6.3.3 | <i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i> | 18 |
| 6.4 | SENSITIVITETSANALYSE (DISKONTERING ETC) | 18 |
| 6.5 | OPPSUMMERING AV DE ØKONOMISKE NØKKELDATA | 19 |
| 7 | DISKUSJON | 19 |
| 8 | KONKLUSJON | 20 |
| 9 | BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER | 20 |
| 10 | REFERANSER | 23 |

3 SØKNADSLOGG

| | |
|-----------------|--|
| Refusjonssøker: | Celgene Europe Ltd |
| Preparat: | Revlimid |
| Virkestoff: | Lenalidomid |
| Indikasjon: | Revlimid i kombinasjon med deksametason er indisert for behandling av pasienter med myelomatose (MM) som har fått minst en tidligere behandling. |
| ATC-nr: | L04AX04 |
| Søknadsprosess: | Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 15-02-2010 |
| | Saksbehandling startet: 22-02-2010 |
| | Opphold i saksbehandlingen: 0 dager |
| | Vedtak fattet: 11-11-2010 |
| | Saksbehandlingstid: 262 dager |

4 BAKGRUNN

4.1 Underliggende helseproblem

- *Faglige kriterier: Alvorlighetsgrad*

Alvorlig sykdom eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

Myelomatose (multipelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Vi kjenner ikke årsaken til myelomatose. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocytt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Disse cellene utgjør en klon, de nedstammer fra én og samme celle, er genetisk like, og produserer samme immunglobulin. Dette monoklonale immunglobulinet (vanligvis av type IgG eller IgA) kan påvises i blodet. Myelomcellene utkonkurrerer de normale cellene i benmargen som fører til nedsettelse av mengden av normale immunglobuliner 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. Et vanlig symptom ved myelomatose er smerter i ryggen og brystkassen som skyldes nedbrytning av skjelettet. Myelomatose er en alvorlig og uhelbredelig sykdom som nedsetter sterkt pasientens livskvalitet. [1-3]

4.1.1 Utbredelse

I Norge får seks personer blant 100 000 innbyggere diagnosen «myelomatose» per år, dvs. om lag 300 personer årlig med en lett overhyppighet hos menn. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Mens 7 av 100 000 rammes ved 50 årsalderen øker

forekomsten til 20 av 100 000 ved 70 årsalderen. Bare om lag 2 % av pasienter er under 40 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnostidspunktet er 65-70 år [4].

4.1.2 Symptomer

De plagene 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 selv ved små påkjenninger. Skjelettsmerter på grunn av svulster og patologiske frakturer gir også smerter og kan begrense bevegeligheten. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Pasienter med myelomatose skiller hyppig ut et karakteristisk protein i urinen (Bence Jones' protein). Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjoner. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter som de viktigste problemer. Etter hvert opptrer sterk tretthet og avmagring. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjon av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

4.1.3 Diagnosen

Diagnosen stilles på grunnlag av funn av forøket antall plasmaceller i benmargen i kombinasjon med påvisning av monoklonalt immunglobulin i blod (M-komponent) i høy konsentrasjon, og eventuelt Bence Jones' protein i urinen samt røntgenologisk påvisning av defekter i benvev. I noen tilfeller kan det tas benbiopsi. Det gir en indikasjon på hvor mange myelomceller som finnes i benmargen.

4.1.4 Prognose

Myelomatose kan behandles men ikke helbredes. Sykdomsutviklingen kan variere betydelig fra pasient til pasient. Den gjennomsnittlige levetid blant pasienter som behandles, er i dag omkring 3 år hos pasienter med konvensjonell behandling og bare en tredjedel lever lenger enn fem år med sykdommen. Komplikasjoner som nedsatt nyrefunksjon, hyperkalsemi, osteolyse og nedsatt allmenntilstand gir dårlig prognose. I tillegg er pasientens alder en viktig prognostisk faktor, idet overlevelsen er høyere hos yngre pasienter. Norske data viser en 5-årsoverlevelse i perioden 1998-2002 for menn på 38,7 % og for kvinner 34,4 %.[2, 5]

Best sjanse for langtidsoverlevelse har sannsynligvis de pasienter som reagerer godt på innledende behandling med kombinasjoner av cytostatika og som deretter kan gjennomgå såkalt høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Median overlevelse for disse pasientene er 5-7 år. Behandlingen er imidlertid forbundet med 20-50 % mortalitet. [2, 5]

4.2 Behandling

- *Faglige kriterier: tilstanden er kronisk*
Det er behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Eksisterende behandlingsmuligheter

4.2.1 Standard behandling

Dagens standardbehandling som gis til pasienter med myelomatose består av peroral induksjonsbehandling med cytostatika: melfalan (Alkeran) i kombinasjon med prednison (MP- terapi). Følgende kombinasjoner brukes som førstelinjebehandling med dokumentert effekt: melfalan/prednisolon (MP); MP og thalidomid, eller MP og bortezomib (Velcade). De to siste kombinasjonene brukes hos pasienter som ikke skal ha høydose melfalan med stamcellestøtte. Ved alvorlige og raskt progredierende former og hos pasienter som ikke responderer på standardbehandling kan det gis mer sammensatt kjemoterapi i form av ulike stoffskombinasjoner.

4.2.2 Støttebehandling

Det er ikke vist at støttebehandling innvirker på sykdommens prognose, men kan ha betydning for pasientens livskvalitet. Alvorlige infeksjoner kan behandles med antibiotika eller antivirale midler. Nyrekomplikasjoner behandles med dialyse og plasmaferese. Stabile pasienter med kronisk anemi kan forsøksvis behandles med erytropoietin. Bisfosfonater brukes ofte ved hyperkalsemi for å forhindre bentap. Ved smertefulle skjelettmetastaser og frakturtruende manifestasjoner kan det gis strålebehandling.

4.2.3 Høydosebehandling med stamcellestøtte

Høydose kjemoterapi etterfulgt av stamcelletransplantasjon er etablert behandling ved flere maligne blodsykdommer. Formålet med behandlingen er å utradere kreftcellene med kjemoterapi for så å tilføre nye blodceller fra en frisk donor. Blodcellene som tilføres kan være egne (autologe) eller fra en donor (allogene). En forutsetning for vellykket transplantasjon er at donorcellene aksepteres av mottaker. Det har derfor vært et viktig prinsipp å eliminere mottakers immunsystem for å hindre avstøting. For å oppnå dette forbehandles pasientene med høydose kjemoterapi (myeloablativ behandling). Behandlingen er forbundet med økt behandlingsrelatert dødelighet.

4.2.3.1 Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)

Cytostatika høydosebehandling med autolog stamcellestøtte gis vanligvis til personer < 65 år uten annen komorbiditet. Her gis cytostatika i så høye konsentrasjoner at pasienten ville ha blitt brakt i en livsfarlig situasjon hvis han ikke fikk «redningsterapi» med egne (autologe) stamceller, isolert og frosset ned på forhånd.

4.2.3.2 Allogen stamcelletransplantasjon

Hos selekterte pasienter kan det være aktuelt å gi allogen stamcelletransplantasjon med vevstypenforlikelig familiedonor. Behandlingen er forbundet med økt behandlingsrelatert dødelighet og brukes kun forsøksvis hos yngre pasienter (< 60 år) med god respons på primærbehandling. Langtidsoverlevelsen er ikke vist å være bedre enn ved høydosebehandling med autolog stamcellestøtte.

4.2.4 Residiv og vedlikeholdsbehandling

Interferon alfa har vært brukt i vedlikeholdsterapi etter avsluttet høydosebehandling med stamcellestøtte med moderat effekt. Kjemoterapi kombinert med kortikosteroider som vedlikeholdsterapi har vist effekt på overlevelse. Thalidomid og Revlimid (lenalidomid) har vist effekt i behandlingen både som primærbehandling og vedlikeholdsterapi. Det synes at både thalidomid, lenalidomid og bortezomib brukes ved residiverende myelomatose og at de brukes sekvensielt. Behandlingen tilpasses i stor grad individuelt på grunn av stor variasjon i responsrate på gitt behandling. Og fordi myelomceller etter en tid blir resistente for gitt behandling og det er da behov for å bytte til nytt legemiddel. Det er imidlertid bare lenalidomid og bortezomib som er medisinsk godkjent som annenlinjebehandling sammen med deksametason.

5 BEHANDLING MED LENALIDOMID (REVLIMID)

Lenalidomids virkningsmekanisme inkluderer antineoplastiske, antiangiogene, proerytropaetiske og immunomodulerende egenskaper. Lenalidomid i kombinasjon med deksametason er indisert for behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling.

5.1 Kliniske studier

Effektiviteten og sikkerheten til lenalidomid ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, parallellgruppekontrollerte fase III-studier (MM-009 og MM-010) av behandling med lenalidomid pluss deksametason mot behandling med bare deksametason hos tidligere behandlede pasienter med myelomatose. [6]

Det primære endepunktet for effektiviteten var i begge studiene tid til progresjon (TTP). Totalt ble 353 pasienter evaluert i MM-009-studien; 177 i lenalidomid/deksametasongruppen og 176 i placebo/deksametasongruppen, og totalt 351 pasienter ble evaluert i MM-010-studien; 176 i lenalidomid/deksametasongruppen og 175 i placebo/deksametasongruppen.

I begge studiene var baseline demografiske og sykdomsrelaterte karakteristika sammenlignbare i lenalidomid/deksametason- og placebo/deksametasongruppene. Av 353 pasienter i MM-009- og MM-010-studiene som fikk lenalidomid/deksametason, var 45,6 % 65 år eller eldre. Av de 704 pasientene som ble evaluert i MM-009- og MM-010-studiene, var 44,6 % 65 år eller eldre. Begge pasientpopulasjoner hadde en medianalder på 63 år, med et sammenlignbart forhold mellom mannlige og kvinnelige pasienter. ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group)-funksjonsstatus var sammenlignbar i gruppene, det samme var antall og type tidligere behandlinger.

I begge studiene tok pasientene i lenalidomid/deksametasongruppen 25 mg lenalidomid oralt én gang daglig på dag 1 til 21 og en tilsvarende placebokapsel én gang daglig på dag 22 til 28 i hver 28-dagers behandlingssyklus. Pasienter i placebo/deksametasongruppen tok 1 placebokapsel på dag 1 til 28 i hver 28-dagers syklus. Pasienter i begge behandlingsgruppene tok 40 mg deksametason én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 i hver 28-dagers syklus i de 4 første behandlingssyklusene. Deksametason-dosen ble redusert til 40 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 28-dagers syklus etter de 4 første behandlingssyklusene.

I begge studiene skulle behandlingen fortsettes til progresjon av sykdommen. I begge studiene var det tillatt å justere dosen basert på kliniske funn og laboratoriefunn.

Forhåndsplanlagte interimanalyser av begge studiene viste at lenalidomid/deksametason var statistisk signifikant bedre ($p < 0,00001$) enn bare deksametason med henblikk på primært endepunkt for effektivitet, TTP (median oppfølgingstid 98,0 uker). Andelen av komplett respons og samlet respons var også i begge studier signifikant høyere i lenalidomid/deksametasongruppen enn i deksametason/placebogruppen. Resultatene av disse analysene førte til en avblinding i begge studier for å gi pasientene i placebo/deksametasongruppen mulighet til å få behandling med lenalidomid/deksametason-kombinasjonen.

Det ble gjennomført en utvidet oppfølgingsanalyse av effekt med median oppfølging i 130,7 uker. Tabell 1 gir et sammendrag av resultatene fra oppfølgingsanalysen av effekt, sammenslått for studie MM-009 og MM-010.

Tabell 1: Sammendrag av resultatene av effektanalyser ved sluttdato for utvidet oppfølging — samlede studier MM-009 og MM-010 [6]

| Endepunkt | len/deks (n = 353) | placebo/deks (n = 351) | |
|---|------------------------------|------------------------------|---|
| Tid til hendelse | | | Risikoforhold [95 % CI], p-verdi ^a |
| Tid til progresjon Median [95 % CI], uker | 60,1 [44,3, 73,1] | 20,1 [17,7, 20,3] | 0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001 |
| Progresjonsfri overlevelse Median [95 % CI], uker | 48,1 [36,4, 62,1] | 20,0 [16,1, 20,1] | 0,393 [0,326, 0,473] p < 0,001 |
| Totaloverlevelse Median [95 % CI], uker, 1-år total overlevelsesandel | 164,3 [145,1, 192,6] 82 % | 136,4 [113,1, 161,7] 75 % | 0,833 [0,687, 1,009] p = 0,045 |
| Responsgrad | | | Oddsforhold [95 % CI], p-verdi ^b |
| Samlet respons [n, %] Komplett respons [n, %] | 212 (60,1) 58 (16,4) | 75 (21,4) 11 (3,1) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

a: Tosidig log-ranktest som sammenligner overlevelseskurver mellom behandlingsgrupper.

b: Tosidig kontinuitetsjustert chi-kvadrattest.

Median varighet av eksponeringen for studiebehandling var signifikant lenger (44,0 uker) i lenalidomid/deksametasongruppen sammenlignet med placebo/deksametasongruppen (23,1 uker). Forskjellen ble forklart med en lavere grad av avbrudd av studiebehandlingen på grunn av mindre sykdomsprogresjon hos pasienter eksponert for lenalidomid/deksametason (39,7 %) enn hos pasienter som fikk placebo/deksametason (70,4 %).

5.2 Bivirkningsprofil

325 (92 %) av pasientene i gruppen som fikk lenalidomid/deksametason, fikk minst én bivirkning, sammenlignet med 288 (82 %) i gruppen som fikk placebo/deksametason [6].

De alvorligste bivirkningene var:

- Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Nøytropeni grad 4

De hyppigst observerte bivirkningene, som oppstod signifikant hyppigere i gruppen som fikk lenalidomid/deksametason enn i gruppen som fikk placebo/deksametason, var nøythropeni (39,4 %), tretthet (27,2 %), asteni (17,6 %), forstoppelse (23,5 %), muskelkrampe (20,1 %), trombocytopeni (18,4 %), anemi (17,0 %), diaré (14,2 %) og utslett (10,2 %).

5.3 Indirekte sammenligning mot bortezomib (Velcade)

Søker har foreslått at et refusjonskriterium skal være at thalidomid skal være forsøkt først. Den helseøkonomiske analysen sammenligner derfor lenalidomid med bortezomid. Legemiddelverket anser at dette er en fornuftig komparator da lenalidomid og bortezomid er aktuelle behandlinger etter thalidomid, og benyttes sekvensielt ved residiverende myelomatose.

Det finnes ikke kliniske studier som direkte sammenligner behandling med lenalidomid med behandling med bortezomib ved residiverende myelomatose. Firmaet har derfor foretatt en indirekte sammenligning av fase III studiene for lenalidomid (MM-009 og MM-010) og bortezomib (APEX). Som firmaet selv påpeker foreligger det en rekke forhold som begrenser en slik sammenligning. Men gitt denne usikkerheten får de følgende sammenligning av effektdata fra studiene, se Tabell 2.

Tabell 2

Table 9: Efficacy data for Rev/Dex and bortezomib during studies in RRMM

| | Update of the MM 009/010 studies Double Blind* | | APEX study Open-label*** | | Update of the APEX study**** Open-label | |
|--|---|------|-----------------------------------|-----|--|-----|
| | Duration of follow-up: 22 months | | Duration of follow-up: 8.3 months | | Duration of follow-up: 22 months | |
| | Rev/Dex | Dex | Bor | Dex | Bor | Dex |
| N (ITT population) | | | | | | |
| All patients | 353 | 351 | 333 | 336 | 333 | 336 |
| 1 previous treatment | 124 | 127 | 132 | 119 | 132 | 119 |
| 2 or more previous treatments | 229 | 224 | 201 | 217 | 201 | 217 |
| Median time to progression (months) | | | | | | |
| All patients | 11.1 | 4.6 | 6.2 | 3.5 | 6.2 | 3.5 |
| 1 previous treatment | 17.1** | 4.6 | 7.0 | 5.6 | | |
| 2 or more previous treatments | 10.5** | 4.6 | 4.9 | 2.9 | | |
| Complete responses (%) | | | | | | |
| All patients | 15.0 | 2.0 | 6.0 | 0.6 | 8.6 | 0.6 |
| 1 previous treatment | 15.8 | 2.5 | 6.3 | 1.8 | | |
| 2 or more previous treatments | 13.3 | 1.8 | na | na | | |
| Overall response – CR+RR+PR (%) | | | | | | |
| All patients | 60.6 | 21.9 | 38 | 18 | 43 | 18 |
| 1 previous treatment | 65.3 | 25.8 | 45 | 26 | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-------|-----------|----|-----------|------|
| 2 or more previous treatments | 58.1 | 19.8 | 34 | 13 | | |
| Median Survival (months) | 35* | 30.4* | 16.6 | NE | 29.8 | 23.7 |
| Survival at 1 year (%) | 82 | 75 | 80 | 66 | 80 | 67 |

* [23], ** [24], *** [16], **** [25], NE=Non evaluable

Kilde: Refusjonssøknaden

Til tross for usikkerheten knyttet til denne sammenligningen av kliniske effektdata, mener Legemiddelverket at i mangel av direkte sammenligninger eller andre data, er det rimelig at data fra denne indirekte sammenligningen benyttes i den helseøkonomiske analysen.

6 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LENALIDOMID (REVLIMID)

En kort oppsummering av modellen basert på refusjonssøknaden og refusjonssøkers presentasjon av denne på møte med Legemiddelverket 6. september 2010 gis under.

Refusjonssøker har gjort en kostnadseffektivitetsanalyse med kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) og per vunne leveår som utfallsmål. Pasientpopulasjonen er pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

6.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har i sin helseøkonomiske analyse gjort en indirekte sammenligning av lenalidomid(Revlimid)/deksametason versus bortezomib (Velcade). Dette skyldes at det ikke er utført studier som direkte sammenligner lenalidomid/deksametason versus bortezomib. Den indirekte sammenligningen er gjort på grunnlag av studier som sammenlignet hhv. lenalidomid/deksametason mot placebo/deksametason (studiene MM-009 og MM-010), og bortezomib mot placebo (APEX- studien).

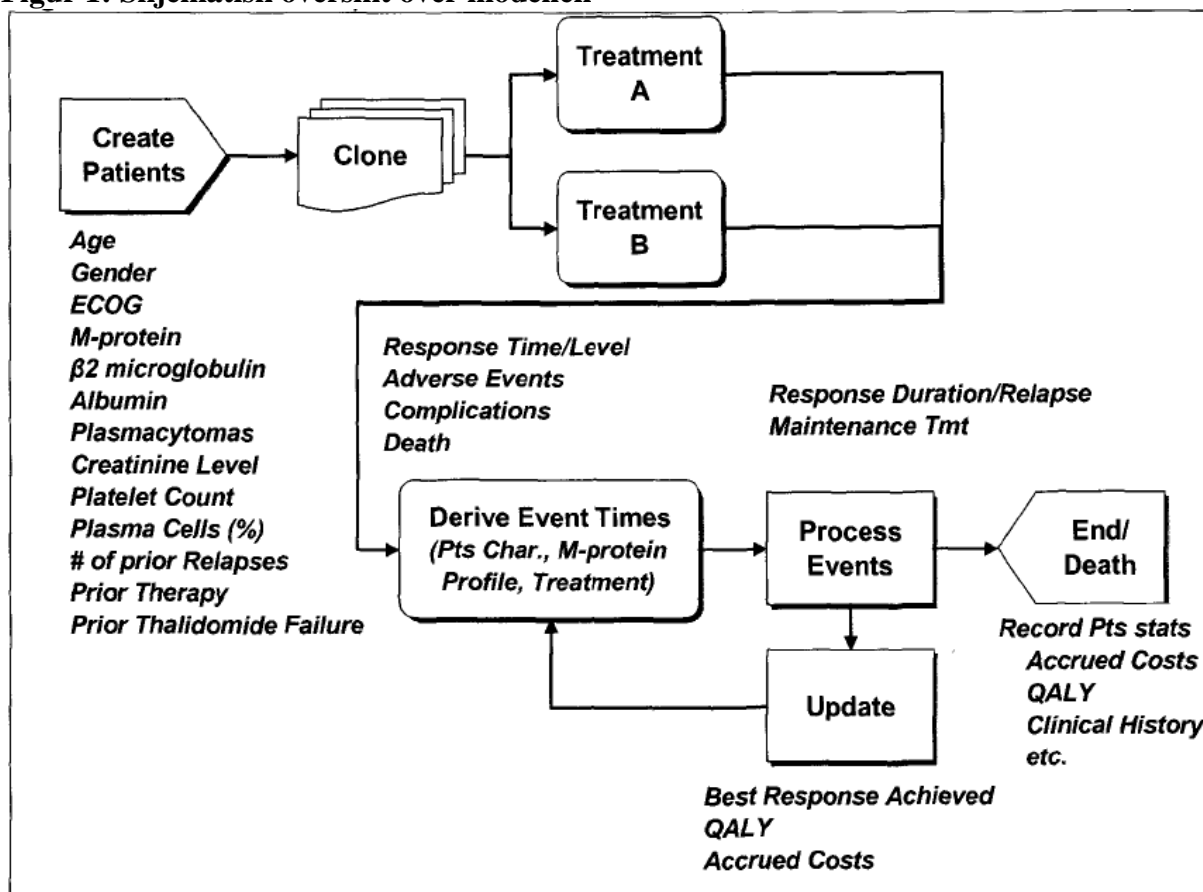
Modelleringen er gjort ved en ”*discrete event simulation*”, heretter kalt DES, for å simulere sykdomsforløpet for pasienter med myelomatose. Modelleringen er gjort med DES fordi man da slipper å bruke gjennomsnittsverdier for parametrene, og man kan heller benytte observerte individuelle pasientdata. I tillegg er det mulig å følge individuell pasienthistorie i modellen, noe søker påpeker er svært viktig fordi det har effekt på sykdomsforløpet til pasienter med myelomatose.

Pasientpopulasjonen som benyttes i modellen klones fra populasjonene i MM09- og MM10-studiene. Dette gjøres ved å slå sammen populasjonene i de to studiene og deretter dele denne totalpopulasjonen inn i fire grupper (datasett) etter beste oppnådde respons av behandling. Hver pasientprofil som brukes i modellen trekkes fra disse datasettene (bootstrap med tilbakelegging) i henhold til distribusjonen av beste oppnådde respons av behandling. Pasientprofilene blir så klonet og til slutt plassert i hver sin behandlingsgruppe. Kloningen foregår til den aktuelle responsgruppen (for eksempel komplett respons) for én av behandlingene er fylt opp, da trekkes de resterende man trenger til den andre behandlingsgruppen uten å klones. Man kloner altså flest mulig pasienter og dette sikrer at man får mest mulig likhet i pasientkarakteristikkene i behandlingsgruppene, noe som bedrer sannsynligheten for sammenlignbare resultater.

Når dette er gjort får de simulerte pasientene fordelt tidspunkt for bivirkninger, før de går over i hovedfasen av modellen der simuleringen starter ved legevistitt der aktuell behandling begynner. I denne fasen blir de sendt til aktuelle hendelser til bestemt tid. Hendelser kan være bivirkninger, sykehusinnleggelse, sykdomsprogresjon eller død. Før hendelsen prosesseres beregnes tid for neste hendelse, QALY og kostnader akkumulert frem til hendelsen. Selve

hendelsen behandles for seg og her oppdateres risikoer, kostnader som skyldes hendelsen påløper og eventuelle oppdateringer for tid til neste hendelse gjøres også. Når dette er gjort beveger pasienten seg videre i modellen. Pasientene forsvinner ut ved død, og simuleringen avsluttes når "end" nås (i base case er dette to år). Total overlevelse måles i to steg, først tid til progresjon fra behandlingsstart og så tid til død fra progresjon (mer om dette under). Bivirkninger, QALYer og kostnader holder modellen kontroll på og oppdaterer underveis. Simuleringen gjøres i programvaren ARENA (demonstrert på møte 6. september) og resultatene vises i excel. En skisse av modellens gang (hentet fra søknaden) er gjengitt under.

Figur 1: Skjematisk oversikt over modellen



Kilde: Refusjonssøknaden

En del personer hadde ikke komplette data fra studiene. For å slippe å måtte beregne sannsynligheter for hver av disse pasientene daglig i modellen valgte man å benytte estimerte "hazard functions". Overlevelseskurven for hver kohort ble utledet ved Kaplan-Meier og så ble daglig risiko estimert. En Weibull-modell ble funnet å passe best til dataene. Denne metoden gir altså estimater for TTP og overlevelse for de pasientene man har mangelfulle data på.

Pasienter for hvilke det manglet nødvendig informasjon for å klassifisere responsen, ble ekskludert fra modellen. Studiene ga grunnlag for å beregne hyppighet av bivirkninger for behandlingene. Bivirkningene for behandlingene er en viktig komponent for å anslå det totale kostnadsbildet. I base case ble perspektivet i analysen som nevnt satt til to år og diskonteringsraten for både helseeffekter og kostnader ble satt til 4 %. Dette ble testet i sensitivitetsanalysen.

Legemiddelverket vurderer modellen til å være egnet for bruk i denne analysen, men vil legge til at bruk av proprietær programvare vanskeliggjør fullt innsyn for Legemiddelverket.

6.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

I modellen beregnes individuell overlevelse i to steg; tid til progresjon fra initiering av behandling og tid fra progresjon til død. Summen av disse periodene gir den totale overlevelsen. Behandlingseffekt er hentet fra de sammenslåtte dataene fra studiene MM-009 og MM-010 for lenalidomid og fra APEX for bortezomib. Dette ga en fordeling på oppnådd respons som vist i tabell 3. Livskvalitetsdata som er benyttet er EQ-5D, men disse verdiene er ikke målt i studiene; analysen benytter verdier fra Van Agthoven (2004) [7]. Denne studien tar utgangspunkt i at for denne aldersgruppen ellers i samfunnet er EQ-5D 0,81. I base-case-scenariot er dette benyttet for tilstandene som ikke er progressive (PD), dvs. stabil (SD), delvis respons (PR) og komplett respons (CR). For de som har progressiv sykdom benyttes verdien 0,64. Studien verdiene er hentet fra inkluderte kun 26 personer og disse verdiene vil derfor naturligvis være usikre.

Tabell 3

Table 16: Treatment efficacy

| Best Response Achieved | Rev/Dex* | Bortezomid** |
|---------------------------|----------|--------------|
| Overall population | | |
| Complete Response | 16.11% | 9.00% |
| Partial Response | 48.94% | 34.00% |
| Stable Disease | 32.52% | 50.00% |
| Progressive Disease | 2.43% | 7.00% |

*Pooled data from the MM-009 and MM-010 and excluding non-evaluable patients;

** APEX trial data.

Kilde: Refusjonssøknaden

Lenalidomid er definert som "Orphan drug" av EMEA og behandlingen gjelder få pasienter. Det er derfor ikke lett å oppdrive studier som rapporterer nytteverdier. Legemiddelverket godtok også livskvalitetsdataene fra denne studien i sin saksbehandling av refusjonssøknaden for thalidomid [8].

Legemiddelverket er enig i at disse dataene for livskvalitet er de beste tilgjengelige, og det er rimelig å bruke dem til tross for usikkerheten som er knyttet til dem.

Resultatene i modellen viser forlenget levetid og økt livskvalitet (diskontert) for lenalidomid vs. bortezomib. Da søknaden ble skrevet var enda ikke median for forlenget levetid nådd slik at estimert LYG for lenalidomid var 4,06 år mens for bortezomib var det 3,11 år, altså en forskjell på 0,95 år. Kvalitetsjusterte leveår per pasient var 2,95 for lenalidomid mot 2,19 for bortezomib, altså en forskjell på 0,76 QALY.

6.3 Kostnader

Analysen er utført fra perspektivet til en norsk tredjepartsfinansierer. Kun direkte kostnader er inkludert i analysen. Indirekte kostnader ble antatt å være minimale og er ikke inkludert i analysen. Dette skyldes at pasientpopulasjonen i studiene MM-009 og MM-010 i gjennomsnitt er godt over 60 år slik at indirekte kostnader ved tapt produksjon antas å være ubetydelige for resultatene. Ubestemte kostnader er vanskelig å måle og er ikke nevnt.

6.3.1 Direkte kostnader

De direkte kostnadene er tredelt. Det er medikamentelle kostnader, kostnader grunnet bivirkninger (både medikamentell behandlingsskostnad og kostnader ved eventuell sykehusinnleggelse) og kostnader til prøvetaking for å overvåke sykdommen.

De medikamentelle kostnadene for legemidlene er basert på priser fra Legemiddelverket [6], og i tillegg er injeksjonskostnaden for bortezomib estimert fra DRG. Dosereduksjoner og pauser i behandlingen er inkludert for lenalidomid, men ikke for bortezomib. Dette skyldes at det ikke er tilgang på data for dette for bortezomib, men fordi bortezomib kommer i ampuller vil man etter bruk måtte kaste ampullen med resten, uavhengig av mengden som brukes. Dosereduksjon vil derfor ikke ha effekt på kostnaden ved bruk fordi en hel ampull benyttes uansett.

Kostnader knyttet til bivirkninger er basert på behandlingsregime for bivirkningene og legemiddelpriser hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. I tillegg beregnes antall innleggelser på sykehus grunnet bivirkninger og kostnader knyttet til dette ved hjelp av tall fra Helsedirektoratet (Innsatsstyrt finansiering) og Legeforeningen (Normaltariff for privat spesialistpraksis).

I oppfølgingen av pasienten kreves det mye prøvetaking og mange laboratorietester. Kostnadene knyttet til enkeltvisitter beregnes ved at man har basert seg på flere kilder, for eksempel offisielle prislistor, forskrifter og artikler der forfatterne har forsøkt å kartlegge

kostnader. Hyppigheten av testingen avhenger av om pasienten har tilbakefall eller om det er en periode uten sykdomsaktivitet. I tillegg har man testfrekvens for pasientpopulasjonen. Til sammen gir dette kostnadene knyttet til sykdomsovervåkingen.

6.3.2 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Det er klart fra modellresultatene at det er de medikamentelle kostnadene som utgjør størsteparten av de totale kostnadene. Beregnet gjennomsnittskostnad per pasient i base case (modellsimulering over 2 år) for lenalidomid er beregnet å bli 689 207 NOK hvorav medikamentkostnaden står for 664 700 NOK. Tilsvarende for bortezomib er kostnaden beregnet å bli 500 962 NOK hvorav 474 832 NOK er medikamentell kostnad. Forskjellen i gjennomsnittlig total kostnad er da 188 245 NOK.

Bivirkningskostnadene er beregnet til gjennomsnittlig henholdsvis 2 018 NOK for lenalidomid og 1 956 NOK for bortezomib, altså en svært liten forskjell på 62 NOK. Sykdomsovervåkingen estimeres til 22 489 NOK for lenalidomid og 24 173 NOK for bortezomib, som gir en forskjell på 1 684 NOK.

6.3.3 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Kostnadene er høyere for lenalidomid, men modellresultatene viser også en økning i leveår og i kvalitetsjusterte leveår ved bruk av lenalidomid sammenliknet med bortezomib. Kostnad per økt leveår i base case for lenalidomid er beregnet å være 198 714 NOK. Kostnad per økt QALY er tilsvarende beregnet å være 247 078 NOK, dette kalles inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER).

6.4 Sensitivitetsanalyse (diskontering etc)

Resultatene over er naturligvis beheftet med usikkerhet og dette ble undersøkt i en inkludert enveis sensitivitetsanalyse som, etter oppfordring fra Legemiddelverket, ble illustrert med tornadodiagram. Dette viste at det var diskontering som virker sterkest på resultatene, og når diskonteringsraten ble variert fra 0 % - 8 % varierte resultatene fra 196 782 NOK til 289 239 NOK per QALY.

Nytteverdiene ga også utslag på resultatene, og når de ble endret $\pm 10\%$ endret ICER seg fra omtrent 225 000 NOK til i underkant av 280 000 NOK. Kostnadene ble også endret $\pm 10\%$, og dette endret ICER i omtrent samme område, fra 222 370 NOK til 271 786 NOK.

6.5 Oppsummering av de økonomiske nøkkeldata

En DES-modell ble brukt i den helseøkonomiske analysen, og synes å passe godt til formålet. Modellen har inkludert relevante elementer og baserer seg på det beste som foreligger av dokumentasjon. Det er ikke så mye som man kunne ønske, men er etter Legemiddelverkets mening tilstrekkelig for å gjennomføre analysen.

Usikkerhet i analysen skyldes flere momenter. QALY-dataene som foreligger er usikre fordi de hentes fra én studie som inkluderer få pasienter. Det er nødvendig å basere seg på denne studien alene i mangel på andre studier. I studiene MM-009 og MM-010 gikk ikke alle pasientene gjennom hele forløpet (nådde sin best oppnådde respons, fikk progresjon eller døde) i løpet av studieoppfølgingen. Dette medførte at ikke hele populasjonen hadde komplette data. Dette ble løst i den helseøkonomiske analysen ved å beregne dette. Slike beregninger, for pasienter som ikke hadde komplette data, bidrar også til å gjøre analysen mer usikker. Det er gjort ved å bruke veletablerte metoder, og gitt tilgjengelig dokumentasjon var det nødvendig.

Modellens resultater viser at lenalidomid gir økt overlevelse og øker de kvalitetsjusterte leveårene sammenliknet med bortezomib. Preparatet er også dyrere, men inkrementell kostnadseffektivitetsratio er innenfor det som regnes å være kostnadseffektivt.

Det er ikke gjort noen flerveis sensitivitetsanalyse, men resultatene er relativt stabile i de enveis sensitivitetsanalysene som er gjort. ICER er robust for endringene i de aktuelle variablene og holder seg i området som for den aktuelle populasjonen regnes å være kostnadseffektivt.

Legemiddelverket har vurdert den økonomiske analysen til å være tilstrekkelig til å sannsynliggjøre resultatene til tross for flere usikre elementer.

7 DISKUSJON

Omkring 300 personer får diagnosen myelomatose hvert år, og det er stabil prevalens i Norge. Det finnes behandling, men ingen kur for myelomatose, og gjennomsnittlig levetid med behandling er i dag omkring 3 år.

To randomiserte kontrollerte studier (MM-009 og MM-010) målte effektiviteten og sikkerheten av lenalidomid ved behandling med lenalidomid pluss deksametason mot behandling med bare deksametason hos tidligere behandlede pasienter med myelomatose. Resultatene av forhåndsplanlagte interimanalyser viste signifikante forskjeller, og førte til en avblinding i begge studier for å gi pasientene i placebo/deksametasongruppen mulighet til å få behandling med lenalidomid/deksametason-kombinasjonen.

Søker har foreslått at et refusjonskriterium skal være at thalidomid skal være forsøkt først. Den helseøkonomiske analysen sammenligner derfor lenalidomid med bortezomid, som begge er aktuelle behandlinger etter thalidomid. Det gjøres ved en indirekte sammenligning av kliniske data fordi det ikke finnes direkte sammenligninger av legemidlene. APEX-studien er kilde til data for bortezomib, mens de nevnte studiene MM-009 og MM-010 gir data for lenalidomid. Det er knyttet usikkerhet til elementer av analysen, men Legemiddelverket mener tilgjengelig og relevant informasjon er benyttet og at dette er tilstrekkelig til å sannsynliggjøre resultatene.

Den helseøkonomiske analysen viser resultater som er innenfor det som regnes for å være kostnadseffektivt. Sensitivitetsanalysen viste at resultatet var rimelig robust for endringer i parametrene/variablene.

Utgifter til behandling med lenalidomid dekkes i dag ved individuell refusjon, og i 2009 var det 100 % innvilgelse av søknader om individuell refusjon. Det er rimelig å anta at dette vil være tilfellet også fremover, men skulle søknad om individuell refusjon eventuelt ikke innvilges vil bidragsordningen være aktuell slik at staten likevel vil dekke mesteparten av utgiftene. Vedlagte beregninger viser at de totale kostnadene til behandling er høye og antas i 2010 å ligge på i overkant av 23 000 000 NOK. Budsjettberegningene viser at fordi populasjonen er liten og ikke forventes å vokse vesentlig vil ikke de budsjettmessige konsekvensene overstige bagatellgrensen i 2014, da utgiftene beregnes til å bli i overkant av 27 000 000 NOK. Antatt samlet merkostnad for lenalidomid dekket av Folketrygden etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon vil altså ligge under 5 millioner NOK i 2014.

8 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener på grunnlag av den vurderte dokumentasjonen at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med lenalidomid er kostnadseffektivt i forhold til bortezomib når Thalidomid er forsøkt først.

9 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER

Søker har beregnet antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år fram i tid av at Revlemid (lenalidomid) innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Søker beregnet antatte legemiddelutgifter fem år framover i scenariet hvor Revlemid får forhåndsgodkjent refusjon i år 2010. Utgiftene i scenariet der Revlemid ikke får forhåndsgodkjent refusjon ble også

beregnet og trukket fra utgiftene i scenariet med forhåndsgodkjent refusjon, slik at netto utgiftsvirkning ble beregnet.

Helse- og omsorgsdepartementet har imidlertid lagt føringer for beregninger av utgifter til individuell refusjon. Det er utgifter til individuell refusjon det året refusjon innvilges som skal benyttes. Det er altså ikke anledning til å beregne inn en økning i utgifter til individuell refusjon.

Søker og Legemiddelverket avklarte dette på møte 6. september, og søker sendte deretter inn oppdaterte budsjettberegninger. De budsjettmessige konsekvensene ender under bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år fem etter innvilging av forhåndsgodkjent refusjon. Det skyldes nye mer presise beregninger av sykluser og oppdatert salgsfordeling av de forskjellige styrkene. De nye syklusene er beregnet mer detaljert ved å bruke antall pasienter og antall omsatte DDD for lenalidomid fra Reseptregisteret for 2009 [9].

Antall pasienter er basert på oppdaterte tall fra Reseptregisteret for 2009, men den beregnede økningen i antall pasienter per år fremover er liten. Dette er en rimelig antagelse med tanke på utbredelsen av sykdommen og gjennomsnittlig levetid etter diagnose, se avsnitt 4.1.1. Dette understøttes av kliniker SLV har vært i kontakt med. Kliniker mente rutinene for søknad på individuell refusjon var så gode at det ikke begrenset deres forskrivning av lenalidomid til de pasientene de mente burde få dette. Hun så ingen grunn for å forvente endret forskrivningsmønster fremover da thalidomid fortsatt er førstelinjebehandling, og fordi legemidlene brukes sekvensielt. Klinikerne forsøker å bruke preparatene lengst mulig fordi når pasienten slutter å svare på en behandling ønsker man å fortsatt ha andre legemidler tilgjengelig. Det er derfor ønskelig at pasientene får én behandling så lenge som mulig. Det må likevel presiseres at dette ikke er sikre antagelser, og det skal ikke mer enn noen få pasienter til før man likevel ender over bagatellgrensen.

Syklusene fremkom på følgende måte:

I henhold til Reseptregisteret var antall pasienter som brukte lenalidomid 106 i 2009 og antall omsatte DDD av lenalidomid 16 576. En DDD for lenalidomid er definert å være 10 mg. Ved å dele totalt antall mg ($DDD \times 10$) på gjennomsnittsdosen i salgsfordelingen finner vi totalt antall dager i sykluser for hele populasjonen. Ved å dele på dager med bruk per syklus (21) finner vi totalt antall sykluser, og ved å dele på antall pasienter (106) finner vi gjennomsnittlig antall sykluser per pasient.

Dette gir 3,9 sykluser i 2009, og dette er beregnet også for 2010 og deretter en økning på 0,1 per år slik at i 2014 er det 4,3 sykluser per pasient. Dette er svært mye mindre enn de 7 syklusene man beregnet i den originale beregningen.

Legemiddelverket er enige i at dette er en rimelig måte å beregne syklusene på og at dette er et mer sannsynlig scenario enn det opprinnelig innsendte.

Med bakgrunn i de beregnede sykluser og salgsfordelinger finner refusjonssøker at utgiftene til refusjon, gitt at refusjon innvilges, i 2014 vil bli 27 245 406 NOK. Utgiftene til individuell refusjon som skal trekkes fra er utgiftene i det året det innvilges refusjon, det vil i dette tilfellet si 2010.

Utgiftene i 2010 er oppgitt å bli 23 006 746 NOK og dette er det rimelig å anta at også vil være utgiften til individuell refusjon gitt at det ikke innvilges generell refusjon. Konsekvensen for budsjettet blir en økning i utgiftene for Folketrygdens legemiddelbudsjett på 4 238 660 NOK, økningen er altså under bagatellgrensen.

Statens legemiddelverk, 11-11-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Fredrik Holmboe
forsker

Berte Hedding
forsker

10 REFERANSER

1. Wisloff, F., et al., *Høydosebehandling med autolog stamcellestotte - endelig et fremskritt ved myelomatose*. Tidsskrift - Norske Lægeforening, 2001. **121**(20): p. 2402-2406.
2. (NEL), N.E.L., *Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL)*. 2009.
3. Palumbo, A. and S.V. Rajkumar, *Treatment of newly diagnosed myeloma*. Leukemia, 2009. **23**(3): p. 449-456.
4. Kreftregisteret, Oslo: *Kreftregisteret*, in *Cancer in Norway 2008*. 2009.
5. Kumar, S.K., et al., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2516-20.
6. Legemiddelverk, S., *Statens Legemiddelverk*. 2009.
7. Van Agthoven, M., et al., *A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma:: a prospective randomised phase III study*. European Journal of Cancer, 2004. **40**(8): p. 1159-1169.
8. Legemiddelverk, S., *Refusjonsvedtak thalidomid*. 2009, Statens Legemiddelverk.
9. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret*. 2010. Available from: <http://www.reseptregisteret.no>.

