

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_070 - Denosumab
(Xgeva)

Forebygging av skjelettrelaterte
hendelser (SRE) ved myelomatose

02.04.2020

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

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Xgeva (denosumab). Legemiddelverket har gjort en oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet, legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av denosumab på et avgrenset bruksområde; Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (SRE) hos pasienter med myelomatose som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater.

Legemiddelverket har også gjort en overordnet vurdering av en innsendt kostnad per QALY analyse der bruk av denosumab sammenliknes med ingen forebyggende behandling for SRE. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen og innspill fra kliniske eksperter.

Bakgrunn

Benmetastaser er en alvorlig komplikasjon til kreftsykdom. Skjelettmetastaser gir ofte opphav til skjelettrelaterte hendelser (SRE), som patologiske frakturer, ryggradskompresjon, behandling i form av bestråling eller kirurgisk inngrep i benvev. SRE medfører omfattende morbiditet og redusert livskvalitet. Denosumab brukes til å forbygge SRE der det foreligger osteolytiske metastaser. Mer enn 90 % av pasientene med myelomatose utvikler osteolytiske forandringer under sykdomsforløpet. Forebyggende behandling av SRE er en støttende behandling som skal supplere stråleterapi og den systemiske behandlingen av grunnlidelsen.

Denosumab er tidligere metodevurdert under blåreseptordningen for pasientgruppen med skjelettmetastaser fra solide svulster. Konklusjonen fra metodevurderingene for denne pasientgruppen var at denosumab ikke er et kostnadseffektivt legemiddel sammenliknet med zoledronsyre. Beslutningen i RHF'ene var at denosumab ikke skal brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer med mindre zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker. (ID2014_003, <https://nyemetoder.no/metoder/denosumab-xgeva>).

Den generelle kliniske effekten mht. forebygging av SRE ved myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Effekt av denosumab mht. å forebygge SRE ved myelomatose vurderes å være tilsvarende som for zoledronsyre. For zoledronsyre, som er dagens standardbehandling, har det vært generisk konkurranse i Norge siden 2013 og legemidlet har en vesentlig lavere pris enn denosumab. På gruppenivå er denosumab derfor ikke kostnadseffektiv behandling sammenliknet med zoledronsyre for pasienter med myelomatose.

For undergruppen av pasienter som ikke kan benytte bisfosfonater finnes det ikke andre behandlingsalternativer. Dette gjelder i første rekke pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Denosumab er allerede innført ved et liknende bruksområde (benmetastaser forårsaket av solide tumorer) og potensielle pasienter og budsjettkonsekvensene er begrenset. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått at det vil være 15-45 pasienter med myelomatose

årlig i Norge som ikke kan bruke zoledronsyre som forebyggende behandling for SRE, og som er aktuelle for denosumab.

Effektdokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for utvidet indikasjonen for denosumab (myelomatose) er en randomisert kontrollert studie som sammenlignet denosumab med bisfosfonatet zoledronsyre. Studien inkluderte 1 718 pasienter med nylig diagnostisert myelomatose med minst en benlesjon og pasientene fikk enten denosumab eller zoledronsyre hver 4. uke.

Det primære utfallsmålet var påvist non-inferioritet (ikke dårligere enn) for tid til første SRE for denosumab sammenlignet med zoledronsyre. Denosumab ble påvist å være «ikke dårligere enn» zoledronsyre mht. tid til første SRE. Pasientpopulasjonen i studien er vurdert å være i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis mht. grunnbehandling for myelomatose, forekomst av benlesjoner og andel med tidligere SRE.

Det finnes ingen direkte studier av denosumab vs. ingen behandling for den aktuelle pasientgruppen. Amgen har derfor måtte anta at denosumab har samme effektforskjell som zoledronsyre vs. ingen behandling. Som grunnlag for estimere SRE rater ved ingen forebyggende behandling utover grunnbehandling ved myelomatose, benytter Amgen tidligere studier der zoledronsyre er sammenliknet med ingen forebyggende behandling. Studiene viser at zoledronsyre reduserer forekomst av SRE sammenliknet med ingen forebyggende behandling.

Foreløpig foreligger det heller ikke data fra kliniske studier hos pasienter med myelomatose som samtidig har sterkt redusert nyrefunksjon. Denosumab har imidlertid godkjent bruk (MT) også hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, og legemidlet har vært på markedet i Norge siden 2011 med kontinuerlig bivirkningsovervåkning. Det pågår en utprøverinitiert fase 2 studie med denosumab i USA som inkluderer pasienter med myelomatose og sterkt redusert nyrefunksjon, men foreløpig foreligger det ikke resultater fra denne studien.

Noen studier viser at tillegg av bisfosfonater til grunnbehandlingen ved myelomatose kan forbedre progresjonsfri overlevelse (PFS) eller totaloverlevelse (OS) hos pasienter med myelomatose (1). I analysen som er sendt inn av Amgen er det lagt til grunn at behandling med denosumab ikke påvirker PFS eller totaloverlevelse sammenliknet med ingen forebyggende behandling.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Med utgangspunkt i Amgens modell har Legemiddelverket beregnet et gjennomsnittlig QALY-tap på 11,6 QALY ved hovedtilstanden myelomatose basert på den generelle prognosen hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke får forebyggende behandling for SRE.

Hvis beregningene tar utgangspunkt kun i selve hendelsen det forebygges mot dvs. SRE, utgjør det prognostiske tapet av SRE i gjennomsnitt et QALY tap på 0,75 hos pasienter som ikke får forebyggende behandling.

Kostnadseffektivitet

Dette er en forenklet vurdering av forebyggende behandling av SRE med denosumab vs. ingen behandling for pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre hos pasienter med myelomatose. Da pasientantallet og budsjettkonsekvensene er begrenset og denosumab allerede er innført ved et liknende bruksområde (benmetastaser ved solide tumorer) er det ikke gjort noen grundig gjennomgang av alle forutsetningene i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke laget et eget hovedscenario. Vi har imidlertid vurdert Amgens innsendte analyse og noen av deres antakelser som har størst betydning for resultatene.

I fravær av data har Amgen i sin analyse antatt at denosumab ikke påvirker hverken OS eller PFS sammenliknet med ingen behandling, kun forekomst av SRE. I nyere metaanalyser basert på studier der zoledronsyre er sammenliknet med ingen forebyggende behandling rapporteres det om en effekt på OS ved forebygging av SRE ved myelomatose (1). Amgens antagelse om ingen effekt av denosumab på OS eller PFS sammenliknet med ingen behandling kan derfor være en konservativ.

Amgens hovedanalyse, hvor det er gjort antagelse om at denosumab ikke påvirker PFS eller OS sammenliknet med ingen behandling, viser at denosumab både gir en helsegevinst og er kostnadsbesparende (dominant) sammenliknet med ingen behandling. Legemiddelverket har følgende kommentarer til analysen:

- Kliniske eksperter vurderer at pasientpopulasjonen i effektstudien med denosumab er i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis mht. grunnbehandling for myelomatose, forekomst av benlesjoner, andel med tidligere SRE og andre prognostiske faktorer.
- I hovedanalysen har imidlertid Amgen oppjustert SRE-ratene fra effektstudien basert på data fra observasjonsstudier og registerdata. Dette gjelder både pasienter som får denosumab og de som ikke får noen behandling. Studiene som er brukt for å oppjustere SRE ratene er basert på pasienter med metastaser fra solide tumorer (denosumab og ingen behandling), og vurderes å ha begrenset relevans og overførbarhet til pasienter med myelomatose. Det fremkommer heller ikke hvordan justeringsfaktoren er beregnet. Legemiddelverket mener derfor at en analyse basert på SRE rater direkte fra den kliniske studien er mest relevant og robust mht. å estimere effekt av denosumab på forekomst av SRE hos pasienter med myelomatose.
- Hvis SRE rater basert på den kliniske studien med myelomatosepasienter brukes i analysen og bivirkninger inkluderes, endrer resultatet seg fra at denosumab er et dominant alternativ til at merkostnaden for denosumab sammenliknet med ingen behandling blir ca. 380 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Xgeva ved behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen, dvs. hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, vil være fra 0,7 - 2 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og er basert på klinikernes antagelser om at 15-45 pasienter er aktuelle for behandling med Xgeva per år og at behandlingen ikke vil erstatte annen behandling.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 SKJELETTRELATERTE HENDELSER (SRE) HOS PASIENTER MED MYELOMATOSE.....	10
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 FOREBYGGING AV SRE VED MYELOMATOSE.....	11
1.4.1 <i>Behandling med Xgeva</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av denosumab i behandlingstilbudet</i>	12
1.4.4 <i>Komparator</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.1.1 <i>Kliniske studier med denosumab hos pasienter med myelomatose</i>	14
2.1.2 <i>Dokumentasjonsgrunnlag for å estimere effekt på SRE ved «ingen forebyggende behandling»</i>	17
3 ØKONOMISK ANALYSE	19
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	25
APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	27
APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	31
REFERANSER.....	35
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	36

LOGG

Bestilling:	ID2017_070; Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft).
Forslagstiller:	Staten legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Amgen Europe B.V.
Preparat:	Xgeva
Virkestoff:	Denosumab
Indikasjon:	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av ben, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet
ATC-nr:	M05BX04
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.08.2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11.06.2019
Klinikere kontaktet for første gang	Desember 2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	Februar 2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	01-04-2020
Saksbehandlingstid:	303 dager, inkludert 12 dager for innspill hos Amgen
Saksutredere:	Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Anders Waage, Fredrik Schjesvold, Einar Haukås.
<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

ASCT Autolog stamcelletransplantasjon

APT Absolutt prognosetap

AUP Apotekens utsalgpris

CUA Cost-Utility-Analyse

HR Hazard Ratio

KM Kaplan Meier kurven

LYG Vunne leveår

MM- Myelomatose

NDMM Nydiagnostisert Myelomatose

NMA Nettverksmetaanalyse

NOK Norske kroner

ONJ osteonekrose av kjeven

OS Totaloverlevelse

PFS Progresjonsfri overlevelse

QALY Kvalitetsjusterte leveår

RANKL RANK ligand

RCT Randomisert kontrollert studie

RR- Risk Ratio

SRE(s) Skjelett-relatert- hendelse(r)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Det ble bestilt en hurtig metodevurdering av denosumab (Xgeva) i august 2017 for en indikasjonsutvidelse som omfatter forebygging av skjelettrelaterte hendelser (SRE) hos voksne med myelomatose (beinmargskreft) (ID2017_040).

Denosumab er tidligere metodevurdert under blåreseptordningen for pasientgruppen med skjelettmetastaser fra solide svulster

(https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf) og det ble gjort en

oppdatert vurdering ifm. overføring av finansieringsansvaret for denosumab til sykehus i 2014

(ID2014_003, <https://nyemetoder.no/metoder/denosumab-xgeva>). Konklusjonen fra

metodevurderingene for pasientgruppen med skjelettmetastaser fra solide svulster var at denosumab

ikke er et kostnadseffektivt legemiddel sammenliknet med zoledronsyre. Beslutningene i RHF'ene var at

denosumab ikke skal brukes til forebygging av SRE ved benmetastaser fra solide tumorer med mindre

zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker. Metodevurderingen belyste ikke

kostnadseffektiviteten av denosumab sammenliknet med ingen behandling hos denne pasientgruppen.

Basert på resultater fra den kliniske studien som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen for denosumab

til bruk hos pasienter med myelomatose kan det ikke konkluderes med at denosumab har bedre effekt

eller en mer gunstig bivirkningsprofil enn zoledronsyre. Effekt av denosumab mht. å forebygge SRE

vurderes å være tilsvarende som for zoledronsyre. For zoledronsyre, som er dagens standardbehandling,

har det vært generisk konkurranse i Norge siden 2013 og legemidlet har en vesentlig lavere pris enn

denosumab. På gruppenivå er denosumab derfor ikke kostnadseffektiv behandling sammenliknet med

zoledronsyre for pasienter med myelomatose.

Legemiddelverket hadde et møte med Amgen i desember 2018 hvor de ble rådet til å levere inn en

forenklet helseøkonomisk analyse for pasientgruppen som av medisinske grunner ikke kan bruke

zoledronsyre, dvs. pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon.

Forebyggende behandling av SRE med denosumab eller zoledronsyre skal supplere stråleterapi og den

systemiske behandlingen av grunnlidelsen. Pasientgruppen som ikke kan bruke zoledronsyre har ingen

forebyggende behandlingalternativer, annet enn anti-myelombehandling og strålebehandling.

Amgen leverte i juni 2019 en kostnad per QALY-analyse der bruk av denosumab sammenliknes med ingen

forebyggende behandling av SRE hos pasienter med myelomatose som ikke kan bruke zoledronsyre.

1.2 SKJELETTRELATERTE HENDELSER (SRE) HOS PASIENTER MED MYELOMATOSE

Mer enn 90 % av pasientene med myelomatose utvikler osteolytiske forandringer under sykdomsforløpet. Osteolytiske metastaser gir ofte opphav til SRE, som patologisk fraktur, strålebehandling av skjelett, benkirurgi eller ryggmargskompresjon. SRE kan gi omfattende morbiditet og redusert livskvalitet. Formålet med behandlingen med bisfosfonater eller denosumab er å forebygge SRE der det foreligger osteolytiske metastaser, med eller uten ledsagende smerter. Forebyggende behandling av SRE er en støttende behandling som skal supplere stråleterapi og den systemiske behandlingen av grunnlidelsen.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Basert på innspill fra kliniske eksperter anslås det at 15-45 pasienter er aktuelle for behandling med denosumab per år.

Anslaget er basert på at det var 455 pasienter som fikk diagnosen myelomatose i 2018 og antagelser om at ca. 70 % av nydiagnostiserte pasienter vil ha benaffeksjon/lesjoner og dermed være aktuelle for forebyggende behandling av SRE. Av disse pasientene anslår kliniske eksperter videre at 5-15 % har sterkt redusert nyrefunksjon og ikke kan bruke zoledronsyre. Disse pasientene er dermed aktuelle for behandling med denosumab.

Kliniske eksperter anslår også at mellom 2-5% av pasientene har økt risiko for osteonekrose i kjeven og disse pasientene skal ikke behandles hverken med zoledronsyre eller denosumab.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

I Legemiddelverkets retningslinjer står det at for tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden), er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes. Denosumab skal brukes til å forebygge SRE som er en følgeplage hos pasienter med myelomatose. Det er derfor i utgangspunktet alvorlighetsgraden av SRE isolert og ikke av hovedtilstanden myelomatose som skal beregnes og brukes i prioriteringsbeslutningen.

En stor andel pasienter med myelomatose (ca 90%) utvikler osteolytiske forandringer under sykdomsforløpet og mange (ca. 70%) har benlesjoner allerede ved diagnosetidspunktet. En stor andel av pasientene vil derfor oppleve SRE.

SRE inkluderer et bredt spekter av helsetilstander, fra asymptomatiske frakturer til ryggmargskompresjon. Konsekvenser av alvorlige SRE kan inkludere smerter, nedsatt mobilitet, nummenhet og lammelse og SRE er et pasientrelevant utfallsmål. Alvorlighetsgraden vil variere avhengig av type SRE.

Selv om alvorlige SRE er forårsaket av kreften, vil SRE i seg selv også kunne påvirke overlevelsen ved myelomatose (hovedtilstand). Det er studier som rapporterer at forebyggende behandling av SRE også bedrer OS (1). Det er derfor vanskelig å definere SRE kun som en isolert følgeplage ved myelomatose.

Vi mener derfor at det også er nødvendig å presentere alvorlighetsgraden av hovedtilstanden. Amgen har utført beregninger av alvorlighetsgrad basert på den generelle prognosen hos pasienter med

nyligdiagnostisert myelomatose som ikke får forebyggende behandling for SRE. Med utgangspunkt i Amgens modell har Legemiddelverket beregnet et gjennomsnittlig QALY-tap på 11,6 QALY for denne pasientgruppen.

Hvis beregningene tar utgangspunkt kun i hendelsene det forebygges mot dvs. SRE, vil alvorlighetsgraden beregnes til å være forholdsvis lav. I Amgens modell utgjør det prognostiske tapet av SRE i gjennomsnitt et QALY tap på 0,750 hos pasienter som ikke får forebyggende behandling. (Se Appendix 3 for alvorlighetsberegninger).

1.4 FOREBYGGING AV SRE VED MYELOMATOSE

1.4.1 Behandling med Xgeva

Indikasjon

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av ben, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Behandling av voksne og skjelettmodne ungdommer med kjempecelletumor i ben som er uresekerbar, eller der det er sannsynlig at kirurgisk reseksjon vil medføre alvorlig morbiditet.

Virkningsmekanisme

RANKL finnes som et transmembrant eller oppløselig protein. RANKL er av avgjørende betydning for dannelsen, funksjonen og overlevelsen av osteoklaster, den eneste celletypen som står for benresorpsjon. Økt osteoklast-aktivitet, stimulert av RANKL, er en viktig mediatorsubstans for bennedbrytning ved metastatisk bensykdom og myelomatose. Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som gjenkjenner og binder seg med høy affinitet og spesifisitet til RANKL. Dette forhindrer RANKL/RANK-interaksjonen og fører til at osteoklastene reduseres i antall og funksjon, noe som dermed reduserer benresorpsjon og kreftindusert destruksjon av ben.

Dosering

Forebygging av SRE hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet: Anbefalt dose er 120 mg administrert som en enkelt subkutan injeksjon en gang hver 4. uke i låret, magen eller overarmen.

Bivirkninger

Hypokalsemi er en identifisert som en viktig risiko ved bruk av denosumab. Dataene indikerer at rapporterte bivirkninger av hypokalsemi, alvorlig hypokalsemi og lave kalsiumverdier er mer vanlig hos denosumab-behandlede pasienter sammenlignet med zoledronsyre. Dette gjenspeiles i preparatomtalen (Avsnitt 4.8). Osteonekrose i kjeven er også identifisert som en viktig risiko ved bruk av denosumab. Det er observert en høyere forekomst av osteonekrose i kjeven (ONJ) i gruppen som fikk denosumab sammenlignet med zoledronsyre i preventive kliniske studier av SRE. Den høyeste forekomsten av ONJ ble observert i studien av pasienter med myelomatose hvor ONJ ble bekreftet hos 5,9 % av pasientene behandlet med denosumab og hos 3,2 % av pasientene behandlet med zoledronsyre. Andre vanlige bivirkningene av denosumab er muskel- og skjelettsmerter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som får dialyse, har større risiko for å utvikle hypokalsemi. Risikoen for å utvikle hypokalsemi og medfølgende forhøyet paratyreoideahormon øker i takt med graden av nedsatt nyrefunksjon. Regelmessig overvåking av kalsiumnivåene er spesielt viktig hos disse pasientene.

I en klinisk studie av pasienter uten fremskreden kreft, som hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som fikk dialyse, hadde pasientene større risiko for å utvikle hypokalsemi i fravær av kalsiumtilskudd. I studien med pasienter uten fremskreden kreft utviklet 19 % av pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og 63 % av pasientene som fikk dialyse, hypokalsemi til tross for kalsiumtilskudd. Den totale forekomsten av klinisk signifikant hypokalsemi var 9 %.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Xgeva (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I nasjonale kliniske retningslinjer anbefales profylaktisk bruk av bisfosfonater, fortrinnsvis zoledronsyre 4 mg iv. hver 4. uke i 2 år. Ved behandlingstrengende tilbakefall med aktiv skjelettsykdom startes behandling på nytt. Bisfosfonater anbefales ikke ved sterkt redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Det oppgis at denosumab kan brukes i denne situasjonen, med henvisning til at bruken er under vurdering i Nye Metoder (3).

1.4.3 Plassering av denosumab i behandlingstilbudet

Ut i fra diskusjoner med Amgen, innspill fra kliniske eksperter og gjeldende nasjonale retningslinjer vil det være aktuelt å bruke denosumab hos de pasientene som ikke kan bruke dagens standardbehandling med zoledronsyre på grunn av alvorlig redusert nyrefunksjon.

I Nasjonale retningslinjer oppgis det at påvirket nyrefunksjon sees hos ca. 50 % av pasientene på diagnosedispunktet eller i sykdomsforløpet. Den vanligste årsaken er toksisk effekt av monoklonale lette kjeder i nyrenes proksimale tubuli ("myelomnyre"). Andre årsaker er dehydrering, infeksjoner, hyperkalsemi og nefrotoksiske medikamenter (3).

Zoledronsyre anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/minutt). Ved benmetastaser og samtidig lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-60 ml/minutt) anbefales reduserte doser.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for metodevurderingen er ingen forebyggende behandling mot SRE utover standardbehandling mot grunntilstanden.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Amgen oppgir ikke om det er gjennomført systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier. Amgen har omtalt studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av Xgeva ved forebygging av SRE hos pasienter med myelomatose (Tabell 1). I tillegg har Amgen henvist til en større metaanalyse som undersøker effekt av bisfosfonater sammenliknet med ingen behandling/placebo hos pasienter med myelomatose (Avsnitt 2.1.2). Resultater fra denne analysen er brukt som grunnlag for å estimere effekt av denosumab sammenliknet med ingen behandling.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 20090482 Fase 3 RCT	Pasienter med nylig diagnostisert myelomatose og minst en osteolytisk lesjon	Denosumab 120 mg s.c hver 4. uke. N=859	Zoledronsyre 4 mg i.v. hver 4 uke N=859	Tid til første SRE (non-inferiority).	-Tid til første SRE (Superiority) -Tid til første og senere SRE (superiority) -Totaloverlevelse (OS)
Studie 20090244 Phase 3 RCT	Histologically or cytologically confirmed solid tumours (other than breast or prostate cancer) and bone metastases, or Multiple myeloma (MM) and bone lesions.	Denosumab 120 mg SC Q4W + placebo (n = 886, 87 with MM)	Zoledronic acid, 4mg IV + placebo SC (n = 890, 93 with MM)	Time to first on-study SRE (non-inferiority).	
NCT02833610 Study of denosumab in MM patients with Renal Impairment Phase 2 clinical trial	Phase 2 clinical trial. This study will assess the safety and tolerability of denosumab in patients with MM by studying drug interactions with different parts of the body.	Denosumab Q4W SC	N/A	Percent change in sCTX ¹ levels	

¹ Serum carboxy-terminal collagen crosslinks

2.1.1 Kliniske studier med denosumab hos pasienter med myelomatose

Studie 20090482 (2, 4)

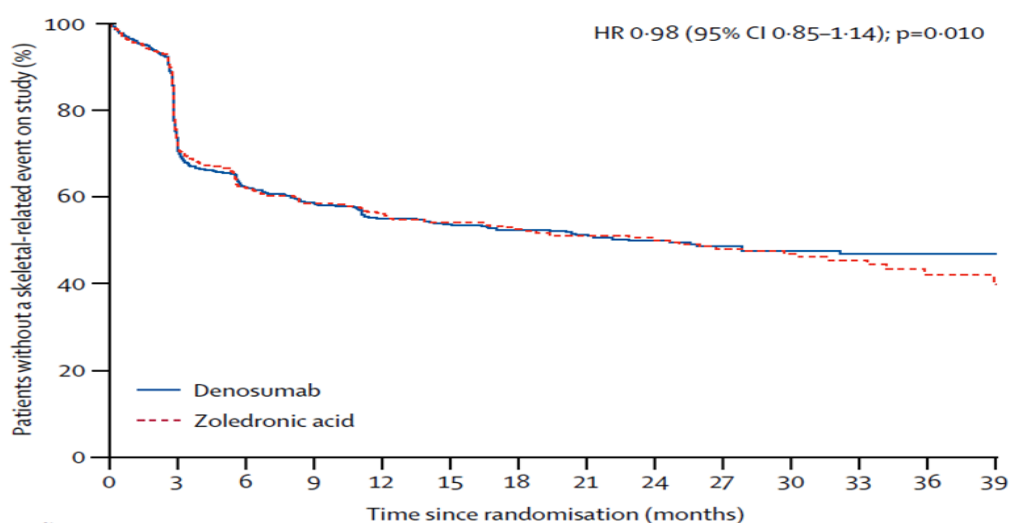
I denne studien ble 1 718 pasienter med nylig diagnostisert myelomatose med minst en benlesjon randomisert til å motta 120 mg denosumab subkutant hver 4. uke (Q4W) eller 4 mg zoledronsyre intravenøst (i.v.) hver 4. uke (dose justert etter nyrefunksjon).

Det primære utfallsmålet var påvist non-inferioritet for tiden til første SRE for denosumab sammenlignet med zoledronsyre. Sekundære utfallsmål inkluderte superioritet for tiden til første SRE, superioritet for tiden til første og senere SRE, og generell overlevelse. En SRE ble definert som en hvilken som helst av følgende: patologisk fraktur (vertebral eller ikke-vertebral), strålebehandling av skjelett (inkludert bruk av radioisotoper), benkirurgi eller ryggmargskompresjon. På tvers av begge studiearmene hadde 54,5 % av pasientene intensjoner om å få en autolog stamcelletransplantasjon av perifert blod; 95,8 % brukte eller planla å bruke en nytt middel mot myelom (nye terapier inkluderer bortezomib, lenalidomid eller thalidomid) i førstelinjebehandling; og 60,7 % av pasientene hadde hatt en SRE tidligere. Gjennomsnittlig alder ved inklusjon var 63.4 (range 29-91). Antallet pasienter på tvers av begge studiearmene med ISS (International Staging System) stadium I, stadium II og stadium III ved diagnosetidspunktet var henholdsvis 32,4 %, 38,2 % og 29,3 %. Median antall administrerte doser var 16 for denosumab og 15 for zoledronsyre.

Effekt

Effektresultater fra studien er vist i Figur 1 og 2.

Figur 1 Time to first on-study SRE Study 20090482 in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Full Analysis Set)



Number at risk (censored)

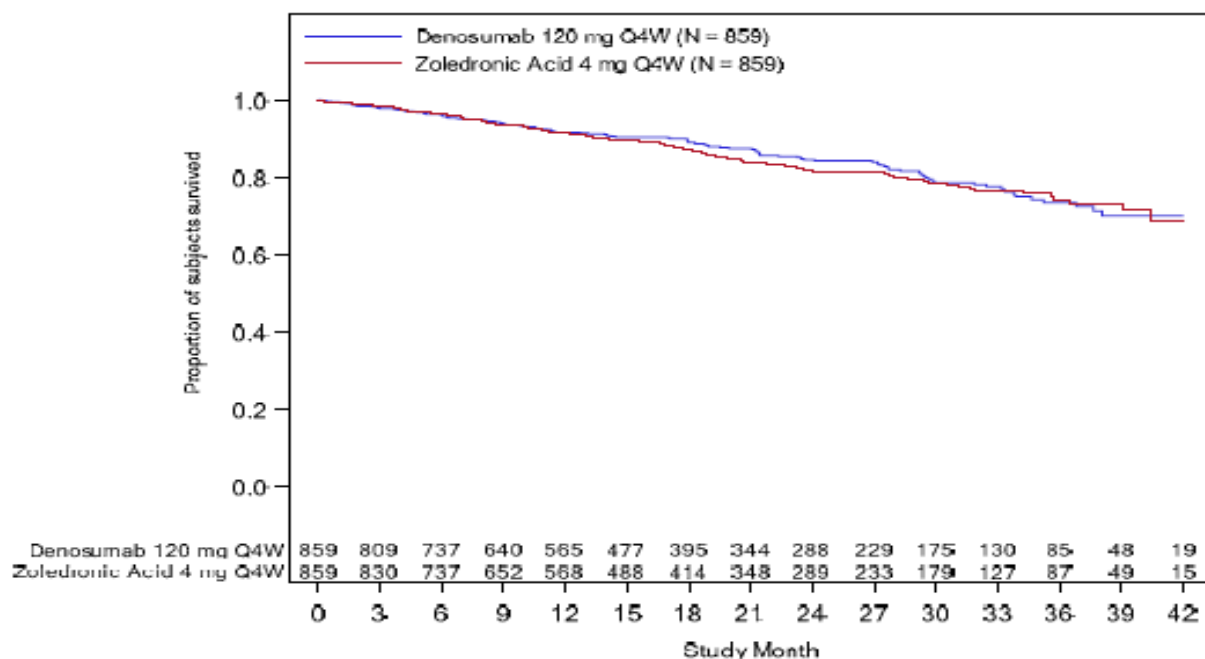
Denosumab	859	583	453	370	303	243	197	160	127	99	77	50	35	22
	(0)	(52)	(49)	(58)	(47)	(53)	(41)	(33)	(29)	(25)	(20)	(26)	(15)	(13)
Zoledronic acid	859	595	450	361	288	239	190	152	125	95	69	48	31	18
	(0)	(34)	(65)	(66)	(59)	(39)	(43)	(33)	(24)	(26)	(24)	(19)	(14)	(12)

Tabell 2 Fordeling av type SRE hos pasienter behandlet med denosumab.

SRE type	DMAB (N=565)	Prop. of total SREs
Pathologic fracture	455	80.5%
Radiation to the bone	61	10.8%
Surgery to the bone	45	7.9 %
Spinal cord compression	4	0.7%
Total	565	100.0%

SRE: skeletal-related event

Figur 2 Overall Survival for Study 20090482 (Full Analysis Set) in patients with multiple myeloma (Full Analysis Set)



Det var ingen signifikant forskjell mellom armene i totaloverlevelser ($p=0.41$). Hazard ratio for OS (95% CI) for denosumab sammenliknet med zoledronsyre var 0.90 (0.70, 1.16).

Median progresjonsfri overlevelse (PFS) (95% CI) var 1403.0 (1044.0, NE) og 1077.0 (919.0, NE) dager for hhv. denosumab og zoledronsyre gruppen i favør av denosumab [HR (95% CI) 0.82 (0.68, 0.99)]. PFS var klassifisert som et eksplorativt endepunkt, og studien nådde ikke målsettingen for sekundære endepunkter (bl.a superioritet for første og pågående SRE og totaloverlevelse). Respons og progresjon av myelomatose ble kun vurdert lokalt av utprøver. PFS resultatene fra studien er derfor svært usikre.

Sikkerhet og tolerabilitet er omtalt i avsnitt 1.4.1

Legemiddelverkets vurdering:

Studieresultatene vurderes å være overførbare til norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter vurderer at pasientpopulasjonen i effektstudien med denosumab er i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis mht. grunnbehandling for myelomatose, forekomst av benlesjoner, andel med tidligere SRE og andre prognostiske faktorer.

Pasientgruppen som er relevant for denne metodevurderingen, dvs. pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, var imidlertid ekskludert fra studien og kliniske eksperter oppgir at de har liten erfaring med bruk av denosumab hos denne pasientgruppen.

I preparatomtalen oppgis det at i studier av denosumab (60 mg, n = 55 og 120 mg, n = 32) hos pasienter uten fremskreden kreft med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon, deriblant pasienter som fikk dialyse, hadde graden av nedsatt nyrefunksjon (kronisk nyresykdom og kreatinine clearance < 30 mL/min og pasienter på dialyse) ingen effekt på denosumabs farmakokinetikk, og i preparatomtalen oppgis det at dosejustering ikke er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon har større risiko for å utvikle hypokalsemi. Regelmessig overvåking av kalsiumnivåene og adekvat inntak av kalsium og D-vitamin er særlig viktig hos disse pasientene (2). Det er sendt ut brev til helsepersonell med oppdatert informasjon og anbefalinger for å minimere risikoen for bl.a hypokalsemi under behandling med denosumab.

Det pågår en fase 2 studie med denosumab som inkluderer pasienter med myelomatose og sterkt redusert nyrefunksjon (Se under). Legemiddelverket etterlyste preliminnære resultater fra denne studien. Amgen opplyste om at det foreløpig ikke foreligger noe interimdata, men at de vil informere Legemiddelverket når data foreligger.

Foreløpig foreligger det ikke data fra kliniske studier hos pasienter med myelomatose og sterkt redusert nyrefunksjon. Denosumab er godkjent for bruk også hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, og legemidlet har vært på markedet siden 2011 med kontinuerlig bivirkningsovervåking.

Støttestudie (Studie 20090244)

Effekten og sikkerheten av denosumab i forebygging av SRE hos pasienter med myelomatose ble først vurdert i en post hoc undergruppeanalyse i en fase 3 RCT (Studie 20090244). Studien inkluderte 1 776 pasienter med solide tumorer eller myelomatose. Andel av pasienter med myelomatose var imidlertid begrenset til 10% av den totale studiepopulasjonen, og studien var derfor ikke i stand til å bekrefte effekten av denosumab på SRE ved myelomatose.

Studie hos pasienter med myelomatose og redusert nyrefunksjon (NCT02833610)

Det pågår en fase 2 studie i USA som skal kartlegge sikkerhet og tolerabilitet av denosumab hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatinine clearance < 30 mL/min) som ikke er egnet for behandling med bisfosfonater. Pasientene har symptomatisk myelomatose definert etter IMWG kriteriene og behov for anti-myelom behandling.

Det pågår også flere studier med denosumab hos pasienter som har smouldring/ulmende myelomatose (SMM).

2.1.2 Dokumentasjonsgrunnlag for å estimere effekt på SRE ved «ingen forebyggende behandling».

Amgen har kun henvist til en systematisk oversikt som ser på effekt av bisfosfonater som støttebehandling i tillegg til annen eksisterende behandling ved myelomatose. Analysen er utført av Cochrane og inkluderer ulike metaanalyser og en nettverk metaanalyse (NMA) (1).

Legemiddelverkets oppsummering av Cochrane oversikt

Oversikten er en oppdatering av en tidligere systematisk oversikt og inkluderer nå 24 studier, hvorav 20 RCT'er som sammenlikner effekt av ulike bisfosfonater med enten placebo eller ingen behandling og 4 RCT'er som sammenlikner effekt og sikkerhet mellom ulike bisfosfonater. Primære utfallsmål var OS, PFS og SRE. Sekundære utfallsmål var effekt på smerte, helse relatert livskvalitet og legemiddelrelaterte bivirkninger som hyper- og hypokalsemi og osteonekrose av kjeven (ONJ).

A - Hovedresultater for metaanalysen der ulike bisfosfonater sammenliknes mot placebo eller ingen behandling:

OS: Data er basert på 14 RCT'er med totalt 2706 pasienter. De samlede resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell i OS ved behandling med bisfosfonater sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Den samlede hazard ratioen (HR) for OS var 0,90 (95% KI 0,76 til 1,07; P = 0,24). Det var betydelig heterogenitet blant inkluderte studier. Den generelle kvaliteten på dokumentasjonen for OS ble vurdert som moderat.

PFS: Data er basert på 7 RCT'er med 908 deltakere. Bruk av bisfosfonater viste ingen statistisk signifikant forskjell i PFS sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Den samlede HR for PFS var 0,75 (95% CI 0,57 til 1,00; P = 0,05). Den generelle kvaliteten på dokumentasjonene for PFS ble vurdert som lav og resultatene er usikre.

SRE: Data var basert på 10 RCT'er med 2141 pasienter. De samlede resultatene viste en statistisk signifikant forskjell i reduksjon av SRE med bruk av bisfosfonater sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Den samlede risiko ratioen for utfallsmålet SRE var 0,74 (95% CI 0,63 til 0,88; P = 0,0005). Den generelle kvaliteten på dokumentasjonen for SRE ble vurdert som moderat.

Basert på NMA som inkluderte flere studier og indirekte sammenlikninger, ble det ikke funnet noen statistisk signifikante forskjeller i OS eller PFS mellom gruppen som fikk bisfosfonater og ingen behandling/placebo.

B - Sammenlikning av behandling med zoledronsyre vs. placebo eller ingen behandling

Forskjell i totaloverlevelse (OS) med zoledronsyre sammenliknet med placebo eller andre bisfosfonater er dokumentert i 3 RCT 'er. To studier av Aviles et al. der zoledronsyre er sammenliknet med placebo rapporterer en forskjell i OS i favør av zoledronsyre med en HR = 0,57, 95% KI 0,43 til 0,75 (5, 6). Studien av Morgan et al. rapporterer en forskjell i OS i favør av zoledronsyre sammenliknet med klodronsyre (7). Resultatene fra NMA (basert på 16 RCT'er med totalt, 5260 pasienter) var i samsvar med resultater for OS fra Aviles et al publikasjonene, med en statistisk signifikant økning i OS for zoledronsyre sammenliknet med placebo (HR 0,67, 95% KI 0,46 til 0,91).

For SRE viste NMA at zoledronsyre gav en statistisk signifikant reduksjon i risiko ratio for SRE sammenliknet med placebo (RR 0,57 (95% KI 0,37 til 0,76). Disse resultatene for SRE basert på 13 kliniske studier benyttes i den helseøkonomiske analysen til å estimere effekt av denosumab sammenliknet med ingen behandling. Det rapporteres i tillegg resultater for SRE fra en metaanalyse med de 4 RCT'ene som direkte sammenlikner zoledronsyre med placebo eller ingen behandling (RR=0,49 95% KI 0,28 til 0,89).

Legemiddelverkets vurdering:

Det er kun resultatene for utfallsmålet SRE, basert på NMA med zoledronsyre vs. placebo/ingen behandling, som benyttes i den helseøkonomiske analysen til å estimere effekt av denosumab sammenliknet med ingen behandling. Resultatene er basert på en metaanalyse utført med Cochrane metodikk som inkluderer både eldre og nyere studier, og det sammenslåtte effektestimateret for SRE er sannsynligvis robust. Amgen har ikke kommentert relevans/overførbarhet av resultatene for SRE basert på denne NMA'en. Legemiddelverket har heller ikke gjort en gjennomgang av de 13 studiene som er inkludert for utfallsmålet SRE. Det er derfor ikke vurdert om pasientene i disse studiene er sammenliknbare med pasienter i norsk klinisk praksis mht. grunnbehandling for myelomatose, forekomst av benlesjoner, andel med tidligere SRE eller forekomst av andre prognostiske faktorer.

I de 4 studiene der effekten av zoledronsyre sammenliknes direkte med placebo eller ingen behandling ble det inkludert ulike pasientpopulasjoner; 2 studier inkluderte pasienter med asymptomatisk myelom med og uten benlesjoner mens pasienter med hhv symptomatisk behandlingstrengende myelom og biokjemisk tilbakefall og med osteolytiske lesjoner ble inkludert i de to andre studiene. For SRE var det samlede effektestimateret for metaanalysen RR= 0,49, men risiko ratio varierte mye i disse studiene (RR= 0,11 til RR= 0,70) noe som kan forventes på tvers av såpass ulike pasientpopulasjoner.

3 ØKONOMISK ANALYSE

Amgen har sendt inn en helseøkonomisk analyse av typen CUA (kostnad per QALY-analyse) der denosumab blir sammenliknet med ingen forebyggende behandling for SRE. Analysen skal belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av denosumab hos nylig diagnostiserte pasienter med myelomatose som ikke kan bruke zoledronsyre.

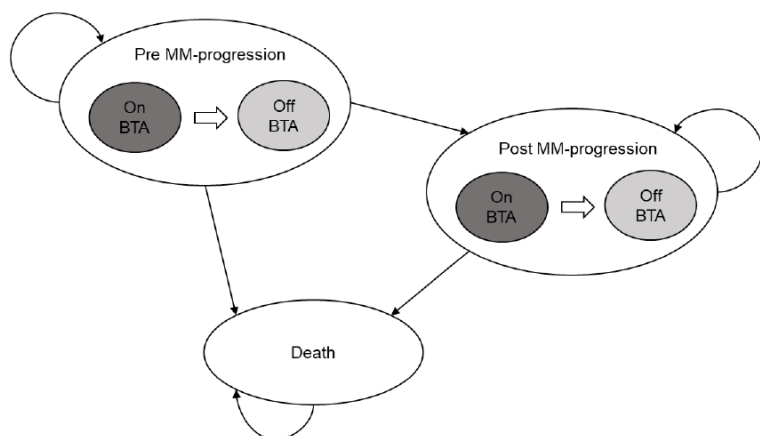
Denosumab blir brukt som støttebehandling til annen eksisterende behandling ved myelomatose. Innlevert analyse/modell har i utgangspunktet vært brukt til en CUA der behandling med denosumab blir sammenliknet med zoledronsyre. Amgen har gjort en del justeringer i analysen for å tilpasse den til en relevant sammenlikning mot ingen behandling. I analysen beregnes en merkostnad i forhold til vunne leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Da pasientomfanget og budsjettkonsekvensene er begrenset i denne metodevurderingen, og denosumab allerede er innført ved et liknende bruksområde (benmetastaser ved solide tumorer) er det ikke gjort noen grundig gjennomgang av alle forutsetningene i den helseøkonomiske analysen. Modellen og forutsetningene i analysen beskrives derfor på et overordnet nivå.

Kort om modellstruktur

Den innsendte modellen beskrives som en 5 tilstands «partitioned-survival», semi-markov modell der fordelingen av populasjonen i 5 stadier over tid styres av data (med fremskrivning) fra kliniske studier. Den simulerer sykdomsforløpet til en gjennomsnittlig ny-diagnostisert pasient med myelomatose med risiko for å oppleve SRE-er, sykdomsprogresjon og død. Modellstrukturen, som er den samme både for denosumab og ingen behandling er presentert i figur 2. Sykluslengden er 4 uker og det er benyttet en livstidshorisont (tilsvarende 195 modellsykluser på 28 dager).

Figur 2. Modellstruktur



Effekt

- Effekten av denosumab er basert på studien som viste at denosumab har tilsvarende effekt som zoledronsyre (Studie 20090482). Amgen antar derfor i analysen at relativ effekt av denosumab vs. ingen behandling er tilsvarende som for zoledronsyre vs. ingen behandling. Relativ effekt av zoledronsyre vs. ingen behandling/placebo er hentet fra NMA'en utført av Cochrane (1).
- Det antas at det ikke er noen forskjell i OS eller PFS mellom denosumab og ingen behandling. Den tidsavhengige sannsynligheten for å dø av en hvilken som helst årsak og sannsynligheten for sykdomsprogresjon er estimert ut fra OS og PFS data for denosumab i studien 2009482. Helsegevinsten av denosumab vs. ingen behandling i analysen drives derfor av reduksjonen i SRE.
- For SRE viste Cochrane analysen at zoledronsyre gav en statistisk signifikant reduksjon sammenliknet med placebo (RR 0,57 (95% KI 0,37 til 0,76)). Basert på dette er risiko ratio for denosumab versus ingen behandling mht. forekomst av SRE også antatt å være 0,57. Det er beregnet en konstant SRE rate i hver modellsyklus som er avhengig av behandlingsstatus til pasienten dvs. «på» eller «av» behandling med denosumab.
- SRE-er er delt inn i fire kategorier med ulik påvirkning på livskvalitet og ressursbruk: patologisk brudd (inkludert både ryggvirvler og ikke-vertebrale brudd), stråling til beinet, kirurgi i beinet og ryggmargskompresjon. Det ble antatt at fordelingen av SRE er iht. den kliniske studien med denosumab og at fordelingen er konstant gjennom tidshorizonten (Tabell 2, 2.1.2). Modellen inkluderer gjennomsnittlig kostnad og gjennomsnittlig QALY-reduksjon ved en SRE-hendelse som et vektet gjennomsnitt av SRE-spesifikke kostnader / QALY-reduksjoner basert på andelen av hver type SRE og er anvendt som en engangskostnad / QALY-reduksjon ved tidspunktet for SRE.
- I hovedanalysen har Amgen valgt å justere opp SRE ratene med en faktor på 2,84 i begge behandlingsgrupper basert på observasjonsstudier/registerdata. Begrunnelsen er at justerte data bedre gjenspeiler SRE-rater i klinisk praksis.

Behandlingsvarigheten og dosering

Behandlingsvarighet og dosering er i samsvar med den kliniske studien hvor det ble gitt median 16 doser av denosumab.

Bivirkninger

Følgende bivirkninger kan inkluderes, men er ikke inkludert i Agmens hovedanalyse: osteonekrose i kjeve (ONJ), hypokalsemi og nyretoksitet. Disse bivirkningene ble av produsenten vurdert som de viktigste og mest klinisk relevante ved bruk av denosumab. Tilsvarende som for SRE ble konsekvensene av bivirkninger for ressursbruk og livskvalitet beregnet som en engangskostnad / QALY-tap ved tidspunktet for hendelsen.

Helsenytte/helsetap

Nyttevekter for pre-progresjon og post-progresjon er hentet fra en kostnads-nytteanalyse som sammenliknet cellegiftbehandling hos pasienter med stadium II / III myelomatose.

Effekten av SRE på helserelatert livskvalitet er verdsatt basert på en time-trade-Off (TTO) -studie (8).

I studien vurderte deltakere fra den generelle befolkningen i Storbritannia og Canada forskjellige helsetilstander med SRE sekundært til kreft med benmetastaser. Det er antatt at pasienter med myelomatose vil oppleve minst den samme nedgangen i livskvalitet som pasienter med solide svulster med en gitt type SRE.

Tabell 3 QALY-tap for hver type SRE brukt i modellen og vektet gjennomsnitt per SRE basert på SRE-fordelingen presentert i Tabell 2, avsnitt 2.1.1.

SRE type	QALY decrement per SRE
Vertebral fracture ^a	0.080
Non-vertebral fracture	0.080
Radiation to the bone ^b	0.110
Surgery to the bone	0.150
Spinal cord compression ^c	0.535
Average QALY decrement per SRE^d	0.091

QALY: quality-adjusted life year, SRE: skeletal-related event

^aConsiders the average QALY decrement of fracture of the leg, rib, and arm

^bAssumes 2 weeks of treatment, with 5 appointments per week

^cAssumes a 50/50 split of with and without paralysis.

^dCalculated based on weighted average of QALY decrements using distribution of SREs by type as weight

Kostnader

Modellen inkluderer kostnader som er relevante for forebygging og håndtering av SRE hos pasienter med myelomatose, dvs. legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for denosumab og kostnader/ressursbruk knyttet til SRE og bivirkninger.

Legemiddel- og administrasjonskostnader

Legemiddelkostnadene for denosumab er beregnet basert på en 28-dagers periode tilsvarende modellens sykluslengde. Denosumab antas å bli administrert hver 4. uke på samme måte som doseringsplanen i studie 2009482.

Treatment	Drug name	Pack	Reimbursed price per pack (kr)†	Dosing per 28-day cycle	Cost per 28-day cycle (kr.)
DMAB	XGEVA	Injeksjonsvæske, oppløsning 120 mg Hetteglass 1.7 ml	3467.30/1.25= 2773,84	120 mg	2773,84

†: Costs exclude the 25% tax rate. DMAB: denosumab

En administrasjonskostnad for en subkutan injeksjon på 392,4 NOK per 28-dagers syklus er inkludert. Kostnaden er hentet fra en tidligere metodevurdering for denosumab og justert for inflasjon ved bruk av norske konsumpris-indeksler.

Kostnader ved SRE og bivirkninger

Kostnadene knyttet til SRE i modellen hentet fra metodevurderingen i 2012 og justert for inflasjon ved bruk av norske konsumpris-indeksler:

Type of SRE	Management costs per event (kr.)
Pathologic fracture	48,586.71
Non-vertebral fracture	48,586.71
Radiation to bone	25,982.32
Surgery to bone	28,489.31
Spinal cord compression	90,425.68

SRE: Skeletal-related event

Kostnadene knyttet til bivirkninger; osteonekrose i kjeve (ONJ), hypokalsemi og nyretoksisitet er også hentet fra metodevurderingen i 2012, og justert for inflasjon ved bruk av norske konsumpris-indeksler.

Resultat i Amgens hovedanalyse

Denosumab gir en helsegevinst på 0,35 QALY (tilsvarer 4,15 unngåtte SRE) og er kostnadsbesparende (dominant) sammenliknet med ingen behandling.

Når analysen baseres på SRE rater fra den kliniske effektstudien med pasienter med myelomatose (uten justeringsfaktor basert på observasjonsstudier/registerdata) og bivirkninger også inkluderes, endres resultatet fra at denosumab er et dominant alternativ til at IKER for denosumab vs. ingen behandling blir ca. 380 000 NOK.

Legemiddelverkets vurdering av den helseøkonomiske analysen:

Kliniske eksperter vurderer at pasientpopulasjonen i effektstudien med denosumab er i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis mht. grunnbehandling for myelomatose, forekomst av benlesjoner, andel med tidligere SRE og andre prognostiske faktorer. Studieresultater vurderes å være overførbare til norske pasienter. Pasientgruppen som er relevant for denne metodevurderingen, dvs. pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, var imidlertid ekskludert fra studien med denosumab siden kontrollarmen var zoledronsyre. Kliniske eksperter oppgir at de har liten erfaring med bruk av denosumab hos denne

pasientgruppen. Det er utført mindre studier som inkluderte pasienter med redusert nyrefunksjon uten fremskreden kreftsykdom (kronisk nyresykdom og kreatinine clearance < 30 mL/min) og det oppgis i preparatomtalen at graden av nedsatt nyrefunksjon ikke hadde noen effekt på denosumabs farmakokinetikk og at dosejustering ikke er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon. Det pågår også en fase 2 studie i USA som skal kartlegge effekt og tolerabilitet av denosumab hos pasienter med myelomatose og sterkt redusert nyrefunksjon.

SRE rater

I hovedanalysen har Amgen oppjustert SRE ratene fra effektstudiene med en faktor på 2,84 både for pasienter som får denosumab og for de som ikke får behandling. Justeringsfaktoren er basert på registerdata (9) og en observasjonsstudie (10), begge med pasienter som har benmetastaser fra solide tumorer. I modellen gir denne justeringen en forskjell i antall SRE mellom denosumab og ingen behandling på 4,62 sammenliknet med en forskjell i antall SRE på 1,63 hvis data er basert på den kliniske studien med denosumab.

Studiene som er brukt for å oppjustere SRE ratene i analysen er basert på pasienter med metastaser fra solide tumorer (både for denosumab og ingen behandling). Patofysiologien er ulik mellom benmetastaser forårsaket av solide tumorer og benlesjoner forårsaket av myelom og studiene vurderes å ha begrenset relevans og overførbarhet til pasienter med myelomatose. Det fremkommer heller ikke hvordan justeringsfaktoren er beregnet. Legemiddelverket mener derfor at en analyse basert på SRE rater direkte fra den kliniske studien er mest relevant og robust mht. å estimere effekt av denosumab på SRE hos pasienter med myelomatose.

Totaloverlevelse (OS)

For totaloverlevelse antas det i Amgens analyse at det ikke er noen forskjell i overlevelse hos pasienter som får denosumab sammenliknet med ingen forebyggende behandling ved SRE. Analysen var i utgangspunktet laget for å sammenlikne denosumab mot zoledronsyre, og mellom disse alternativene er det ikke dokumentert noen forskjell i OS eller klar forskjell i PFS gevinst.

I Cochrane analysen rapporteres det imidlertid en forskjell i totaloverlevelse (OS) for zoledronsyre sammenliknet med placebo eller andre bisfosfonater i flere RCT'er (2.1.2), og resultater basert på NMA viste en statistisk signifikant økning i OS for zoledronsyre sammenliknet med placebo/ingen behandling. Legemiddelverket har ikke utført egne litteratursøk, men basert på disse resultatene kan antagelsen om ingen forskjell i OS i Amgens analyse underestimere helsegevinsten ved bruk av denosumab vs. ingen behandling. Kliniske eksperter støtter dette, selv om overførbarheten fra effektstudier med zoledronsyre til denosumab er usikker.

Det er kun helserelatert livskvalitet knyttet direkte til SRE som påvirker helsegevinsten i denne analysen. Nyttevektene er basert på verdsetting av helsetilstander med SRE'er hos pasienter med benmetastaser fra solide svulster (bryst- og prostatakraft). Disse ble brukt i den tidligere metodevurderingen av denosumab, men det er ikke kjent om pasienter med myelomatose vil oppleve minst den samme nedgangen i livskvalitet som pasienter med solide svulster ved en gitt type SRE.

Kostnader knyttet til SRE er de viktigste i tillegg til legemiddelkostnaden for denosumab. I gjennomsnitt utgjør ressursbruk ved en SRE ca. 51 000 kr. Siden ulike SRE innebærer ulik ressursbruk og nyttetap vil en annen fordeling av SRE i klinisk praksis enn i studien påvirke kostnadseffektiviteten.

Bivirkninger har liten påvirkning både mht. kostnader og helsetap.

Oppsummering/konklusjon: Det finnes ingen direkte studier av denosumab sammenliknet med ingen behandling for den aktuelle pasientgruppen. Amgen har derfor måtte anta at denosumab har samme effektforskjell som er vist i studier med zoledronsyre vs. ingen behandling.

Foreløpig foreligger det heller ikke data fra kliniske studier hos pasienter med myelomatose som samtidig har sterkt redusert nyrefunksjon. Denosumab er imidlertid godkjent for bruk også hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon og legemidlet har vært på markedet i Norge siden 2011 med kontinuerlig bivirkningsovervåkning.

Det pågår en utprøverinitiert fase 2 studie med denosumab i USA som inkluderer pasienter med myelomatose og sterkt redusert nyrefunksjon. Legemiddelverket etterlyste preliminnære resultater fra denne studien. Amgen opplyste om at det foreløpig ikke foreligger noe interimdata, men at de vil informere Legemiddelverket når data foreligger.

I fravær av data har Amgen i sin analyse antatt at denosumab ikke påvirker hverken OS eller PFS sammenliknet med ingen behandling, kun forekomst av SRE. I metaanalyser basert på studier der zoledronsyre er sammenliknet med ingen behandling rapporteres det om en effekt på OS ved forebygging av SRE ved myelomatose. Antagelsen om at denosumab ikke har mereffekt på OS eller PFS sammenliknet med ingen behandling kan derfor være konservativ.

Gitt antakelsen om at denosumab ikke har mereffekt på OS eller PFS sammenliknet med ingen behandling, at SRE rater for denosumab er hentet direkte fra den kliniske studien med denosumab (Studie 20090482) og at bivirkninger inkluderes i analysen, viser resultatet basert på Amgens modell en merkostnad av behandling med denosumab i forhold til nytten av behandlingen på om lag 380 000 NOK.

Da dette er en forenklet vurdering og det er usikkerhet knyttet til bl.a. hvor stor helsegevinsten er av denosumab vs. ingen behandling hos pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre, har vi ikke laget et eget hovedscenario.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Kliniske eksperter har anslått at 15-45 pasienter med myelomatose vil være aktuelle for Xgeva per år.

Anslaget er basert på at 459 pasienter fikk diagnosen myelomatose i 2017. Ca. 70% av ny diagnostiserte pasienter vil ha benaffeksjon/lesjoner og er aktuelle for forebyggende behandling av SRE. Av disse pasientene anslår kliniske eksperter videre at 5-15% har sterkt redusert nyrefunksjon og dermed ikke skal bruke zoledronsyre. Det anslås i tillegg at mellom 2-5% av pasientene har økt risiko for osteonekrose i kjeven og disse pasientene skal ikke behandles hverken med zoledronsyre eller densoumab.

Amgen har sendt inn et anslag på at 34 pasienter vil få behandling med Xgeva per år, basert på andel pasienter med solide tumorer som i dag bruker denosumab. I følge Amgen behandles i dag ca. 90 pasienter med denosumab ved solid tumorer, noe som utgjør rundt 5.7% hos denne pasientgruppen.

De estimerte legemiddelkostnadene for Xgeva er basert på følgende legemiddelpriser:

Tabell 2 Legemiddelpriser for Xgeva (basert på maksimal AUP inkludert mva angitt i NOK)

Styrke og antall hetteglass	AUP inkl. mva.	Pr. hetteglass
120 mg /1,7 ml	3 467,30	3 467,30

Årlig legemiddelkostnad- Xgeva

Basert på enhetspris (maks AUP inkl. mva) og totalt 13,04 behandlingssykluser per år (365,25/28 dager) med 120 mg gitt hver 4. uke, blir årlig legemiddelkostnad 45 213,60 NOK per pasient.

Årlig legemiddelkostnad - zoledronsyre

Til sammenligning er de årlige legemiddelkostnadene ved behandling med zoledronsyre [REDAKERT] NOK. Dette estimatet er basert på en 4 mg dose hver 4. uke og en enhetspris på [REDAKERT] (LIS AUP inkl. mva).

Siden relevant komparator for metodevurderingen er ingen behandling utover standardbehandling med anti-myelom legemidler antas det at Xgeva ikke fortrenger eller erstatter annen behandling.

Det estimeres at å behandle 15-45 pasienter med Xgeva vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 680 000 - 2 030 000 NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Hvis Xgeva i praksis benyttes også hos pasienter som kunne ha brukt zoledronsyre, vil budsjettkonsekvensene kunne bli vesentlig høyere. Budsjettberegningene tar ikke hensyn til at en del pasienter sannsynligvis vil behandles i mer enn ett år (i den kliniske studien var median antall doser 16, fordelt på en dose hver 4. uke) og hvis behandlingsvarigheten i gjennomsnitt blir lengre enn ett år, vil budsjettkonsekvensene bli høyere.

Statens legemiddelverk, 02-04-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Hilde Røshol
saksutreder

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling med plasmautskiftning og immunsuppresjon.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er HERCULES studien (gjennomsnittsalder 46 år) samt andre kilder fra litteraturen. Siden Legemiddelverket ikke har fått bistand fra kliniske eksperter i denne metodevurderingen har Legemiddelverket valgt å benytte et intervall som anslag på gjennomsnittsalder for den relevante pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har benyttet et aldersintervall på 40 – 50 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

² SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Alvorlighetsgrad basert på grunntilstand myelomatose

Tabell Xa Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	17,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	6,03
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	11,17

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom ca. 11,17 QALY.

Alvorlighetsgrad basert på SRE:

Basert på Amgens modell vil pasientene uten forbyggende behandling for SRE oppleve 8,24 SRE i løpet av hele modellens tidshorisont (udiskontert SRE rate)

Amgen har beregnet et vektet utility tap i modellen på 0,091 per hendelse/ SRE.

Dette gir et samlet QALY tap på 0,750 (8,24 SRE x 0,091) totalt knyttet til SRE hos de som ikke får forebyggende behandling Pasientene mister da 0,750 QALY grunnet SRE av de 11,14 QALY som de mister totalt (myelomatose grunnsykdommen og SRE).

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 4: 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 behandlingsmessige 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):

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

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.

REFERANSER

1. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta - analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(12).
2. Statens Legemiddelverk, Preparatomtale Xgeva
3. Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2018
4. European Medicines Agency, Assessment report Xgeva, EMA/333703/2018.
5. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Castaneda C, Cleto S, Huerta-Guzman J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2007;24(2):227-30.
6. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Nambo MJ. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2013;20(1):e13-20.
7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989-99.
8. Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18.
9. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer*. 2008;113(6):1438-45.
10. Hechmati G, Cure S, Gouepo A, Hoefeler H, Lorusso V, Luftner D, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Amgen har hatt rapporten til gjennomlesning og har ingen kommentarer.