
REVLIMID (LENALIDOMID)

VEDLIGEHOELDESESBHANDLING TIL MYELOMATOSE

AMGROS 22. februar 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Ca. 100 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Celgene.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Revlimid til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I analysen sammenlignes vedligeholdelsesbehandling med Revlimid med ingen behandling (SoC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Revlimid sammenlignet med SoC.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Revlimid sammenlignet med SoC 1,8 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Revlimid som standardbehandling vil være ca. 170 mio. DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Revlimid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Revlimid.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAE	Alvorlige uønskede hændelser
SPM	Sekundær primær malignitet

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose	6
1.3.1 Behandling med Revlimid	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	12
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	13
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater	16
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	16
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	16

5 Diskussion	18
---------------------	-----------

6 Referencer	19
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Celgene
Handelsnavn:	Revlimid
Generisk navn:	Lenalidomid
Indikation:	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation
ATC-kode:	L04AX04

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	03-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	06-12-2017
Endelig rapport færdig:	22-02-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	78 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Celgene (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Revlimid og har den 3.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Revlimid som standardbehandling på danske sygehuse af nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementale omkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i form af de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Revlimid som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Revlimid med ingen behandling indtil progression efterfulgt af standardbehandling (SoC).

1.2 Patientpopulation

Myelomatose er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på anæmi med f.eks. træthed og åndenød samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion (1).

Myelomatose er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres nu ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnostetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. Ca. 330 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom (2).

Behandlingen af myelomatose varetages af de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptomfrie remissioner hos mange patienter. Det overordnede behandlingsmål er således at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger samt længerevarende behandlingsfri perioder (1).

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til myelomatosepatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 100 patienter. Den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) for disse patienter er 32 måneder (2). En mindre andel af patienterne har langvarig remission. Ca. 20 % er i fortsat remission efter 6 år (2).

1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose

1.3.1 Behandling med Revlimid

Indikation

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation (3).

Virkningsmekanisme

Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning (3).

Dosering

Den anbefalede dosis af Revlimid i monoterapi er 10 mg oralt én gang dagligt dag 1-28 i cyklusser a 28 dage. Hvis patienten tåler det, kan dosis opjusteres til 15 mg dagligt efter tre cyklusser. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerans.

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo som vedligeholdelsesbehandling.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af vedligeholdelsesbehandling med Revlimid sammenlignet med placebo for følgende population:

- Nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har ikke eksplicit defineret en tidshorisont, som merværdien vurderes over.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes vedligeholdelsesbehandling med Revlimid med ingen behandling (SoC) for nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som underestimerede meromkostningerne betydeligt, hvorfor ansøger har indsendt en ny model. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population. Modellen er sekventiel således, at efterfølgende behandlingslinjer også inkluderes i modellen. Alle patienter starter i modellen i en progressionsfri tilstand (PFS). I denne tilstand kan de enten modtage behandling med Revlimid eller ingen behandling (SOC). Patienter bliver i dette helbredsstadie indtil enten relaps/intolerabel toksicitet eller død. Patienter der overgår derefter til stadiet 2. behandlingslinje (2. linje), og bliver i dette stadie indtil næste relaps eller død. Ved endnu en relaps overgår patienter til stadiet 3. behandlingslinje, som er det sidst stadie i modellen.

Effektdata fra en metaanalyse, *McCarthy et al. 2017* (4) anvendes til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed per patient for vedligeholdelsesbehandling med hhv. Revlimid og SoC. Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed per patient i vedligeholdelsesbehandling har ansøger anvendt det poolede resultat fra metaanalysen (28 måneder for Revlimid og 22 måneder for placebo), som omfatter resultaterne fra *CALGB* (5), *IFM* (6) og *GIMENA* (7).

I modellen får patienter i Revlimid-armen første behandling mens de er i progressionsfri tilstand og fortsætter i behandling indtil 1. relaps, som sker for alle patienter efter 28 måneder. Dette betyder at alle patienter i Revlimid-armen modtager behandling indtil progression eller død. Varigheden af helbredsstadierne 1. relaps og 2. relaps er hhv. 12 måneder og 6 måneder.

Amgros' vurdering

Modellen er meget forenklet i forhold til det sædvanlige sygdomsforløb for en myelomatosepatient, og tilgangen gør det samtidig vanskeligt at ændre centrale inputdata. Modellen tager heller ikke hensyn til tid mellem sygdomsprogression og efterfølgende behandling, og varigheden af 2.- og 3.linjebehandling understøttes ikke af klinisk dokumentation. Amgros mener ligeledes ikke det er hensigtsmæssigt at inkludere efterfølgende behandlingslinjer i modellen, da det udelukkende er effekten af vedligeholdelsesbehandlingen, der danner grundlaget for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Ansøger har, i stedet for at anvende patientdata fra studierne, anvendt de poolede resultater fra metaanalysen *McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har ikke taget stilling til hvorvidt de inkluderede studier er velegnede til at estimere de gennemsnitlige omkostninger til vedligeholdelsesbehandling af patienter med myelomatose i en dansk kontekst, samt hvorvidt de statistiske metoder anvendt i metaanalysen er hensigtsmæssige. Der er en række forhold der adskiller de tre studier, som danner grundlaget for metaanalysen. Det er kun *CALGB* og *IFM*, at vedligeholdelsesbehandlingen gives i dosen 10 mg i 28/28 dage med mulighed for dosisøgning til 15 mg efter 3 måneder. I *IFM* blev behandling med Revlimid stoppet i januar 2011 (119 patienter), hvilket betyder, at den gennemsnitlige behandlingslængde med Revlimid potentielt vil blive underestimeret, hvis dette studie anvendes som grundlag for modellen. Fagudvalget, der har vurderet den kliniske merværdi, vurderer samtidig, at *CALGB* er udført under forhold, der ligner de danske mest. Amgros mener derfor, det er mere retvisende at anvende resultaterne fra *CALGB* som grundlag til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for de omkostningerne kan opnås ved at lade CALGB danne grundlaget for modellen samt ændre væsentlige antagelser i ansøgers model.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 40 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Eftersom opfølgningstiden i CALGB ved seneste cut-off date 1 februar 2016 var 126 måneder, mener Amgros i stedet at det vil være relevant at anvende en tidshorizont på 10 år.

Amgros godtager analysens perspektiv, men ændrer tidshorizonten til 10 år.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

TABEL 1: ANVENDTE LÆGEMIDDELPRISER, AIP

Navn	Administrationsform	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Kilde til pris	Enhedspris (DKK)	
Revlimid	Oral	Tablet	21	5	Medicinpriser.dk	38.337
Revlimid	Oral	Tablet	21	10	Medicinpriser.dk	40.466
Revlimid	Oral	Tablet	21	15	Medicinpriser.dk	42.596

Ansøger antager følgende fordeling for doseringen af Revlimid:

- 37 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingens længde
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cyklusser
- 46 % af patienterne vil skifte til dosen 15 mg dagligt efter 3 cyklusser

Ovenstående fordeling baseres på endnu ikke publicerede data.

I ansøgers analyse er svind ikke inkluderet.

Behandlingsomkostninger

Analysen omfatter omkostninger til kontrolbesøg på ambulatoriet. Ansøger estimerer at kontrolbesøg foregår hver 3. måned uanset om patienten modtager Revlimid eller SOC. Ansøger har anvendt taksten DG30L til at taksere dette besøg. Analysen omfatter ikke behandlingsomkostninger ved sygdomsprogression.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i modellen. Bivirkningsfrekvenser er hentet fra *CALGB* og *IFM*. Ansøger har antaget en fixed bivirkningsrate, og anvendt den kumulative incidensrate efter 79,5 måneders opfølgningstid til at estimere den kumulative incidensrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt taksten DRG 1720 til at taksere en SAE.

Omkostninger til sekundær primær malignitet (SPM)

Omkostninger til SPM er inkluderet i modellen. Frekvensen af SPM er hentet fra *metaanalysen McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har antaget en fixed incidensrate for SPM, og anvendt den kumulative incidensrate efter 48 måneder til at estimere den kumulative incidensrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt analysen af *Kruse og Hostenkamp* (8) til at estimere enhedsomkostningerne for SPM. Rapporten undersøger de samfundsøkonomiske omkostninger ved diverse maligne kræftformer i Danmark. Ansøger argumenterer for, at SPM'er dækker over diverse kræftformer, hvorfor der anvendes det samlede estimat for alle kræftformer fra rapporten.

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at hvert ambulante besøg i gennemsnit varer 2 timer, inkl. transporttid. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time, og transportomkostningerne er værdisat til 100 DKK per besøg.

Mortalitetsomkostninger

Mortalitetsomkostninger er inkluderet i modellen. Mortalitetsraten er hentet fra *metaanalysen McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har antaget en fixed mortalitetsrate, og anvendt den kumulative mortalitetsrate efter 84 måneder til at estimere den kumulative mortalitetsrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt taksten DRG 0560 til at taksere hospitalsomkostningerne ved død. Mortalitetsomkostninger er dog ikke præsenteret i resultatafsnittet.

Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Patienter som progredierer efter førstelinjebehandlingen antages at få ét af følgende 6 behandlingsregimer: 1) *carfilzomib, lenalidomid & dexametason*, 2) *elotuzumab, lenalidomid & dexametason*, 3) *carfilzomib & dexametason*, 4) *daratumumab, lenalidomid & dexametason*, 5) *daratumumab, bortezomib & dexametason*, 6) *ixazomib, lenalidomid & dexametason*. Ansøger antager, at patienter der progredierer efter førstelinjebehandling med Revlimid er revlimidrefraktære, og således kun vil modtage de behandlingsregimer, hvor Revlimid ikke indgår. Alle patienter som modtager vedligeholdelsesbehandling med Revlimid i modellen skifter efter 28 måneder til efterfølgende behandling, som de derefter modtager i 12 måneder. Alle patienter der modtager SoC skifter efter 22 måneder til efterfølgende behandling, som de derefter modtager i 18 måneder. Fordelingen mellem de efterfølgende behandlingsregimer er estimeret på baggrund af input fra en dansk kliniker med speciale i myelomatose.

Amgros' vurdering

Ansøger har ikke fremlagt de data, der ligger til grund for fordelingen af doserne. Dette er ikke en acceptabel tilgang. Amgros har dog ikke lavet en grundig vurdering af forudsætningerne, da det betyder meget lidt for det samlede resultat.

Patienter der modtager Revlimid som vedligeholdelsesbehandling får udleveret lægemidlet hver 3. måned ved kontrolbesøgene på ambulatoriet. Patienter som stopper i behandling med Revlimid mellem hvert besøg vil derfor ikke anvende alle de udleverede enheder. Amgros mener derfor, at svind er en relevant parameter at inkludere i modellen. Eftersom det ikke har været muligt at få udleveret data om andelen af patienter, som modtog behandling med Revlimid i hver måned i *CALGB*, er det ikke muligt for Amgros at lave et estimat for det potentielle svind. Amgros har i stedet rundet de udleverede doser op til hele pakninger. Tilgangen vil potentielt underestimere det samlede forbrug af Revlimid.

Ansøger antager en fixed mortalitetsrate i modellen for begge behandlingsarme, hvilket ikke understøttes af de kliniske data. Anvendelsen af mortalitet i modellen resulterer i, at patienterne i modellen modtager vedligeholdelsesbehandling i kortere tid end estimeret i metaanalysen. Dette skyldes, at mortalitet i forvejen er inkluderet i

estimatet for den gennemsnitlige behandlingstid i metaanalysen. Amgro mener ikke, at ansøgers tilgang gør det muligt at inkludere mortalitet i modellen på en meningsfuld vis. Amgro ekskluderer derfor mortalitetsomkostninger i modellen.

En fixed incidensrate for SAE og SPM understøttes ligeledes ikke af data, og Amgro mener derfor ikke at ansøgers tilgang er hensigtsmæssig. Amgro anvender i stedet data fra CALBG ved seneste dato for opfølgning for SAE og invasive SPMer. Omkostningerne til SAE og SPM inkluderes som en engangsomkostning i år 1.

Forekomsten af SPMer er i CALGB betydeligt højere for patienter der modtager Revlimid i vedligeholdelsesbehandling end for patienter, der ikke modtager vedligeholdelsesbehandling. Amgro mener derfor det er relevant at inkludere omkostningerne til SPM i modellen. Amgro mener dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med at anvende denne kilde, da den ikke specifikt analyserer de samfundsøkonomiske omkostninger for patienter, der i forvejen har en cancerdiagnose. Det må forventes, at en del af de meromkostninger, som rapporten estimerer i forvejen er omfattet af sygdomsbyrden for myelomatose, hvorfor dobbelttælling potentielt vil finde sted ved at anvende kilden direkte. Amgro har dog ikke lavet en grundig vurdering af forudsætningerne, da estimatet har lille betydning for resultatet af analysen. Ansøger har anvendt et estimat, som kun dækker diagnoseåret og som inkluderer tabt arbejdsfortjeneste. Amgro anvender i stedet estimatet, der dækker over en femårig periode, og som ikke inkluderer tabt arbejdsfortjeneste.

Eftersom effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke modelleres, har Amgro fjernet omkostningerne til disse behandlinger i hovedanalysen. Omkostningerne til efterfølgende behandlingslinjer er sandsynligvis af lille betydning for meromkostningerne, da det er rimeligt at antage, at patienter i begge behandlingsarme vil modtage efterfølgende behandlingslinjer, der generelt er ens, men som potentielt gives lidt senere i interventionsarmen. Udvikling af refraktæritet for Revlimid kan dog få betydning for hvilke behandlingsregimer, der kan gives efterfølgende. Amgro mener dog ikke, at dette får væsentlig økonomisk betydning, da de efterfølgende behandlingsregimer har et sammenligneligt omkostningsniveau.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1,03 mio. DKK for Revlimid sammenlignet med SOC.

Resultaterne fra Ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 2: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, DISKONTEREDE TAL, AIP

	Revlimid	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	3.013.608	2.037.557	976.050
Behandlingsomkostninger	144.216	103.850	40.366
Omkostninger til bivirkninger	716	290	426
Omkostninger til SPM	1.125	381	745
Patientomkostninger	33.200	22.749	10.452
Totale omkostninger	3.192.866	2.164.826	1.028.039

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Data fra CALGB danner grundlaget for analysen*
- *Tidshorisonten er 10 år*
- *Anvendte doser er omsat til hele anvendte pakninger*
- *Mortalitet og dertilhørende omkostninger er ekskluderet*
- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet*
- *Diverse fejl i analysen er rettet*

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1,8 mio. DKK for Revlimid sammenlignet med SOC.

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Revlimid.

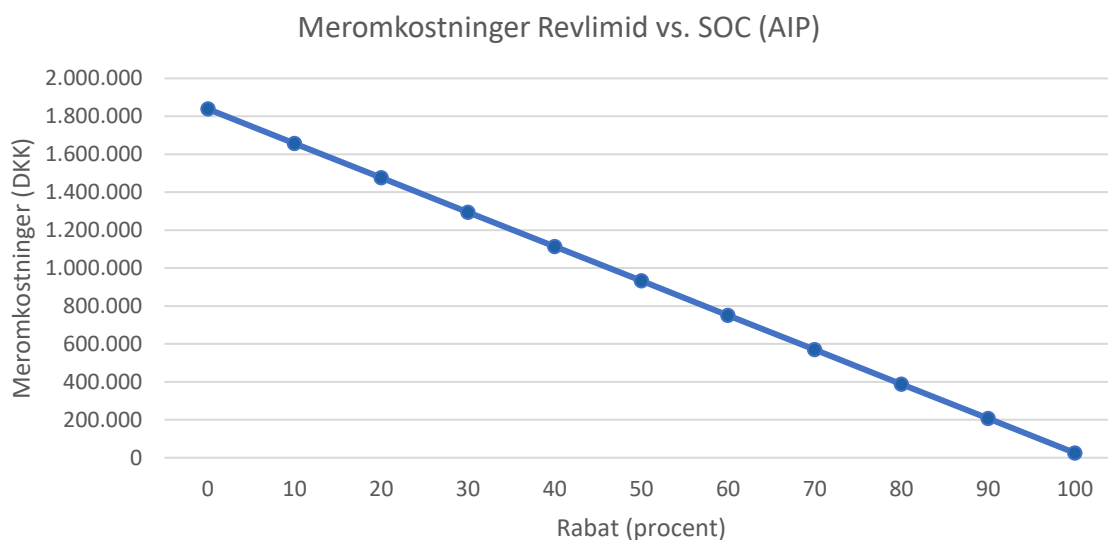
Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 3: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, DISKONTEREDE TAL, AIP

	Revlimid	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	1.812.915	0	1.812.915
Behandlingsomkostninger	18.334	18.334	0
Omkostninger til bivirkninger	10.486	4.553	5.933
Omkostninger til SPM	41.860	21.060	20.800
Patientomkostninger	11.281	11.281	0
Totale omkostninger	1.894.876	55.228	1.839.648

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Revlimid har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.



3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne for Revlimid, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændring i den gennemsnitlige behandlingstid med Revlimid. Den gennemsnitlige behandlingstid anvendt i Amgros hovedanalyse er 30,3 måneder ligesom i CALGB. Hvis den gennemsnitlige behandlingstid i dansk klinisk praksis afviger fra dette estimat, så vil det få betydning for meromkostningerne. Behandlingslængden varierer med $\pm 20\%$ således at behandlingstiden svarer til behandlingstiden med Revlimid i hhv. GIMENA og IFM.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

TABEL 4: RESULTAT AF AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER, DKK, DISKONTEREDE TAL

Behandlingsvarighed	24 måneder	30 måneder	36 måneder
<i>Vedligeholdelsesbehandling</i>	1.458.880	1.839.648	2.142.590

3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i behandlingslængden påvirker resultatet betydeligt. De tre kliniske studier, hvor effekten af Revlimid som vedligeholdelsesbehandling er blevet testet, er alle udført under forhold der afviger fra de danske. Fagudvalget har i vurderingen af den kliniske merværdi dog redegjort for, at *CALGB* er sammenligneligt med danske forhold, hvorfor Amgros vurderer, at anvendelsen af data fra *CALGB* i modellen resulterer i det mest plausible estimat for meromkostningerne for Revlimid.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget har estimeret, at den ansøgte indikation omfatter ca. nye 100 patienter per. Ansøger antager at 90 % af patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Revlimid, hvis Revlimid anbefales som standardbehandling og 10 % af patienterne vil modtage Revlimid, hvis Revlimid ikke anbefales som standardbehandling.

TABEL 5: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL NYE PATIENTER PER ÅR, PROCENT

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Revlimid	90	90	90	90	90	10	10	10	10	10
SOC	10	10	10	10	10	90	90	90	90	90

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at markedsandelene for Revlimid er sat højt, men da der ikke findes andre behandlingsalternativer på nuværende tidspunkt til indikationen, så vurderer Amgros, at estimaterne er plausible. Amgros ændrer dog det forventede antal patienter, som vil modtage Revlimid til 0 %, hvis Revlimid ikke anbefales som standardbehandling, og undersøger samtidig betydningen af ændrede estimater for markedsandele i en følsomhedsanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel.

TABEL 6: ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, MIO. DKK, IKKE-DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	33,6	90,0	150,3	68,9
Anbefales ikke	3,6	11,8	78,6	45,5
Totale budgetkonsekvenser	30,0	78,2	71,7	23,4

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener ikke at ansøgers metode til at estimere budgetkonsekvenserne kan anvendes, og den resulterer ikke i plausible estimater. Metoden underestimerer budgetkonsekvenserne betydeligt, og det er ligeledes ikke plausibelt at budgetkonsekvenserne vil blive reduceret i år 3 og 4, når patientoptaget holdes konstant. Amgros har derfor udarbejdet sin egen analyse. Amgros har anvendt ansøgers estimat for patientantallet.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 7: AMGROS' HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, MIO. DKK, IKKE-DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	72,0	138,0	175,4	175,4	175,4
Anbefales ikke	3,3	4,0	4,5	4,5	4,5
Totale budgetkonsekvenser	68,7	134,0	170,9	170,9	170,9

Med de indlagte antagelser vil steady-state opnås efter 3 år, hvor budgetkonsekvenserne vil være ca. 170 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

For at belyse følsomheden af budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater har Amgros udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

- 60 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.
- 80 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.
- 100 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.

TABEL 8: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenario	68,7	134,0	170,9	170,9	170,9
60 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	45,8	89,3	114,0	114,0	114,0
80 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	61,0	119,0	151,9	151,9	151,9
100 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	76,3	148,8	189,9	189,9	189,9

Følsomhedsanalysen illustrerer, at budgetkonsekvenserne ved at anvende de alternative optagsrater, vil blive reduceret med 57 mio. DKK per eller øget med 19 mio. DKK per år i forhold til grundscenariet. Budgetkonsekvenserne er dog i alle scenarierne meget store.

5 DISKUSSION

Behandling med Revlimid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på Revlimid, og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingens længde af vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingsomkostninger, omkostninger til SAE, SPM og patientomkostninger har alle lille betydning for resultatet.

Det kliniske studie som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model havde relativt lang opfølgningstid og er udført under forhold der er sammenlignelige med de danske.

Den anvendte model har dog en del begrænsninger og afspejler ikke det kliniske sygdomsforløbet for patienterne særlig godt. I praksis vil patienterne få efterfølgende behandlingslinjer, som påvirker patienternes prognose og meromkostninger. Eftersom Medicinrådet kun vurderer effekten af behandling i 1. linje, estimeres meromkostninger også kun ud fra behandling i 1. linje.

6 REFERENCER

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016.
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet] [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.myeloma.dk>
3. EMA EMA. SmPC Revlimid.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279–89.
5. McCarthy K.; Hofmeister, C. C.; Hurd, D. D.; Hassoun, H.; Richardson, P. G.; Giralt, S.; Stadtmauer, E. A.; Weisdorf, D. J.; Vij, R.; Moreb, J. S.; Callander, N. S.; Van Besien, K.; Gentile, T.; Isola, L.; Maziarz, R. T.; Gabriel, D. A.; Bashey, A.; Land PL. O, McCarthy K.; Hofmeister, C. C.; Hurd, D. D.; Hassoun, H.; Richardson, P. G.; Giralt, S.; Stadtmauer, E. A.; Weisdorf, D. J.; Vij, R.; Moreb, J. S.; Callander, N. S.; Besien, K.; Gentile, T.; Isola, L.; Maziarz, R. T.; Gabriel, D. A.; Bashey, A.; Landau, PL. O. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1770–81. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/403/CN-00814403/frame.html>
6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1782–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571202>
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184862>
8. Kruse M, Hostenkamp G. De samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft. Samf Omkost ved kræft [Internet]. 2016;(september):8,12,13,14. Available from: http://static.sdu.dk/Flexpaper/aspnet/pdf/Sammenfatning_21x21cm.pdf

