

---

# REVLIMID (LENALIDOMID)

---

VEDLIGEHOELDESESBHANDLING TIL KNOGLEMARVS-  
KRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Ca. 120 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Celgene.

## Analyse

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo givet i henholdsvis 28/28 dage (P1) og 21/28 dage (P2). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo ca. [REDACTED] DKK per patient for behandling med lenalidomid (Revlimid) for P1 og ca. [REDACTED] DKK per patient for behandling med lenalidomid (Revlimid) for P2. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1,7 mio. DKK for P1 og ca. 1,3 mio. DKK for P2.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK for P1 ved år 5 og ca. [REDACTED] DKK for P2 ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 172 mio. DKK og ca. 130 mio. DKK for henholdsvis P1 og P2 ved år 5.

## Konklusion

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til lenalidomid (Revlimid).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
Bor	Bortezomib
Car	Carfilzomib
Dar	Daratumumab
Dex	Dexamethason
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
Elo	Elotuzumab
Len	Lenalidomid
OS	Samlet overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAE	Alvorlige uønskede hændelser
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
SPM	Sekundære primære maligniteter
ToT	Time on treatment

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling	7
1.5 Behandling med lenalidomid (Revlimid)	7
1.5.1 Komparator	8
1.6 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	16

---

<b>3 Resultater</b>	<b>18</b>
3.1 Leverandørens hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.3 Amgros' følsomhedsanalyser	20

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>21</b>
4.1 Leverandørens estimater	21
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	21
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.1.3 Leverandørens følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	22
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	22

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>24</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 Referencer</b>	<b>25</b>
---------------------	-----------

# LOG

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

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	17-07-2019
Endelig rapport færdig:	09-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	54 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> <b>Line Brøns Jensen</b> Lianna Geertsen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Celgene (herefter omtalt som leverandøren) er markedsføringstilladelsesindehaver af lenalidomid (Revlimid) og har den 03.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling på danske hospitaler. På rådsmødet d. 30.01.2019 blev det besluttet, at Medicinrådet ikke anbefalede lenalidomid (Revlimid) til mulig standardbehandling til den ansøgte indikation. På rådsmødet den 13.03.2019 blev det besluttet, at Medicinrådet skulle tage sagen op igen på eget initiativ. Som et led i denne genbehandling vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser. Leverandøren har udarbejdet en økonomisk analyse og tilsendt denne til Medicinrådet, som led i denne proces. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med lenalidomid (Revlimid) med placebo.

## 1.2 Patientpopulation

Knoglemarvskræft 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)

Knoglemarvskræft er den næst 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 diagnosetidspunktet har 20 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende knoglemarvskræft, såkaldt smoldering knoglemarvskræft. Ca. 360 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom (2). Knoglemarvskræft forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.(1)

Prævalensen af knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste ti år. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib (Bor) og lenalidomid (Len), samt en forbedret understøttende behandling i form af knoglestyrkende lægemidler. Gennem de senere år er en række nye lægemidler desuden kommet på markedet i form af elotuzumab (Elo), ixazomib, carfilzomib (Car), pomalidomid og daratumumab (Dar). Patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, som især udgøres af populationen over 70 år, og som inkluderer de allerældste patienter, overlever mediant ca. 3 år med de hidtidige behandlingsmuligheder, men overlevelsen er øget til ca. 7 år for patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.(1)

## 1.3 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft 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 (1,3).

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til knoglemarvskræftpatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 120 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).

Andelen af patienter, der ikke kandiderer til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, udgør ca. 240 patienter årligt. Størstedelen af disse patienter får behandling med melphalan + prednisolon + bortezomib eller lenalidomid + dexamethason (Dex).(1)

Når en patient, der tidligere er behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, igen oplever sygdomsaktivitet, vurderes det, om responset efter den første behandling har været tilstrækkelig langvarigt til, at samme behandling kan gentages (bør være mindst 18 måneders respons). For patienter behandlet med melphalan + prednisolon + bortezomib kan behandlingen gentages, hvis der er gået mere end 12 måneder fra afsluttet behandling. Hvis den initiale behandling ikke gentages, findes en lang række andre medicinske behandlingsalternativer, som vil kunne anvendes.(1)

Hvis patienten oplever sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter endt behandling i fuld dosis, betragtes patienten som refraktær overfor den pågældende behandling, mens betegnelsen relaps anvendes ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling. Det er karakteristisk for knoglemarvskræft, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et sygdomsforløb.(1)

## 1.4 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling

Lenalidomid (Revlimid) er et centralt lægemiddel i behandlingen af knoglemarvskræft, idet lægemidlet, siden det blev godkendt i 2007, har indgået i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af knoglemarvskræft. I disse kombinationsbehandlinger er standarddosis 25 mg dag 1-21, efterfulgt af 7 dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Denne dosering fortsættes til progression eller ønske om behandlingsophør.(1)

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er som det første EMA-godkendte lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der er derfor ikke nogen gældende standardbehandling, der anvendes i perioden efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte indtil første relaps.(1)

Lenalidomid (Revlimid) blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling i februar 2017 og markedsføres som hårde kapsler i styrkerne 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg og 25 mg.

## 1.5 Behandling med lenalidomid (Revlimid)

### Indikation

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.(1)

Lenalidomid (Revlimid) er desuden indiceret i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af knoglemarvskræft.

### Virkningsmekanisme

Lenalidomid (Revlimid) er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning.(1)

### Dosering

- Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi, 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 (P1).(1)
- Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi, 10 mg oralt én gang dagligt dag 1-21 i cyklusser a 28 dage (P2).(1)

### 1.5.1 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo som komparator til vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid).

Tabel 1: Definerede populationer og komparator.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Nyligt diagnosticeret patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (28/28 regime)	Placebo
<b>P2:</b> Nyligt diagnosticeret patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (21/28 regime)	Placebo

### 1.6 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for følgende population(1):

- *Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte*



## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med lenalidomid (Revlimid) med behandling med placebo. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, bivirkninger, patienttid og -transport.

Medicinrådet har taget denne vurdering op på eget initiativ. Leverandøren har, som hjælp til denne vurdering, indsendt en økonomisk analyse, som Amgros har baseret sin vurdering på.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Leverandøren 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 på behandling (time on treatment, ToT). I denne tilstand kan de enten modtage behandling med lenalidomid (Revlimid) eller ingen behandling (placebo). Behandlingslængden af denne behandling er bestemt via ToT Kaplan-Meier (KM) kurver fra CALGB-studiet (4). Patienterne behandles således med lenalidomid (Revlimid) eller placebo indtil refraktæritet, relaps, intolerance eller død. Ved progression overgår patienterne til 2. linjebehandling. Ved endnu et relaps overgår patienter til 3. behandlingslinje, som er angivet som en fast årlig omkostning forbundet med hvert års liv efter 2. linjebehandling. Leverandøren har estimeret denne omkostning ud fra et dansk studie, der har undersøgt de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft, heriblandt knoglemarvskræft (5).

Leverandøren analyserer to forskellige doseringsregimer for lenalidomid (Revlimid), jf. Medicinrådets protokol (1). Ét hvor lenalidomid (Revlimid) gives dag 1-28 i serier af 28-dage (P1) og ét hvor lenalidomid (Revlimid) gives dag 1-21 i serier af 28 dage (P2).

#### *Amgros' vurdering*

Leverandøren har anvendt CALGB-studiet for begge populationer(4). Amgros finder det problematisk, at omkostningsanalysen, der undersøger vedligeholdelsesbehandling i 21/28 dages (P2) behandlingsregimet ikke baseres på data fra Myeloma XI-studiet (7), hvor denne dosering benyttes. Leverandøren benytter i stedet CALGB-studiet, hvor patienterne behandles i 28/28 dages regime. Amgros mener, at der er stor usikkerhed omkring denne antagelse, da en lavere dosis kan have betydning for behandlingslængden. Amgros har derfor bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere grundlæggende antagelser og estimater i modellen. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående modelstrukturen. På baggrund af deres svar anvender Amgros leverandørens tilgang, da klinikerne ikke mente, der var grund til at tro, at behandlingslængden var forskellig, da tid til progression var tilnærmelsesvis ens i de to doseringsregimer, og patienterne behandles til progression. Amgros vurderer dog stadig, at den mest korrekte metode ville have været at benytte Myeloma XI-studiet til estimering af behandlingslængden for 21/28 dages regimet (7).

Leverandørens analyse er baseret på ikke-ekstrapolerede patientdata, og der forekommer derfor stadig ca. 30%, der ikke er progredieret i lenalidomid (Revlimid)-armen og ca. 20%, der ikke er progredieret i placebo-armen ved tidshorisontens udløb. Amgros mener ikke, at alle omkostninger er afspejlet, da lenalidomid (Revlimid) gives til progression. Der er desuden flere, der har oplevet at progredierte til 2. linjebehandling i placebo-armen, og derfor modtager efterfølgende behandling, hvilket potentielt underestimerer de inkrementelle omkostninger. Amgros har efterspurgt ekstrapolerede data, der kan redegøre for problematikken. Leverandøren har alternativt indsendt en følsomhedsanalyse, der antager en eksponentiel fremskrivning af de tilgængelige Kaplan-Meier (KM)-data, hvilket medfører, at 99% af alle patienter er stoppet på behandlingen indenfor 10 år. Leverandøren har argumenteret for, at denne metode inkluderer de potentielle omkostninger, der ville blive opfanget med en ekstrapolering af KM-data.

Modellen tager ikke hensyn til tid mellem sygdomsprogression og efterfølgende behandling, og varigheden af 2.- og 3. linjebehandling understøttes ikke af klinisk dokumentation. Der er derfor stor usikkerhed forbundet med omkostninger for efterfølgende behandlinger.

*Amgros finder ikke leverandørens tilgang tilstrækkelig til at vurdere meromkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo. Amgros' hovedanalyse vil på trods af manglende data og information, tage udgangspunkt i leverandørens hovedanalyse, dog eksklusiv efterfølgende behandlingslinjer. Amgros vurderer der er stor usikkerhed ved at inkludere efterfølgende behandlinger, da studierne kun rapporterer overlevelsedata, og ikke tager højde for effekten af forskellige efterfølgende behandlingskombinationer. Amgros' udarbejder derfor egen hovedanalyse uden efterfølgende behandlingslinjer. I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager vedligeholdelsesbehandling modtage efterfølgende behandlingslinjer. Amgros har derfor lavet en følsomhedsanalyse, baseret på leverandørens hovedanalyse, der belyser påvirkningen af det samlede resultat, hvis omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer inkluderes. Amgros vil desuden belyse usikkerhederne ved leverandørens tilgang ved at præsentere denne følsomhedsanalyse, hvor næsten alle patienter er stoppet på behandling efter 10 år, som en Amgros følsomhedsanalyse. Denne analyse foretages også med og uden efterfølgende behandlingslinjer. Følsomhedsanalyserne beskrives yderligere i afsnit 2.2.*

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Leverandøren har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 9 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4% per år jf. Amgros' metodevejledning.

#### **Amgros' vurdering**

Amgros mener, at der potentielt kan foreligge omkostninger efter 9 år, da ca. 30% af patienterne i lenalidomid (Revlimid)-armen og ca. 20% af placebo-armen endnu ikke er progredieret. Leverandøren har efterfølgende indsendt en følsomhedsanalyse, der belyser denne usikkerhed.

*Amgros anvender leverandørens valg af tidshorisont, og belyser usikkerhederne i en følsomhedsanalyse med en tidshorisont på 10 år, hvor 99% af patienterne er progredieret og dermed er stoppet vedligeholdelsesbehandlingen med lenalidomid (Revlimid).*

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

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### **Lægemiddelomkostninger**

Leverandøren har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer og priserne er baseret på sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP) fra Amgros.

I tabel 2 ses enhedsomkostningen for de inkluderede pakninger af lenalidomid (Revlimid).

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juli 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Frekvens	Pris [DKK]	Kilde
Lenalidomid (Revlimid)	5 mg	21	Én tablet om dagen i cyklus 28/28 dage (P1) eller 21/28 dage (P2)	██████████	Amgros
	10 mg			██████████	
	15 mg			██████████	

Leverandøren antager, at der for begge regimer gives 10 mg daglig de første 12 uger (3 behandlingscykluser), hvorefter en del af patienterne i P1 vil modtage 15 mg daglig og en del vil modtage en lavere dosering på 5 mg grundet bivirkninger. For P2 vil en andel efter de 12 uger modtage en lavere dosering på 5 mg grundet bivirkninger.

Leverandøren antager følgende fordeling for doseringen af lenalidomid (Revlimid) i P1:

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

Leverandøren antager følgende fordeling for doseringen af lenalidomid (Revlimid) i P2:

- 83 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingslængden
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cykluser

Leverandøren inkluderer hele pakninger, og spild er derfor medregnet i analysen.

### Amgros' vurdering

Leverandøren har baseret antagelser om dosisfordeling på baggrund af CALGB-studiet (8). Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere disse grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående leverandørens modelstruktur. På baggrund af deres svar vurderer Amgros, at fordelingen af doseringen af lenalidomid (Revlimid) vil være anderledes end antagelserne i leverandørens modelstruktur. Således ændrer Amgros dosisdistributionen for begge doseringsregimer (P1 og P2) som følger:

- 50 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingslængden
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cykluser
- 33 % af patienterne vil skifte til dosen 15 mg dagligt efter 3 cykluser

Amgros ændrer dosisfordelingen jf. ovenstående baseret på klinikernes vurdering. Andre tilgange til lægemiddelomkostninger fra leverandørens analyse anvendes.

### Efterfølgende behandlingslinjer

Leverandørens analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til efterfølgende behandling. Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer afhænger af tiden fra progression til død og dermed hvor lang tid patienterne befinder sig i dette sygdomsstadie.

Leverandøren anvender Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (9), hvor 1. valget ved første relapsbehandling for patienter, der ikke er lenalidomidrefraktære er DaraLenDex. Leverandøren har i deres hovedanalyse anvendt, at 80% af patienterne behandles med DaraLenDex, og de resterende fordeles ligeligt på CarLenDex og EloLenDex. Ifølge Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft, vil 70% af patienterne ikke kunne behandles med lenalidomid grundet refraktæritet, og derfor behandles med DaraBorDex, mens de resterende 30% behandles med CarDex.

Leverandøren har antaget, at det for 20% af patienterne, der har modtaget vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) ikke er hensigtsmæssigt at anvende lenalidomid (Revlimid) ved første relaps grundet udvikling af refraktæritet i tidligere behandlingslinjer. Leverandøren argumenterer for dette på baggrund af afsluttende behandling i det kliniske studie hvor 5,2-25,2% udgår (6)(7).

Dosering af lægemidlerne for 2. linjebehandling er baseret på baggrundsnotatet for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til knoglemarvskræft. Vægtbaseret dosering udregnes med en gennemsnitlig vægt på 73,4 kg, og et overfladeareal på 1,84 m<sup>2</sup>, jf. behandlingsvejledningen. Bivirkninger og spild i 2. linjebehandling er ikke inkluderet. Der er anvendt medianværdier for den gennemsnitlige tid i efterfølgende behandling.

Omkostninger forbundet med behandling efter 2. linjebehandling er inddraget som en fast årlig omkostning på 35.849 kr. baseret på en gennemsnitlig årlig omkostning af en patient efter diagnose af knoglemarvskræft (5).

Lægemiddelpriser og totale lægemiddelomkostninger ses i tabel 3 og 4.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (juli 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Lenalidomid	25 mg	21	████████	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1	████████	
Dexametason	4 mg	20	██████	
Dexametason	1 mg	100	██████	
Carfilzomib	60 mg	1	████████	
Carfilzomib	30 mg	1	████████	
Carfilzomib	10 mg	1	████████	
Daratumumab	400 mg	1	████████	
Daratumumab	100 mg	1	████████	

Tabel 4: Behandlingsregimer for efterfølgende behandling, DKK, SAIP (juli 2019).

Behandlingsregime		Dose (mg)	Behandlingslængde (Uger)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
DaraBorDex	Daratumumab	16 mg/kg	29,2	██████
	Bortezomib (s.c)	1,3 mg/m <sup>2</sup>		
	Dexametason	20 mg		
DarLenDex	Daratumumab	16 mg/kg	57,7	██████
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexametason	40 mg		
EloLenDex	Elotuzumab	10 mg/kg	76	██████
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexametason	40 mg		
CarLenDex	Carfilzomid	20-27 mg/m <sup>2</sup>	91	██████
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexametason	40 mg		
CarDex	Carfilzomib	44-56 mg/m <sup>2</sup>	39,9	██████
	Dexametason	20 mg		

Tabel 5 viser fordelingen af patienter, der modtager de forskellige behandlingsregimer som 2. linjebehandling.

Tabel 5: Fordeling af 2. linjebehandling efter 1. linjebehandling ud fra behandlingsregime, %

1. linjebehandling	2. linjebehandling				
	DarBorDex	DaraLenDex	CarDex	CarLenDex	EloLenDex
Lenalidomid (28/28, P1)	14%	64%	6%	8%	8%
Lenalidomid (21/28, P2)	14%	64%	6%	8%	8%
Placebo	0%	80%	0%	10%	10%

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer der er stor usikkerhed ved at inkludere efterfølgende behandlinger, da studierne kun rapporterer overlevelseshdata, og ikke tager højde for effekten af forskellige efterfølgende behandlingskombinationer. Amgros' udarbejder derfor egen hovedanalyse uden efterfølgende behandlingslinjer. I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager vedligeholdelsesbehandling modtage efterfølgende behandlingslinjer. Amgros har derfor lavet en følsomhedsanalyse, der belyser påvirkningen af det samlede resultat, hvis omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer inkluderes.

Amgros vurderer, at leverandørens modelstruktur omkring efterfølgende behandlingslinjer er forbundet med store usikkerheder. Dels estimeres behandlingslængden af efterfølgende behandlingslængder på medianværdier

fra forskellige studier og rapporter. Dels er det centralt, at leverandøren antager, at 20% af patienterne, der er blevet behandlet med lenalidomid vil udvikle refraktæritet og dermed ikke kan behandles med lenalidomid i efterfølgende behandlingslinjer. Medicinrådet har i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi specificeret, at de ønsker risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet adresseret. Amgros har derfor konsulteret regionernes udpegede klinikere for dette forhold. De kliniske eksperter vurderer, at ganske få vil udvikle refraktæritet overfor lenalidomid ved vedligeholdelsesbehandling, da doseringen er 10 mg dagligt, og refraktæritet defineres som progression eller intolerance af lægemidlet ved behandling i fuld dosering (25 mg). Klinikerne udtaler derfor, at de med al sandsynlighed vil forsøge kombinationsbehandlinger med lenalidomid efter progression hos ca. 90% af patienterne – og muligvis endnu flere.

*Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der inkluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Følsomhedsanalysen udarbejdes, hvor risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet sættes til 0%, 10% og 20% for at belyse usikkerheden.*

## Hospitalsomkostninger

Leverandøren inkluderer omkostninger til monitorering af behandling. Leverandøren antager, at patienter, der behandles med lenalidomid (Revlimid) kommer til kontrol på hospitalet hver 3. måned. For placebo-armen antager ansøger, at patienterne kommer til kontrolbesøg 2 gange årligt. Besøgene pålægges en enhedsomkostning på 2.000 kr., hvilket er estimeret ud fra 2017-DAGS-takster.

Leverandøren inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler, der ikke gives oralt. Enhedsomkostninger estimeres med 2017-DAGS-takster.

### **Amgros' vurdering**

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående leverandørens modelstruktur og antagelser. På baggrund af deres svar vurderer Amgros, at modelstrukturen underestimerer ressourceforbruget forbundet med monitorering af behandlingerne. Amgros ændrer derfor antagelserne, så patienter i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kommer til kontrolbesøg på hospitalet hver måned, mens patienter i placebo-armen kontrolleres hver 3. måned.

Amgros opdaterer desuden enhedsomkostningerne, så disse stemmer overens med relevante 2019 DRG-takster. Dette har dog mindre betydning for det samlede resultat.

*Amgros justerer leverandørens antagelser om omkostninger forbundet med administration af lægemidler og antallet af kontrolbesøg, jf. de kliniske eksperters udtalelser.*

## Omkostninger til bivirkninger

Leverandøren har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger. Omkostninger til behandling af bivirkninger for P1 og placebo-armen er fastsat ud fra CALGB-studiet(6). Alle bivirkninger af grad 3 og 4 og med en forekomst på mindst 5% i lenalidomid- eller placebo-armen er inkluderet. Data er baseret på opfølgingsdata fra 2015, da leverandøren argumenterer for, at der efter den opfølgning var patienter som krydsede fra placebo til lenalidomid i studiet.

Der er ikke sammenlignelige data af grad 3 og 4 hændelser rapporteret i Myeloma XI-studiet. For P2 anvendes derfor den relative forekomst af alvorlige uønskede hændelser (SAE) fra Myeloma XI-studiets lenalidomid-arm i forhold til observationsarmen. Den relative forekomst ganges herefter på forekomsten af de observerede bivirkninger der er i CALGB-studiets placebo-arm. (6)(7)

Leverandøren inkluderer ligeledes bivirkninger som sekundære primære maligniteter (SPM)(7), hvor omkostningen defineres ud fra 5-årsomkostningen på tværs af alle kræfttyper, fra det danske studie, der har undersøgt de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft i Danmark (5).

Leverandøren har inkluderet omkostninger for bivirkninger i den tid patienten er i behandling. Ressourcerne for bivirkningerne er primært baseret på estimater fra en tidligere Amgros afrapportering vedrørende leukæmi.

Se tabel 6 og 7 for frekvens og omkostninger for bivirkninger for P1 og P2.

Tabel 6: Bivirkningsfrekvens per måned ved behandling med lenalidomid (Revlimid) for de 2 behandlingsregimer og placebo

	Lenalidomid (28/28, P1) [%]	Lenalidomid (21/28, P2) [%]	Placebo [%]
Leukopæni	8,7	2,56	0,9
Lymfopæni	5	2,56	0,9
Neutropæni	39,7	20,21	7,1
Pancytopeni	11,4	7,97	2,8
Træthed	5	3,46	3,3
Febril neutropæni	5,5	2,56	0,9
Trombocytopeni	2,8	2,56	0,9
SPM	19,2	15	11,3

Tabel 7: Enhedsomkostning for bivirkninger.

Bivirkning	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Leukopæni	8.983	Amgros afrapportering Bespona
Lymfopæni	8.983	Amgros afrapportering Bespona
Neutropæni	8.983	Amgros afrapportering Bespona
Pancytopeni	2.000	Ambulant besøg: DRG 2017
Træthed	2.000	Ambulant besøg: DRG 2017
Febril neutropæni	42.916	Amgros afrapportering Bespona
Trombocytopeni	9.515	Amgros afrapportering Bespona
SPM	259.960	Kruse et al.(5)

### Amgros' vurdering

Leverandøren har benyttet en tidligere Amgros afrapportering som reference. Amgros har bedt om en uddybende forklaring af, hvordan estimerne kan benyttes i denne analyse. Amgros har ikke modtaget en forklaring om hvorfor estimerne kan benyttes i analysen.

Leverandøren har benyttet en dansk rapport om de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft til at estimere omkostningen forbundet med SPM (5). Amgros vurderer, at denne tilgang er meget usikker, men accepterer den på baggrund af manglende dokumentation.

*Amgros har opdateret med relevante DRG-takster. Overordnet set har ændringen marginal betydning for det samlede resultat.*

## Patientomkostninger

Leverandøren har inkluderet omkostninger til patienttid og -transport i forbindelse med monitorering og administration af efterfølgende behandlingslinjer på hospitalet, og inkluderer kliniktid og transporttid.

Tabel 8 viser enhedsomkostninger for patienttid og -transport samt tid for patienten ud fra lægemiddel eller behandlingsregime. Leverandøren antager ingen patienttid for lægemidler der administreres oralt, eller som administreres samtidig med lægemidlerne.

*Tabel 8: Leverandørens estimat af effektiv patienttid.*

	Patienttid [minutter]		Enhedsomkostning [DKK]
Klinik- og infusionstid	Lenalidomid (Revlimid)	30	180 kr. per time
	Bortezomid	30	
	Daratumumab	150	
	Elotuzumab	90	
	Carfilzomib	45	
Patienttransporttid (alle besøg)	90		100

### **Amgros' vurdering**

*Amgros anvender denne tilgang.*

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Leverandøren har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Tidshorisont
- Andel af patienter, som ikke kan behandles med lenalidomid i 2. linjebehandling
- Behandlingspause på 4, 6 og 8 uger mellem progression og påbegyndes af næste linjes behandling
- 99% af patienterne er stoppet på vedligeholdelsesbehandlingen indenfor 10 år

### **Amgros' vurdering**

Leverandøren har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter som ikke kan behandles med lenalidomid i 2. linjebehandling grundet refraktæritet er lavere end deres hovedanalyse. Amgros mener på baggrund af klinikernes udtalelser, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) kun i mindre grad påvirker andelen af patienter, som ikke kan behandles med lenalidomid (Revlimid) i efterfølgende behandlingslinjer. Amgros mener derfor, at leverandørens følsomhedsanalyse, hvor der er estimeret 10% lenalidomidrefraktæritet er mere retvisende, og anvender dette estimat i Amgros' hovedanalyse.



*Amgros finder ansøgers valg af følsomhedsanalyser relevante, men vælger kun at vise resultaterne af udvalgte følsomhedsanalyser her. De udvalgte følsomhedsanalyser beskrives, da disse har betydning for det samlede resultat.*

*Amgros belyser følsomheden af risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet i Amgros' følsomhedsanalyser, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes. Amgros belyser resultaterne, hvis risikoen for refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid) er 0%, 10% og 20%.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Leverandørens hovedanalyse

Resultaterne fra leverandørens hovedanalyse præsenteres i tabel 9 og 10.

Leverandøren estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P1 til at være ca. [REDACTED].

De inkrementelle omkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P2 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED].

Tabel 9: Resultatet af leverandørens hovedanalyse for P1 (28/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	21.994	7.836	14.159
Bivirkningsrelaterede omkostninger	57.664	30.769	26.895
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	17.441	17.558	-147
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 10: Resultatet af leverandørens hovedanalyse for P2 (21/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	21.994	7.836	14.159
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.841	30.769	12.072
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	17.411	17.558	-147
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

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

- Efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Dosisfordelingen justeres jf. klinikernes udtalelser
- Frekvensen af opfølgingsbesøg justeres jf. klinikernes udtalelser
- Hospitalsomkostningerne opdateres med relevante DRG-takster
- Omkostningerne forbundet med behandling af bivirkninger opdateres med relevante DRG-takster

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11 og 12.

Tabel 11: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P1 (28/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	57.867	30.844	27.023
Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2 (21/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.982	30.844	12.138
Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P1 er på ca. ██████████.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P2 på ca. ██████████.

Laves analyserne på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af lenalidomid (Revlimid) ca. 1,7 mio. DKK for P1 og 1,3 mio. DKK for P2 sammenlignet med placebo.

### 3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet flere følsomhedsanalyser, for at belyse usikkerhederne ved ansøgers modeltilgang. Følgende følsomhedsanalyser er udarbejdet:

- Efterfølgende behandlingslinjer tilføjes Amgros' hovedanalyse. Der anvendes 0%, 10% og 20% risiko for lenalidomidrefraktæritet
- 99% af patienterne progredierer indenfor 10 år og stopper dermed på vedligeholdelsesbehandling og modtager efterfølgende behandlingslinjer

Tabel 13: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyser, SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid) 28/28 dage (P1)	Lenalidomid (Revlimid) 21/28 dage (P2)
Amgros hovedanalyse	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 10% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 0% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 20% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
99% af patienterne progredierer indenfor 10 år og stopper dermed på vedligeholdelsesbehandling og modtager efterfølgende behandlingslinjer	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lenalidomid (Revlimid) til vedligeholdelsesbehandling vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Lenalidomid (Revlimid) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Lenalidomid (Revlimid) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Leverandørens estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Leverandøren har estimeret patientantallet til at være 90 patienter per år. Leverandøren antager, at et gradvist markedsoptag, hvor 35%, 80% og 90% af de mulige patienter behandles i hhv. år 1, 2 og 3. Leverandørens antager et lavt estimat første år, da patienterne først har mulighed for lenalidomid (Revlimid) vedligeholdelsesbehandling efter de har modtaget autolog stamcelle transplantation. I år 4 og 5 antages 100% patientoptag. Der antages, at 0% vil modtage lenalidomid (Revlimid) som vedligeholdelsesbehandling, hvis behandlingen ikke anbefales som mulig standardbehandling. Således vil alle 90 patienter i dette tilfælde være i placebo-armen.

Tabel 14 viser leverandørens estimat af antal patienter årligt.

Tabel 14: Leverandørens estimat af antal patienter per år for begge populationer.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenalidomid (Revlimid)	32	72	81	90	90
Placebo	59	18	9	0	0

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer at leverandørens estimerede patientantal er retvisende.

Leverandørens markedsoptag accepteres og inkluderes i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Leverandøren har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Resultaterne ses i tabel 15 og 16 for hhv. P1 og P2.

Tabel 15: Leverandørens hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1 (28/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer leverandøren, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] ved år 5 for P1.

Tabel 16: Leverandørens hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2 (21/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Med de indlagte antagelser estimerer leverandøren, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] ved år 5 for P2.

### Amgros' vurdering

Da budgetkonsekvensanalysen er baseret på leverandørens egen hovedanalyse, udarbejder Amgros en ny budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' hovedanalyse.

#### 4.1.3 Leverandørens følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Leverandøren har udarbejdet flere følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Antallet af patienter undersøges ved 80 patienter og 100 patienter for 21/28 dages regimet (P2)
- Markedoptaget undersøges, hvor 5% og 10% af patienterne tilbydes vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid), selvom lenalidomid (Revlimid) ikke anbefales som mulig standardbehandling
- Prisfald grundet fremtidig patentudløb på lenalidomid (Revlimid) undersøges

### Amgros' vurdering

Amgros inkluderer ikke budgetkonsekvensanalysen omhandlende fremtidigt patentudløb på lenalidomid (Revlimid), da omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser skal foretages på de aktuelle priser.

Amgros undersøger resterende følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne, men præsenterer dem ikke, da de alle inkluderer efterfølgende behandlingslinjer.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til leverandørens analyse:

- Budgetkonsekvenserne baseres på Amgros' hovedanalyse

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 17 og 18 for hhv. P1 og P2.

Tabel 17: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1 (28/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] ved år 5 for P1.

Tabel 18: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2 (21/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] ved år 5 for P2.

Angives analysen i AIP bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. 172 mio. DKK for P1 og 130 mio. DKK for P2.

## 5 DISKUSSION

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo for begge behandlingsregimer (P1 og P2). Meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne for P1 fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK og for P2 fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK i SAIP. I disse analyser drives meromkostningerne i høj grad af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid), samt antagelserne om risikoen for udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid), og dermed muligheden for at behandle med kombinationsbehandlinger med lægemidlet i senere behandlingslinjer. Fagudvalget vedr. knoglemarvskræft har i vurderingsrapporten for vurdering af den kliniske merværdi udtalt, at der ikke er grund til at tro, at patienter, der er progredieret efter vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) ikke kan behandles med lenalidomid (Revlimid) i efterfølgende behandlingslinjer, da der ikke behandles med fuld dosering under vedligeholdelsesbehandling. Amgros har belyst usikkerheden i risikoen for udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid) i forskellige rater. Ingen af disse følsomhedsanalyser ændrer den overordnede konklusion, da de samlede meromkostninger for begge populationer stadig vurderes at være meget høje.



## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling af knoglemarvskræft ( myelomatose ). 2019.
2. Dansk Myelomatose Studieguppe. Dansk Myelomatose Database [internet].
3. Dansk Myelomatose Studieguppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016.
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. 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](http://static.sdu.dk/Flexpaper/aspnet/pdf/Sammenfatning_21x21cm.pdf)
6. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017;4(9):e431–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30140-0)
7. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(1):57–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30687-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30687-9)
8. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
9. Behandlingsvejledning R. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af patienter med myelomatose Ændringslog RADS Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for myelomatose. 2018;1–8.

