
LENALIDOMID (REVLIMID) I KOMBINATION MED BORTEZOMIB OG DEXAMETHASON

1. LINJE BEHANDLING AF KNOGLEMARVSKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Lenalidomid (Revlimid) i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) er som indiceret til 1. linje behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, som ikke er egnede til stamcelletransplantation. Omkring 240 nye patienter per år kandiderer årligt 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 BorLenDex sammenlignet med lenalidomid + dexamethason (LenDex, P1) og bortezomib + melphalan + prednisolon (BorMelPred, P2) som 1. linje behandling af patienter med knoglemarvskræft.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af BorLenDex sammenlignet med LenDex (P1) og BorMelPred (P2). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for BorLenDex ca. [REDACTED] sammenlignet med LenDex, og [REDACTED] DKK sammenlignet med BorMelPred. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. 42.000 DKK og 715.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af BorLenDex som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 54 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med BorLenDex er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med LenDex (P1) og med betydelige meromkostninger sammenlignet med BorMelPred (P2). De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger betydeligt. Disse analyser bør dog tolkes med stor forsigtighed, da antagelserne der ligger til grund for disse resultater er forbundet med stor usikkerhed.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BorLenDex	Lenalidomid + bortezomib + dexamethason
BorMelPred	Bortezomib + melphalan + prednisolon
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
LenDex	Lenalidomid + dexamethason
OS	Overall survival, samlet overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
ToT	Time on treatment, behandlingstid
TTNT	Time to next treatment, tid til næste behandlingslinje

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med lenalidomid (Revlimid) i kombination med bortezomib og dexamethason	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	15
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	18

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Celgene
Handelsnavn:	Revlimid
Generisk navn:	Lenalidomid
Indikation:	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, som ikke er egnede til stamcelletransplantation.
ATC-kode:	L04AX04

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	24-06-2019
Endelig rapport færdig:	04-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	65 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Lianna Geertsen Mark Friborg

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

1 BAGGRUND

Lenalidomid (Revlimid) i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) er som indiceret til 1. linje behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, som ikke er egnede til stamcelletransplantation. Celgene (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af lenalidomid (Revlimid) og har den 24.06.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af BorLenDex som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af BorLenDex som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med BorLenDex med behandling med LenDex (P1) og BorMelPred (P2).

1.2 Patientpopulation

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at en type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede. Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på blodmangel, for eksempel træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med knoglemarvskræft kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de maligne plasmaceller og er et ikkefunktionelt immunoglobulin eller dele heraf. Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt.

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter anslås at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ca. 20 % af de nydiagnosticerede patienter er ikke behandlingskrævende ved diagnostetidspunktet, og der er således ca. 360 behandlingskrævende patienter årligt, der skal have deres første behandling (1).

1.3 Nuværende behandling

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består ofte af flere lægemidler i kombination, da kræftcellerne på den måde angribes på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel. Behandlingen er ikke kurativ, men målet med behandlingen er at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger, perioder med symptomfrihed, længerevarende behandlingsfri perioder og bedst mulig livskvalitet. Nydiagnosticerede patienter inddeles overordnet i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) eller ej. Dette afgøres på baggrund af almentilstand og komorbiditet (om patienten har andre sygdomme). Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT/STS, hvis de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer.

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger. Patientpopulationen udgør ca. 240 patienter årligt. Blandt de nuværende

behandlingsmuligheder anvendes oftest en kombination af enten bortezomib, melphalan og prednisolon (Bor-MelPred) eller lenalidomid og dexamethason (LenDex). Samlet set har disse patienter en median progressionsfri overlevelse på ca. 18 måneder (1).

De patienter, der behandles med HDT/STS, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er kandidater til denne behandling. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en median overlevelse på ca. 3 år. Denne gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. Den samlede medianoverlevelse for hele gruppen af patienter med knoglemarvskræft er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, www.dst.dk (1).

1.4 Behandling med lenalidomid (Revlimid) i kombination med bortezomib og dexamethason

Indikation

Lenalidomid (Revlimid) er indiceret som kombinationsterapi med bortezomib og dexamethason til 1. linje behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, som ikke er egnede til stamcelletransplantation.

Lenalidomid har været godkendt til behandling af knoglemarvskræft siden 2007, og indgår som det ene lægemiddel i mange behandlingskombinationer.

Virkningsmekanisme

Lenalidomid (Revlimid) tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer, som binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinets findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar. Behandling med immunmodulerende stoffer hæmmer derfor både kræftcellernes deling og deres forsyning af næringsstoffer fra blodet.

Dosering

BorLenDex skal til behandling af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, doseres som følger:

Først 8 serier af 21 dage med:

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-14
- Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1, 4, 8 og 11
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Dernæst serier af 28 dage til progression med:

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret LenDex og BorMelPred som komparatorer for hhv. P1 og P2, se tabel 1 (1).

Lenalidomid og dexamethason doseres som følger:

Serier af 28 dages varighed i minimum 18 måneder eller til progression

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22

Bortezomib, melphalan og prednisolon doseres som følger:

9 serier af 35 dages varighed med:

- Bortezomib s.c. 1,3 mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22
- Melphalan p.o. 9 mg/m² på dag 1, 2, 3 og 4
- Prednisolon p.o. 100 mg på dag 1, 2, 3 og 4

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Tidligere ubehandlede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft der ikke er kandidater til HDT/STS.	Lenalidomid + dexamethason
P2: Tidligere ubehandlede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft der ikke er kandidater til HDT/STS.	Bortezomib + melphalan + dexamethason

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af BorLenDex som 1. linje behandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er værdien af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) sammenlignet med lenalidomid + dexamethason (LenDex) til tidligere ubehandlede behandlingskrævende patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS?
- **P2:** Hvad er værdien af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) sammenlignet med bortezomib + melphalan + prednisolon (BorMelPred) til tidligere ubehandlede behandlingskrævende patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med BorLenDex med behandling med LenDex og BorMelPred. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, efterfølgende behandlingslinjer, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner BorLenDex med behandling med LenDex og BorMelPred. Amgros havde flere indvendinger mod den første indsendte analyse. Det er kun den seneste indsendte analyse, der præsenteres.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en økonomisk model, hvor tiden patienten er i behandling defineres ud fra Kaplan-Meier kurver fra de kliniske studier. Ansøger har desuden tilføjet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Modellen estimerer således tiden til progression (progressionsfri overlevelse, PFS), tid på behandling (ToT) samt tid til næste behandling (TTNT) fra SWOG S0777-studiet (2). For komparator-kombinationen med bortezomib, melphalan og prednisolon benyttes data fra ALCYONE-studiet (3).

Ansøger har i deres hovedanalyse anvendt en subgruppe fra SWOG 0777-studiet, da de argumenterer for, at denne population bedst reflekterer dansk klinisk praksis og Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi (1,2). Subgruppen har en højere medianalder (70 vs. 63 år), og en større del af patienterne har dårlig performance status sammenlignet med den samlede studiepopulation (2).

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt at inkludere efterfølgende behandlingslinjer i deres analyse. Amgros vurderer der er stor usikkerhed ved at inkludere efterfølgende behandlinger, da studierne kun rapporterer overlevelsesdata, og ikke tager højde for effekten af forskellige efterfølgende behandlingskombinationer.

Amgros' udarbejder derfor egen hovedanalyse uden efterfølgende behandlingslinjer.

Amgros vælger at ekskludere efterfølgende behandlingslinjer fra ansøgers analyse og præsenterer dette som Amgros' hovedanalyse. Modellens andre valg accepteres.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingstid med BorLenDex og komparatorer ligger inden for denne tidshorisont. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4%.

Amgros' vurdering

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

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. De anvendte doser er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer og priserne er fra Amgros, se tabel 2 (4,5). For bortezomib er det dog præciseret i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi, at bortezomib skal administreres subkutant, selvom produktresuméet beskriver intravenøs administration. Ansøger har valgt at følge Medicinrådets protokol i dette tilfælde, og har desuden suppleret med en følsomhedsanalyse, hvor bortezomib administreres intravenøst jf. produktresuméet (1,4).

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser pr. 15.07.2019, SAIP.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Lenalidomid	25 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	20 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	15 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	10 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	7,5 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	5 mg	21	████████	Amgros
Lenalidomid	2,5 mg	21	████████	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1	████████	Amgros
Dexamethason	4 mg	20	██████	Amgros
Dexamethason	1 mg	100	██████	Amgros
Melphalan	2 mg	25	██████	Amgros
Prednisolon	25 mg	100	██████	Amgros
Prednisolon	5 mg	100	██████	Amgros
Carfilzomib	60 mg	1	████████	Amgros
Carfilzomib	30 mg	1	████████	Amgros
Carfilzomib	10 mg	1	████████	Amgros
Daratumumab	400 mg	1	████████	Amgros
Daratumumab	100 mg	1	████████	Amgros

Ansøgers analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, hvorfor lægemiddelpriser på carfilzomib og daratumumab også fremgår i tabellen.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers antagelser om lægemiddelomkostninger i 1. linje.

Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Lægemiddelpriserne ses i Tabel 2.

Ansøger antager, at patienterne fordeles på efterfølgende behandlingslinjer jf. Tabel 3. Fordelingen er baseret på Medicinrådets protokol for vurdering af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason indikeret til 2. linjebehandling af knoglemarvskræft, eftersom denne ansøgning er blevet udarbejdet før Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft blev godkendt (6).

Tabel 3: Fordeling af efterfølgende behandlingslinjer ved progression.

1. linjebehandling	2. linjebehandling		
	DaraBorDex	DaraLenDex	CarDex
BorLenDex	65%	5%	30%
LenDex	80%	5%	15%
BorMelPred	5%	90%	5%

Amgros' vurdering

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 ekskluderer derfor omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, men tilføjer en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer alligevel medregnes.

Amgros vurderer, at fordelingen af efterfølgende behandlingslinjer bør reflektere Medicinrådets nye behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (7). Amgros har desuden fået regionerne til at udpege klinikere med ekspertise indenfor det pågældende terapiområde, og bedt dem validere ansøgers estimater og antagelser. På baggrund af den nye behandlingsvejledning samt klinikernes udtalelser ændrer Amgros derfor fordelingen i Amgros' følsomhedsanalyse, jf. Tabel 4.

Tabel 4: Amgros' fordeling af efterfølgende behandlingslinjer benyttet i Amgros' følsomhedsanalyse.

1. linjebehandling	2. linjebehandling		
	DaraBorDex	DaraLenDex	CarDex
BorLenDex	65%	20%	15%
LenDex	25%	60%	15%
BorMelPred	10%	80%	10%

Hospitalsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger for oral administration af lægemidlerne i den ansøgte linje. Dog administreres bortezomib subkutant på hospitalet, hvorfor omkostninger til administration af dette lægemiddel er inkluderet. Daratumumab og carfilzomib i efterfølgende behandlingslinjer administreres intravenøst, hvorfor

omkostninger forbundet med infusion af disse lægemidler er inkluderet i ansøgers analyse. Omkostningerne er inkluderet i form af sygeplejersketid og kliniktid, som vist i Tabel 5.

Tabel 5: Omkostninger til lægemiddeladministration ved efterfølgende behandlingslinjer.

	Estimeret tidsforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Anvendt omkostning [DKK]	Kilde
Sygeplejersketid	30 min.	8,7 DKK/min.	261	Amgros vejledning: Værdisætning af enhedsomkostninger (8)
Kliniktid	30 min. (for bortezumib)	0,3 DKK/min.	9	Ansøgers antagelse
	150 min. (for daratumumab)		45	
	45 min. (for carfilzomib)		13,5	

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det vil være mere retvisende at benytte relevante DRG-takster for estimeringen af omkostninger forbundet med administration af bortezumib, daratumumab og carfilzomib på hospitalet.

Amgros har desuden konsulteret klinikere for at validere ansøgers estimater. Klinikerne vurderer, at alle patienter uanset behandling vil ses på hospitalet i forbindelse med opstart af en ny serie. Da serielængderne er forskellige mellem behandlingerne, tilføjer Amgros et besøg ved seriestart for de orale behandlinger. Opfølgingsbesøgene vurderes at lægges sammen med administrationsbesøg ved subkutane og intravenøse lægemidler, hvorfor der ikke tilføjes yderligere besøg for disse behandlinger.

Amgros ændrer de anvendte enhedsomkostninger til relevante DRG-takster og tilføjer administrationsbesøg for orale lægemidler. Amgros ekskluderer desuden omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer fra Amgros' hovedanalyse, men benytter dog estimaterne i Amgros' følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse.

Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkninger af grad 3 eller mere. For BorLenDex og LenDex (P1) har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater fra SWOG-0777-studiet (2). For BorMelPred (P2) har ansøger inkluderet bivirkningsrater fra VISTA-studiet (9). Bivirkningsfrekvenserne ses i tabel 6.

Ressourcerne brugt i forbindelse med bivirkninger har ansøger baseret på DRG-taksten 17MA98 MDC17, hvilket giver en omkostning per event på 3.285 DKK.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med BorLenDex og komparatorer

Bivirkning	BorLenDex	LenDex	BorMelPred
Akut nyresvigt	2,7%	5,5%	
Anæmi	12,2%	16,0%	18,8%
Dehydrering	8,4%	2,3%	
Diarré	9,2%	1,6%	7,9%
Dyspnø	6,1%	1,2%	
Embolisme	6,9%	6,3%	
Træthed	14,5%	10,2%	7,9%
Hyperglykæmi	7,3%	9,4%	
Hypokalkæmi	6,5%	8,2%	
Hypokaliæmi	11,5%	4,7%	6,8%
Hyponatriæmi	6,5%	6,3%	
Hypotension	7,6%	0,0%	
Leukopæni	8,8%	11,3%	23,8%
Lungeinfektion	7,3%	5,5%	7,1%
Lymfopæni	18,7%	15,2%	20,0%
Muskelsvækkelse	8,4%	4,3%	
Neutropæni	9,9%	16,4%	40,0%
Perifer motorisk neuropati	6,5%	1,2%	
Perifer sensorisk neuropati	20,6%	1,6%	13,5%
Synkope	8,8%	2,7%	
Trombocytopeni	17,2%	15,2%	37,9%

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af den tid patienterne benytter på administration af lægemidlerne ved besøg på hospitalet, og inkluderer den effektive tid på hospitalet,

ventetid og transporttid. Ansøger inkluderer også omkostninger til patienttid forbundet med behandling af bivirkninger. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 7.

Tabel 7: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

	Patienttid [minutter]	Enhedsomkostning [DKK]
Kliniktid	30 min. (for bortezomib) 150 min. (ved daratumumab) 45 min. (ved carfilzomib)	180
Patient transporttid	90	100
Behandling af bivirkninger	240 min.	180

Amgros' vurdering

Amgros ekskluderer omkostninger i forbindelse med efterfølgende behandlingslinjer fra Amgros' hovedanalyse, men inkluderer disse i Amgros' følsomhedsanalyse. Amgros accepterer ansøgers antagelser.

2.2 Følsomhedsanalyser

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

- ITT population valgt fremfor subpopulation
- BorMelPred dosering ændres fra den protokoldefinerede dosering til doseringen defineret i produktresuméet
- Parametriske kurvers funktioner undersøges
- Direkte omkostninger forbundet med administration af bortezomib, daratumumab og carfilzomib +/- 20%
- Patientvægt og -overfladeareal +/- 20%
- Andelen af patienter, der modtager DaraLenDex i efterfølgende behandlingslinjer
- Behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer +/- 20%
- Omkostninger til bivirkninger +/- 20 %

Amgros' vurdering

Da ansøger har inkluderet efterfølgende behandlingslinjer i alle følsomhedsanalyser, vælger Amgros ikke at præsentere disse. Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser til Amgros' hovedanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes. Amgros udarbejder to følsomhedsanalyser med efterfølgende behandlingslinjer, hvor estimater for fordelingen af efterfølgende behandlingslinjer justeres.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 8.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for BorLenDex sammenlignet med LenDex til at være ca. [REDACTED] DKK, og sammenlignet med BorMelPred ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	BorLenDex	LenDex (P1)	BorMelPred (P2)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	6.883	0	7.445
Bivirkninger	6.746	4.761	6.039
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	13.965	1.580	14.688
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementelle omkostninger vs. BorLenDex	-	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende parametre:

- Efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Hospitalsomkostninger er opdateret med relevante DRG-takster

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 9.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for BorLenDex sammenlignet med LenDex (P1) på ca. [REDACTED] DKK, og sammenlignet med BorMelPred (P2) på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for BorLenDex ca. 733.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 42.000 DKK per patient sammenlignet med LenDex (P1) og ca. 715.000 DKK sammenlignet med BorMelPred (P2).

Tabel 9: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med komparatorer (P1 + P2), SAIP, DKK.

	BorLenDex	LenDex	BorMelPred
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Administration	123.755	59.446	90.582
Bivirkninger	6.746	4.761	6.039
Patientomkostninger	13.965	9.904	14.688
Totale omkostninger	██████	██████	██████
Inkrementelle omkostninger vs. BorLenDex	-	██████	██████

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har som tidligere beskrevet tilføjet efterfølgende behandlingslinjer i en Amgros følsomhedsanalyse. Amgros udarbejder to følsomhedsanalyser, hvor fordelingen af de efterfølgende behandlingslinjer undersøges. Den første benytter klinikerestimer, jf. Tabel 4, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets vurderingsrapport for vurdering af den kliniske merværdi. Den anden følsomhedsanalyse benytter ansøgers estimer på fordelingen af efterfølgende behandlingslinjer, jf. Tabel 3.

Resultaterne af de to analyser ses i Tabel 10.

Tabel 10: Resultaterne af Amgros' følsomhedsanalyser, SAIP, DKK.

Følsomhedsanalyse	BorLenDex vs. LenDex (P1)	BorLenDex vs. BorMelPred (P2)
Amgros' hovedanalyse	██████	██████
Inklusiv efterfølgende behandlingslinjer baseret på klinikerestimer	██████	██████
Inklusiv efterfølgende behandlingslinjer baseret på ansøgers estimer	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- BorLenDex bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- BorLenDex bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for LenDex (P1) og BorMelPred (P2).

Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	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
BorLenDex	144	144	144	144	144	0	0	0	0	0
LenDex	29	29	29	29	29	72	72	72	72	72
BorMelPred	67	67	67	67	67	168	168	168	168	168

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros accepterer ansøgers antagelser vedrørende markedsoptag, men tilføjer en følsomhedsanalyse, hvor 100% af patienterne ved anbefaling som mulig standardbehandling vil behandles med BorLenDex.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af BorLenDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af

tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Amgros' vurdering

Ansøgers estimater inddrager som sagt omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, og derfor udarbejder Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor disse omkostninger er ekskluderet.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros beregner budgetkonsekvenserne med udgangspunkt i Amgros' hovedanalyse.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af BorLenDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK ved år 5, ved et markedsoptag på 60%, se tabel 13. Patientfordelingen på LenDex og BorMelPred er 50%/50%.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 54 mio. ved år 5.

Tabel 13: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 60 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med efterfølgende behandlingslinjer inkluderet, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. ■ DKK ved anbefaling af BorLenDex som mulig standardbehandling, se tabel 14.

Ved 100% markedsoptag vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. ■ DKK ved år 5.

Tabel 14: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende behandlingslinjer, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' hovedanalyse	■	■	■	■	■
Inklusiv efterfølgende behandlingslinjer baseret på klinikerestimer	■	■	■	■	■
Inklusiv efterfølgende behandlingslinjer baseret på ansøgers estimer	■	■	■	■	■
100% markedsoptag	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med BorLenDex er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med LenDex (P1), men betydelige meromkostninger sammenlignet med BorMelPred (P2). Meromkostningerne drives særligt af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid) samt hospitalsomkostningerne forbundet med administration af bortezomib, der gives subkutant.

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne betydeligt. Meromkostningerne vil dog i høj grad drives af valget af efterfølgende behandlingslinjer, da den største omkostningsbyrde vil tilfalde den intervention, hvor der benyttes mest lenalidomid (Revlimid). Ved inklusion af efterfølgende behandlingslinjer bliver det dermed stadig lægemiddelprisen på lenalidomid (Revlimid), der er altafgørende for det endelige resultat. Hvis fordelingen af efterfølgende behandlingslinjer vil være anderledes i dansk klinisk praksis end i Amgros' følsomhedsanalyser, vil resultatet altså potentielt også blive markant anderledes. Det bør altså understreges, at antagelserne vedrørende fordeling af patienter på efterfølgende behandlingslinjer samt behandlingens længde af efterfølgende behandlingslinjer, der ligger til grund for modelleringen af disse, er forbundet med store usikkerheder. Det er dermed særdeles usikkert, hvad de reelle meromkostninger vil være ved inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i dansk klinisk praksis.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft. :0–17.
2. Durie PBGM, Oschin CS, Angeles L, Hoering A, Abidi MH, Health S, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. 2018;389(10068):519–27.
3. M.-V. Mateos, M.A. Dimopoulos, M. Cavo, K. Suzuki, A. Jakubowiak SK, C. Doyen, P. Lucio, Z. Nagy, P. Kaplan, L. Pour, M. Cook, S. Grosicki, A. Crepaldi, A.M. Liberati, P. Campbell, T. Shelekhova, S.-S. Yoon, G. Iosava, T. Fujisaki, M. Garg, C. Chiu, J. Wang, R. Carson, W. Crist, W. Deraedt, H. Nguyen, M. Qi, and J. San-Miguel. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518–28.
4. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Velcade. 2017;(February):2017.
5. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Revlimid (lenalidomid). 2017;(February):2017.
6. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der har modtaget mindst én tidligere behandling. :0–18.
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose).
8. Amgros I/S. Amgros værdisætning af enhedsomkostninger. 2017;1–10.
9. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, et al. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. Am J Hematol. 2015;90(4):314–9.

