
POMALIDOMID (IMNOVID) I KOMBINATION MED BORTEZOMIB OG DEXAMETHASON

2. LINJEBEHANDLING AF KNOGLEMARVSKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) er indiceret til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusiv lenalidomid. Ca. 320 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 PomBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusiv lenalidomid. I analysen sammenlignes behandling med PomBorDex med en kombination af daratumumab + lenalidomid + dexamethason (DaraLenDex), daratumumab + bortezomib + dexamethason (DaraBorDex) og carfilzomib + dexamethason (CarDex).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af PomBorDex sammenlignet med henholdsvis DaraLenDex(P1a), DaraBorDex(P1b og P2) og CarDex(P3). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for PomBorDex sammenlignet med komparatorerne:

- P1a: ca. [REDACTED] DKK per patient
- P1b og P2: ca. [REDACTED] DKK per patient
- P3: ca. [REDACTED] DKK per patient

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -765.000 DKK for P1a, ca. -110.000 DKK for P1b og P2 og ca. -474.000 DKK for P3.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af PomBorDe som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK for P1 ved år 5, ca. [REDACTED] DKK for P2 ved år 5 og ca. [REDACTED] DKK for P3 ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -6,7 mio. DKK for P1, ca. -10,4 mio. DKK for P2 og ca. -31,6 mio. DKK for P3 ved år 5.

Konklusion

Behandling med PomBorDex er forbundet med store besparelser for P1a og P3 og betydelige meromkostninger for P1b og P2. Meromkostningerne og besparelserne drives af lægemiddelomkostningerne og hospitalsomkostninger.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
Bor	Bortezomib
Car	Carfilzomib
Dar	Daratumumab
Dex	Dexamethason
DKK	Danske kroner
DMSG	Dansk Myelomatose Studiegruppe
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
KM	Kaplan-Meier
Len	Lenalidomid
Por	Pomalidomid
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
ToT	Time on treatment

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 pomalidomid (Imnovid) 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	9
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	15

4 Budgetkonsekvenser	16
4.1 Ansøgers estimater	16
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	16
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18

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

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

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Celgene
Handelsnavn:	Imnovid
Generisk navn:	Pomalidomid
Indikation:	Pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusive lenalidomid.
ATC-kode:	L04AX06

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	16-09-2019
Endelig rapport færdig:	25-10-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	39 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Line Brøns Jensen 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

Pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) er indiceret til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusiv lenalidomid. Celgene (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pomalidomid (Imnovid) og har den 16.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af PomBorDex som standardbehandling på danske hospitaler. 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 inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Pom-BorDex til den angivne indikation og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Pom-BorDex som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med PomBorDex med en behandling med DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex.

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(1).

Knoglemarvskræft er den næst hyppigste 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. 320 patienter om året vil skulle modtage deres første relapsbehandling(1). Prognosen er afhængig af patientens alder og komorbiditeter ved diagnosetidspunktet. De patienter, der som primærbehandling behandles med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede 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(1). Denne gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. 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.

1.3 Nuværende behandling

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger og består udover HDT/STS af medicinsk behandling med flere lægemidler i kombination. Ved at kombinere flere lægemidler angribes kræftcellerne på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel(1). 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.

Til patienter, der skal have deres første relapsbehandling, og som ikke er refraktære overfor lenalidomid (ca. 270 patienter årligt), anbefales ifølge Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG)(2) retningslinje en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid (ca. 50 patienter årligt), anbefales en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) (1).

Valg af behandling foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus, komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktæritet overfor lægemidler, der har indgået i tidligere behandlinger og særligt lenalidomid, da det oftest anvendes indtil progression.

Patienter, der er behandlet med DaraLenDex eller DaraBorDex, som igen bliver behandlingskrævende, behandles hovedsageligt med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex)(1). De patienter, der tidligere er behandlet med carfilzomib, vil ikke igen være kandidater til en bortezomib behandlingskombination, fordi carfilzomib er den mest potente af proteasominhibitorerne og anvendes til progression. Derfor vurderer fagudvalget vedr. knoglemarvskræft, at PomBorDex (den ansøgte intervention) ikke kan være en standardbehandlingsmulighed i senere linjer.

1.4 Behandling med pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason

Indikation

Pomalidomid (Imnovid) er indiceret som kombinationsterapi med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusive lenalidomid

Pomalidomid (Imnovid) er desuden indiceret som kombinationsterapi med dexamethason til behandling af patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

Virkningsmekanisme

Pomalidomid (Imnovid) tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer, som binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinet 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(1).

Dosering

- Pomalidomid (Imnovid) 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression
- I de første 8 serier gives bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8
- I de første 8 serier gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret DaraLenDex (P1a), DaraBorDex (P1b og P2) og CarDex (P3) som komparatorer, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparator.

Population	Komparator
P1: Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst en tidligere behandling, inklusive lenalidomid.	P1a: DaraLenDex
	P1b: DaraBorDex
P2: Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst en tidligere behandling og som vurderes at være refraktære overfor lenalidomid.	DaraBorDex
P3: Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger, og som har modtaget enten DaraLenDex eller DaraBorDex.	CarDex

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pomalidomid (Imnovid) som behandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) sammenlignet med nuværende klinisk praksis til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusiv lenalidomid?
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) sammenlignet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som er refraktære overfor lenalidomid, og som har modtaget mindst én tidligere behandling?
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af pomalidomid (Imnovid) i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) sammenlignet med CarDex til patienter, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med PomBorDex med DaraLenDex (P1a), DaraBorDex (P1b og P2) og CarDex (P3). Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, administration, patienttid og -transport.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner med PomBorDex med DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex. Det er kun den seneste indsendte analyse der vurderes i følgende afsnit.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i de nævnte populationer, hvor tiden patienten er i behandling defineres ud fra Kaplan-Meier (KM)-kurve fra det kliniske studie, OPTIMISMM-studiet(3). Alle patienter starter i modellen i en progressionsfri tilstand på behandling (time on treatment, ToT). Der er ikke signifikant forskel i tiden til progression mellem PomBorDex, DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex, og derfor har ansøger antaget samme behandlingstid for alle alternativer. Behandlingstiden er bestemt via ToT KM kurve fra OPTIMISMM-studiet(3). ToT KM kurven er estimeret på en patientpopulation i OPTIMISMM-studiet, som varierer fra de populationer, som er blevet præciseret i Medicinrådets protokol ift. tidligere behandlinger med lenalidomid og lenalidomidrefraktæritet(1,3).

Ansøger antager, at bivirkningsprofilen for PomBorDex, DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex er ens, og derfor er omkostninger til bivirkninger ikke inkluderet i ansøgers hovedanalyse.

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til efterfølgende behandling, da den nuværende behandlingsvejledning for knoglemarvskræft ligger op til at behandlingsmulighederne i første relapsbehandling bør være udtømt, før man overvejer behandlinger under 'anden relapsbehandling'. Ingen af de efterfølgende behandlinger er ligestillet, men overvejes til patienten under hensyn til toksicitet, komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. En anbefaling af PomBorDex vil derfor ikke ændre på efterfølgende behandlinger(4).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers modeltilgang er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 5 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4% per år jf. Amgros' metodevejledning.

Amgros' vurdering

Ansøgers analyseperspektiv er i tråd med Amgros' metodevejledning, men ændre tidshorizonten til 10 år.

Amgros accepterer ansøgers tilgang men ændrer tidshorizonten til 10 år.

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. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer og priserne er baseret på sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP) fra Amgros. Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se tabel 2.

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

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pomalidomid	4 mg	21	████████	Amgros
Pomalidomid	3 mg	21	████████	Amgros
Pomalidomid	2 mg	21	████████	Amgros
Pomalidomid	1 mg	21	████████	Amgros
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
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
Dexamethason	4 mg	20	██████	Amgros
Dexamethason	1 mg	100	██████	Amgros

Ansøger antager at en patient gennemsnitlig vejer 73,4 kg og har et gennemsnitligt overfladeareal på 1,84 m².

Amgros' vurdering

Amgros ændrer priserne i analysen til SAIP.

Amgros accepterer ansøgers valg af lægemiddelomkostninger.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med administration af lægemidler, der ikke gives oralt. Omkostningerne er inkluderet i form af sygeplejersketid og kliniktid, som vist i tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger til lægemiddeladministration

	Estimeret tidsforbrug	Enhedsomkostning	Anvendt omkostning [DKK]	Kilde
Sygeplejersketid	30 min.	8,7 DKK/min.	261	Amgros' vejledning: Værdisætning af enhedsomkostninger
Kliniktid	30 min. (for bortezomib)	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 bortezomib, daratumumab og carfilzomib på hospitalet. Amgros anvender DRG-taksten 17MA98 MC17.

Amgros ændrer de anvendte enhedsomkostninger til relevante DRG-takster.

Omkostninger til bivirkninger

Da der ikke er statistisk signifikant forskel mellem PomBorDex og komparatorerne, antager ansøger at bivirkningsprofilen for PomBorDex, DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex er ens, og inkluderer derfor ikke omkostninger til bivirkninger i ansøgers hovedanalyse.

Amgros' vurdering

Amgros har bedt ansøger indsende en følsomhedsanalyse hvor bivirkninger inkludere. Resultatet viste at ansøgers tilgang ikke har betydning for analysens resultat.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

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. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 4.

Tabel 4: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

	Patienttid	Enhedsomkostning	Kilde
Kliniktid	30 min. (for bortezomib) 150 min. (for daratumumab) 45 min. (for carfilzomib)	180 DKK/time	Amgros' vejledning: Værdisætning af enhedsomkostninger
Patient transporttid	90 min.	100 DKK/pr. besøg	Amgros' vejledning: Værdisætning af enhedsomkostninger

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers antagelse af patientomkostninger.

2.2 Følsomhedsanalyser

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

- Inkludering af lægemiddelpild
- Tidshorisont 10 år
- Subpopulation valgt fremfor ITT population
- Fast behandlingstid på 96 uger undersøges
- Forskellige parametriske funktioner for PFS undersøges

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser og usikkerheden af de forskellige parametre i analysen er relevante. Amgros vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyse, hvor det bedste fit for PFS-data fra OPTIMISM-studiet er anvendt og ekstrapoleret er mest relevant, og anvender denne i Amgros' hovedanalyse samt en tidshorisont på 10 år. Da lægemiddelpild og en fast behandlingstid på 96 uger har størst betydning på analysens resultat, viser Amgros disse følsomhedsanalyser som Amgros' følsomhedsanalyser. Andre følsomhedsanalyser har dog meget lille betydning for analysens resultat og præsenteres ikke.

Amgros accepterer ansøgers valg af følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 5, 6 og 7.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med DaraLenDex for P1a til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P1a, SAIP, DKK

	PomBorDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	15.079	7.574	7.505
Patientomkostninger	25.690	20.295	5.394
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med DaraBorDex for P1b og P2 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P1b og P2, SAIP, DKK

	PomBorDex	DaraBorDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	15.079	12.869	2.209
Patientomkostninger	25.690	29.972	-4.282
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med CarDex for P3 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 7: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P3, SAIP, DKK

	PomBorDex	CarDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	15.079	22.007	-6.928
Patientomkostninger	25.690	47.702	-22.012
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

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

- Ekstrapolerede bedste fit PFS-data anvendt
- Tidshorizonten ændres fra 5 år til 10 år
- Hospitalsomkostninger er opdateret med relevante DRG-takster

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i 8, 9 og 10

De inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med DaraLenDex for P1a estimeres til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 8: Resultatet af Amgros hovedanalyse for P1a, SAIP, DKK

	PomBorDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	242.579	103.731	138.848
Patientomkostninger	33.968	25.895	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med DaraBorDex for P1b og P2 estimeres til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 9: Resultatet af Amgros hovedanalyse for P1b og P2, SAIP, DKK

	PomBorDex	DaraBorDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	242.579	176.942	65.636
Patientomkostninger	33.968	37.628	-3.660
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for PomBorDex sammenlignet med CarDex for P3 estimeres til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 10: Resultatet af Amgros hovedanalyse for P3, SAIP, DKK

	PomBorDex	CarDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	242.579	353.553	-110.974
Patientomkostninger	33.968	64.038	-30.069
Totale omkostninger	████████	████████	████████

Laves analysen med AIP, er de inkrementelle omkostninger ca. -765.000 DKK for P1a, ca. -110.000 DKK for P1b og P2, og ca. -474.000 DKK for P3.

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Jf. afsnit 2.2 havde følsomhedsanalyserne inklusiv lægemiddelspild, og behandlingens længde størst betydning for analysens resultat. Amgros udarbejder derfor to følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyser bygger på samme antagelser som ansøgers følsomhedsanalyser, men baseret på Amgros hovedanalyse. Følsomhedsanalysen inkl. lægemiddelspild, viser at der kan være mere spild forbundet med pomalidomid (Imnovid) end lægemidlerne i kombinationsbehandlingerne i komparator-armene. Følsomhedsanalysen med en behandlingens længde på 96 uger har en længere behandlingens længde end hovedanalysen. Følsomhedsanalyserne ses i tabel 11.

Tabel 11: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyser, SAIP, DKK

	Amgros' hoved-analyse	Inkl. lægemiddelspild	Behandlingslængde 96 uger
P1a	████████	████████	████████
P1b	████████	████████	████████
P2	████████	████████	████████
P3	████████	████████	████████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at PomBorDex til 2. linjebehandling knoglemarvskræft vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret patientantallet til at være 270 patienter for P1, 50 patienter for P2, og 156 patienter for P3. Ansøger estimat af patientantallet for P1 og P2, er baseret på Medicinrådets protokol for PomBorDex(1). Ansøger har baseret deres antagelse for patientantallet i P3 på et observationsstudie fra 2016(5), hvor 62% behandlet med DaraLenDex eller DaraBorDex i P1 og P2, vil blive tilbudt en endnu en behandling(P3).

Ansøger antager, at et gradvist markedsoptag for alle 3 patientgrupper, hvor 60% behandles i år 1 og markeds-optaget stiger med 10% per år, hvormed det når 100% markedsoptag i år 5. Ansøger antager at 90 % af patienterne i P1 vil være egnet til behandling med PomBorDex, vurderet ud fra behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft(4), hvor 20% i P1 vil være kontraindiceret for daratumumab, og derfor behandles med andre behandlinger. Ansøger har antaget en simpel tilgang, hvor andre behandlinger i dette tilfælde er CarDex, og at 10% af patienterne ikke vil være egnet for PomBorDex, hvis anbefales.

Ansøger antager at 90% af patienterne i P2 og P3 vil være egnet til behandling med PomBorDex, vurderet ud fra at 10% vil være behandlet med CarDex, og derfor ikke er egnet til indikationen.

Tabel 12 viser procentfordelingen mellem de inkluderede behandlingsmuligheder for de 3 populationer.

Tabel 12: Ansøgers estimat af andelen af patienter fordelt mellem behandlingerne for P1, P2 og P3

	P1	P2	P3
	Anbefales ikke		
PomBorDex	-	-	-
DaraLenDex	80%	-	-
DaraBorDex	-	70%	-
CarDex	20%	30%	100%
	Anbefales		
PomBorDex	90%	90%	90%
DaraLenDex	0%	-	-
DaraBorDex	-	0%	-
CarDex	10%	10%	10%

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros anerkender at ansøgers estimerer er baseret på Medicinrådets protokol for vurdering af pomalidomid (Imnovid) i kombination bortezomib og dexamethason. Der er den 25. september 2019 blevet godkendt Medicinrådets anbefaling af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte(6). I Medicinrådets vurdering af klinisk værdi for lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason(7) til denne indikation, står der beskrevet, at fordelingen af DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex vil være henholdsvis ca. 65%, 20% og 15%. Hvis man har modtaget behandling med LenDex vil fordelingen af efterfølgende modtagelse af DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex være henholdsvis ca. 25%, 60% og 15% eller 80%, 5% og 15%, afhængig af om man har modtaget LenDex til progression eller i 18 måneder. Har patienten modtaget bortezomib i kombination med melphalan og prednison, vil man efterfølgende modtage 80% DaraLenDex og 20% DaraBorDex. Det er ud fra tidligere vurderingsrapporter og behandlingsvejledningen, estimeret at patientestimerne i stedet vil være 157 for P1 og 163 for P2(4).

I Medicinrådets vurderingsrapport af PomBorDex, menes PomBorDex ikke at være bedre end DaraLenDex, og en negativ værdi sammenlignet med DaraBorDex(8). Det er derfor Amgros' vurdering, hvis PomBorDex anbefales, at behandling med PomBorDex ikke vil tag markedsandel fra behandling med henholdsvis DaraLenDex eller DaraBorDex, men i stedet CarDex i både P1 og P2. Da fordelingen mellem behandling med PomBorDex og CarDex vil være ens for P1 og P2, vil der i P3 derfor være en lige fordeling af disse to behandlinger. Se tabel 13, for Amgros' vurdering af andelen for behandling, hvis PomBorDex anbefales til de forskellige populationer.

Tabel 13: Amgros' estimat af andelen af patienter fordelt mellem behandlingerne for P1, P2 og P3, hvis anbefales

	P1	P2	P3
	Anbefales		
PomBorDex	10%	15%	50%
DaraLenDex	80%	-	-
DaraBorDex	-	70%	-
CarDex	10%	15%	50%

Amgros mener ikke markedsoptaget er realistisk, da det antal patienter der har mulighed for at modtage pomalidomid per år er 100%, og der forventes dermed ikke et langsomt markedsoptag ved anbefaling af PomBorDex.

Ansøger har kun inkluderet behandlingerne DaraLenDex, DaraBorDex, CarDex og PomBorDex, selvom der er flere lægemidler anbefalet i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft(4). Der er stor usikkerhed omkring fordelingen af behandlingen for yderligere behandlingskombinationer, og Amgros accepterer derfor ansøgers simplificerede tilgang.

Amgros ændrer patientantallet så dette svarer til det estimerede patientantal i Medicinrådets anbefaling for lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og på baggrund af behandlingsvejledningen for myelomatose.

Amgros ændrer markedsoptaget til 100%.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen foruden diskontering jf. Amgros' metodevejledning. Resultaterne ses i tabel 14, 15 og 16 for hhv. P1, P2 og P3.

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Tabel 15: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Tabel 16: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, 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 ansøger, at anvendelse af PomBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK, ca. ■ DKK og ca. ■ DKK ved år 5 for hhv. P1, P2 og P3.

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet patientomkostninger, hvilket ikke er i overensstemmelse med Amgros' Metodevejledning.

Da ansøgers budgetkonsekvensanalyse er baseret på ansøgers hovedanalyse, udarbejder Amgros en ny budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' hovedanalyse.

Amgros ekskluderer patientomkostninger.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' hovedanalyse og de antagelser foretaget af Amgros i afsnit 4.1.1.

4.2 Amgros' estimer af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimer i forhold til ansøgers analyse:

- Budgetkonsekvenserne baseres på omkostninger og antagelser, der ligger til grund for Amgros' hovedanalyse

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 17, 18 og 19 for hhv. P1, P2 og P3.

Tabel 17: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, 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 Amgros, at anvendelse af PomBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK ved år 5 for P1.

Tabel 18: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, 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 Amgros, at anvendelse af PomBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK ved år 5 for P2. Den negative budgetkonsekvens skyldes, antagelsen at PomBorDex kun vil tage markedsandel fra CarDex, som har en højere omkostning end PomBorDex.

Tabel 19: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, 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 Amgros, at anvendelse af PomBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK ved år 5 for P3.

Angives analysen i AIP bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. -6,7 mio. DKK for P1, ca. -10,4 mio. DKK for P2 og ca. -31,6 mio. DKK for P3.

Budgetkonsekvenserne for P3 er afhængig af fordelingsforholdene for P1 og P2.

5 DISKUSSION

Behandling med PomBorDex er forbundet med store besparelser sammenlignet med DaraLenDex (P1a) og CarDex (P3), og betydelige meromkostninger sammenlignet med DaraBorDex (P1b og P2). De inkrementelle omkostninger drives især af lægemiddelpriserne og hospitalsomkostningerne.

Betydningen af hospitalsomkostninger skyldes administrationsfrekvensen af de forskellige lægemidler. Desuden har lægemiddelpild stor indflydelse på analysens resultat, dog vurderes at dette ikke har stor betydning i dansk klinisk praksis.

Ansøger har anvendt samme data til beregning af behandlingslængderne mellem lægemidlerne, da der ikke var statistisk signifikant forskel mellem PFS i de anvendte studier. PomBorDex sammenlignet med DaraLenDex er vurderet ud fra en narrativ sammenligning og der er umodne data for DaraLenDex.

PomBorDex er sammenlignet med DaraBorDex indirekte ud fra Buchers metode, som indikerer en kortere progressionsfri overlevelse for PomBorDex, men ikke statistisk signifikant. PomBorDex er sammenlignet med CarDex ud fra en indirekte analyse, men data er umodne. Dermed er det usikkert om der er forskel i PFS, og dermed behandlingslængden mellem de sammenlignende behandlingskombinationer. Da lægemiddelpriserne, og dermed behandlingslængden har stor betydning for analysens resultat, skal tolkninger på disse tages med en vis forsigtighed.

Der er ikke inkluderet efterfølgende behandlinger i analysen, da man ud fra behandlingsvejledningen vil udtømme de behandlingskombinationer der overvejes i 2. linjebehandling, inden der vil blive anbefalinger for 3. linjebehandling. Dermed er det usikkert hvilken behandling patienten vil modtage efterfølgende, da dette afhænger af tidligere kombinationsbehandlinger, patientens toksicitet og komorbiditet. Da forskellige behandlingskombinationer er forsøgt udtømt i 2. linjebehandling, vurderes det ikke at have betydning for analysens resultat.

Det er svært at vurdere det estimerede markedsoptag, der er derfor stor usikkerhed forbundet med markedsoptaget hvis PomBorDex anbefales. Ansøger har antaget et markedsoptag på 90% hvis PomBorDex anbefales. Ud fra Medicinrådets vurderingsrapport af PomBorDex, vurderer Amgro at et markedsoptag på 90%, hvis PomBorDex anbefales, er optimistisk, og at Amgro's budgetkonsekvensanalyse er mere realistisk, men bør tolkes med forsigtighed.

6 REFERENCER

1. 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.
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet].
3. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781–94.
4. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). 2019.
5. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252–64.
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason som mulig standardbehandling til tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.
7. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk værdi for lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.
8. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der har modtaget mindst én tidligere behandling. :0–18.

