

Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagetets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 2.august 2016

Lægemidlets navn: Elotuzumab (Empliciti®)

Kontaktperson:

Navn: Henrik Gregersen

Institution: Aalborg Universitetshospital

Stilling: Overlæge

Adresse: Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg

Telefonnummer: 97 66 38 58

E-mailadresse: henrik.gregersen@rn.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Overlæge Henrik Gregersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Regionshospitalet Holstebro
Overlæge, Professor Torben Plesner, Hæmatologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
Overlæge, Per Trøllund Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
Professor Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital
Overlæge Bo Amdi Jensen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus

<p>Overlæge Carsten Helleberg, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet</p> <p>som udgør bestyrelsen i Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Mini-MTV er udarbejdet i juli 2016.</p>
<p>2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?</p>
<p>Dansk Hæmatologisk Selskab og de 9 hæmatologiske afdelinger/afsnit i Danmark er informeret om ansøgningen og udarbejdelse af mini-MTV'en.</p>

Spørgsmål 3-12: Teknologi

<p>3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?</p> <p>Elotuzumab er indiceret til behandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet.</p> <p>Produktresumé er vedlagt.</p>
<p>4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?</p> <p>Det forventes, at 120 patienter årligt vil starte behandling med elotuzumab i kombination med lenalidomid/dexamethason (for detaljer se punkt 21).</p>
<p>5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)</p> <p>Tillæg af elotuzumab til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason er et nyt behandlingstilbud til myelomatose patienter, der er godkendt af EMA i 2016. Elotuzumab er det første immunstimulerende humaniseret IgG1-monoklonalt antistof, der specifikt er rettet imod SLAMF7-proteinet (nummer 7 i familien af signalerende lymfocytaktiverende molekyler). Elotuzumab har to virkningsmekanismer. Elotuzumab aktiverer patientens eget immunsystem ved direkte aktivering af naturlige dræberceller via binding til SLAMF7 og Fc-receptorer, som derved øger anti-myelom-aktiviteten. Elotuzumab binder også til SLAMF7 på myelomceller og muliggør interaktion med naturlige dræberceller, hvorved myelomcellerne tilintetgøres via antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC). Det er tale om et nyt behandlingsprincip indenfor behandlingen af myelomatose. I lighed med andre monoklonale antistoffer har elotuzumab en favorabel bivirkningsprofil. Effekten af elotuzumab er vurderet i Eloquent-2 studiet.</p> <p>Der er flere behandlingsmuligheder til myelomatose patienter behandlet med mindst én tidligere behandling. I fagudvalget vedrørende myelomatose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) er der en pågående opdatering af behandlingsvejledningen for myelomatose og indplacering af nye lægemidler godkendt af KRIS til standardbehandling.</p>
<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p> <p>Der er foretaget litteratursøgning den 20. juni 2016 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[Mesh]</p>

AND "elotuzumab" [Mesh] efter randomiserede kliniske forsøg omhandlende elotuzumab og myelomatose. Der foreligger data fra et randomiseret fase 3 studie, Eloquent-2 studiet, der danner grundlag for EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:

Lonial et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, 2015, NEJM, 373(7):621-31. (Eloquent-2 study), NCT01239797

Desuden data fra et randomiseret fase 2 studie:

Jakubowiak et al. Randomized phase 2 study: Elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood. 2016 Jun 9;127(23):2833-40

Endvidere 7 referencer til fase 1 og fase 2 studier med anvendelse af elotuzumab.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensstyrken for Eloquent-2 studiet er 1b (se appendiks 3).

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Standardbehandling med lenalidomid/dexamethason er et vigtigt element i behandlingen af recidiv/progression af myelomatose, og anvendes hyppigst som 2. eller 3. linjebehandling. Lenalidomid/dexamethason anvendes også som 1. linjebehandling til udvalgte ældre myelomatose patienter. Kombinationen er beskrevet i de nationale danske retningslinjer for behandling af myelomatose

(<http://myeloma.hematology.dk/index.php/vejledninger-dmsg/275-myelomatose-1/file>). Samt i baggrundsnotatet udarbejdet af Fagudvalget vedrørende myelomatose under RADS (<http://www.regioner.dk/radsdk/behandlingsvejledninger>).

Elotuzumab udgør således et tillæg til standardbehandlingen med lenalidomid/dexamethason og repræsenterer et nyt behandlingsprincip.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Eloquent-2 studiet

Inklusionskriterium:

1. Voksne patienter med relaps/refraktær myelomatose, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer.

 Patienter, der tidligere havde modtaget lenalidomid kunne deltage forudsat, at de havde opnået et partielt respons (PR) eller bedre, ikke var refraktære over for lenalidomid (defineret som ingen progression, mens de fik lenalidomid, eller inden for 9 måneder efter sidste dosis af lenalidomid), ikke havde afbrudt behandling på grund af en grad 3 eller værre bivirkning, og ikke havde fået mere end 9 serier af lenalidomid. Der var fastsat et

maximum på 10 % patienter med tidligere lenalidomid behandling.

Væsentligste eksklusionskriterier:

- plasmacelle leukæmi (PCL)
- "non-sekretorisk" eller oligosekretoriske eller serum frie let-kæde myelomatose
- alvorlig hjertesygdom
- kreatinin clearance (CrCl) < 30 ml/min
- nedsat leverfunktion (total-bilirubin $\geq 2 \times$ ULN, eller direkte bilirubin ≥ 34 mmol/l; ASAT eller ALAT $\geq 3 \times$ ULN)
- korrigeret serum calcium $\geq 2,9$ mmol/l (inden for 2 uger før opstart), absolutte neutrofilital <1 mia/l, blodplader <75 mia/l eller hæmoglobin < 5 mmol/l
Performancestatus over 2.

Samlet beskrivelse af inklusions- og eksklusionskriterier kan findes i Eloquent-2 studiet (protokollen)

(http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1505654/suppl_file/nejmoa1505654_protocol.pdf).

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Eloquent-2 er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 646 patienter med relaps/refraktær myelomatose, der havde modtaget en til tre tidligere behandlinger. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten elotuzumab kombineret med lenalidomid/dexamethason (321 patienter) eller lenalidomid/dexamethason (325 patienter). I begge grupper, fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller tilbagekaldelse af samtykke.

Elotuzumabgruppen (elotuzumab + lenalidomid/dexamethason):

Elotuzumab 10 mg/kg blev givet intravenøst på dag 1, 8, 15, og 22 i de første to 4-ugers serier og derefter hver anden uge. Tablet lenalidomid 25 mg blev givet på dag 1 til 21 i hver 4-ugers serie. Dexamethason blev givet på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie. På dage med elotuzumab blev dexamethason givet både som tablet dexamethason 28 mg og intravenøs dexamethason 8 mg. På dage uden elotuzumab blev 40 mg dexamethason givet peroral.

Kontrolgruppen (lenalidomid/dexamethason):

Tablet lenalidomid 25 mg blev givet på dag 1 til 21 af hver 4-ugers serie, og tablet dexamethason 40 mg blev givet på dag 1, 8, 15, and 22.

Nedenstående data stammer fra den publicerede artikel i NEJM, der er baseret på en interimanalyse af data frem til d. 4. november 2014 (median follow-up 24.5 måneder).

Resultaterne af interimanalysen af overlevelse (OS), der var et sekundært end-point i Eloquent-2 studiet, blev mundtligt præsenteret på ASH (dec. 2015). Disse data om overlevelse og 3 års opfølgingsdata (bl.a. PFS) kan findes i produktresuméet.

De primære endepunkter i Eloquent-2 studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet

responstrate (ORR). Overlevelse var et af flere sekundære endepunkter.

Progressionsfri overlevelse

Median progressionsfri overlevelse var bedre i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen end i kontrolgruppen:

Median PFS: 19,4 måned (95% CI 16,6-22,2) vs 14,9 måned (95% CI 12,1-17,2); hazard ratio (HR) 0,70 (95% CI 0,57-0,85; P < 0,001)

Forbedringen i progressionsfri overlevelse for elotuzumab + lenalidomid/dexamethason blev observeret i en række undergrupper bl.a. alder (< 65 år eller ≥ 65 år), ingen eller høj cytogenetisk risiko, antal tidligere behandlinger, relaps eller refraktær status, og normal eller påvirket nyrefunktion.

Samlet responstrate:

Andelen af patienter der opnåede partiel respons eller bedre var højere i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen end i kontrolgruppen:

79% (95% CI 74 - 83) vs 66% (95% CI 60 to 71); odds ratio 1,9 (95% CI 1,4 – 2,8; P <0,001)

Der var færre tilfælde af komplet respons i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (4% versus 7%) (*Kommentar fra DMSG – Elotuzumab er et monoklonalt antistof, der ved serum proteinelektroforesen kan påvises som en serum M-komponent. På grund af påvisning af antistoffet vil en gruppe af patienter fejlagtigt ikke kunne klassificeres som komplet respons, da det kræver fravær af M-komponent ved serum proteinelektroforese*)

Overlevelse:

En interimanalyse efter en opfølgingsperiode på mindst 35,4 måneder viste en trend mod forbedret samlet overlevelse i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Median overlevelse: 43,7 måneder (95% CI 40,3-NE) vs 39,6 måneder (95% CI 33,3-NE); HR 0,77 (95% CI 0,61-0,97, P=0,0257)

Disse overlevelsesdata stammer som tidligere nævnt ikke fra 2015 artiklen i New England Journal of Medicine men fra det danske produktresumé.

Andre sekundære endepunkter:

Der var ingen forskel i ændring fra baseline mellem grupperne i sværhedsgrad af smerter (P

= 0,87) og i smerte interferens (P = 0,81)

Kombinationen af elotuzumab + lenalidomid/dexamethason forringede ikke livskvaliteten (health-related quality of life).

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Bivirkninger i Eloquent-2 studiet

Ved interimanalysen efter 24,5 måneders median follow-up var henholdsvis 65% og 79% af patienter ophørt i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen og kontrolgruppen, oftest på grund af sygdomsprogression.

Bivirkninger (alle grader) rapporteret i $\geq 25\%$ af patienterne i mindst en af grupperne (henholdsvis elotuzumab + lenalidomid/dexamethason vs lenalidomid/dexamethason):

lymfopeni (99% vs 98%), anæmi (96% vs 95%), trombocytopeni (84% vs 78%), neutropeni (82% vs 89%), træthed (47% vs 39%), pyreksi (37% vs 25%), oedema (26% vs 22%), nasofaryngitis (25% vs 19%), diarre (47% vs 36%), forstoppelse (36% vs 27%), muskelspasmer (30% vs 26%), rygsmerter (28% vs 28%), hoste (31% vs 18%), og søvnløshed (23% vs 26%)

Alvorlige bivirkninger (SAE) blev rapporteret hos henholdsvis 65% og 57% af patienterne i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen og kontrolgruppen. Der var ingen større forskel i fordelingen af grad 3-4 mellem de to grupper fraset en højere forekomst af lymfopeni i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen sammenlignet med kontrolgruppen på henholdsvis 77% og 49%.

Andelen af patienter, der havde bivirkninger som dødsårsag var ens i de to grupper (2%).

Hyppigheden af infektioner justeret i forhold til eksponering for behandlingen var ens i begge grupper (197 infektioner per 100 patientår). Forekomsten af herpes zoster var højere i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (frekvens/100 patientår 4,1 vs. 2,2).

Infusionsreaktioner (feber, kulderystelser og hypertension) blev rapporteret i 33 patienter (10%) behandlet med elotuzumab. Hvis der opstod en infusionsreaktion var det primært i forbindelse med første dosis af elotuzumab (70%). Der var ingen grad 4 reaktioner.

Forekomsten af nye maligne sygdomme (SPM) var højere ved elotuzumab + lenalidomid/dexamethason end i kontrolgruppen med andele på henholdsvis 6,9% vs 4,1%. Solide tumorer blev rapporteret hos 2,5% af patienterne i elotuzumabgruppen sammenlignet med 1,9% i kontrolgruppen. Ikke-melanom hudcancer blev rapporteret hos 3,1% af patienterne i elotuzumabgruppen versus 1,6% i kontrolgruppen. Hyppigheden af hæmatologisk malignitet var ens i de to behandlingsgrupper (1,6%). (Disse oplysninger om sekundære maligniteter stammer fra produktresuméet)

Sikkerhed og tolerabilitet data viser således en let øget toksicitet ved tillæg af elotuzumab til lenalidomide/dexamethason behandling. Patienter, der modtager behandling med elotuzumab, har flere besøg i de hæmatologiske afdelingers dagafsnit/ambulatorier f.eks. 8 besøg i de to første behandlingsserier. Der er derfor gode muligheder for at monitorere graden af bivirkninger, og modificere dosis af elotuzumab eller lenalidomid/dexamethason, hvis det er nødvendigt. Det vurderes derfor, at den mulige toksicitet til behandlingen står mål med den forventede effekt.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

På ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/> er der registreret 10 aktive kliniske studier åbne for inklusion, hvor behandling med elotuzumab indgår i forskellige kombinationer med andre behandlinger. To af disse er randomiserede fase 3 studier:

– **NCT02495922**: A Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction/Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Myeloma [GMMG HD6]

– **NCT02726581**: Study of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma [CA209-602]

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Nej

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Den samlede behandlingstid for intravenøst dexamethason og derefter intravenøst elotuzumab er omkring 1,5 time, og der er behov for, at patienterne møder på sygehuset. Besøget i forbindelse med start på en ny serie elotuzumab + lenalidomid/dexamethason vil almindeligvis falde sammen med vanlige planlagte behandlinger med profylaktisk intravenøs bisfosfonat. Derudover vil behandlingen kræve 6 ekstra besøg på sygehuset i de to første 4-ugers serier og derpå et ekstra besøg i hver af de efterfølgende serier. Det drejer sig således om 17 ekstra besøg det første år (=13 serier af behandling), og derefter 13 ekstra besøg årligt. Infusionstiden, transporten og ventetiden vil uundgåeligt påvirke nogle patienters sociale og beskæftigelsesmæssige situation, og det må forventes at en del patienter vil fravælge behandlingen. Men en længere periode uden aktiv sygdom under behandlingen kan også påvirke patienters sociale og beskæftigelsesmæssige situation i positiv retning.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandling med elotuzumab adskiller sig ikke væsentligt fra behandling med andre

<p>monoklonale antistoffer. Der gives præmedicinering før infusion af elotuzumab, og patienterne monitoreres for infusionsreaktioner. Proceduren er velkendt på hæmatologiske afdelinger, og der er kun vanlig behov for information, som ved indførelse af anden ny intravenøs behandling.</p> <p>De hæmatologiske afdelinger på Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Vejle Sygehus har erfaring med elotuzumab fra deres deltagelse i Eloquent-2 studiet.</p>
<p>16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?</p> <p>Nej, behandlingen kan gives i ethvert hæmatologisk dagafsnit/ambulatorium, der er vant til at håndtere monoklonale antistoffer.</p>
<p>17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?</p> <p>Behandling med elotuzumab vil som beskrevet under punkt 21 medføre et øget antal ambulante intravenøse behandlinger for den enkelte patient. Den mediane behandlingsvarighed for elotuzumab + lenalidomid/dexamethason i Eloquent-2 studiet var 17 måneder.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p> <p>Der må forventes større udgifter og ressourceforbrug på sygehusapotekerne til fremstilling af elotuzumab infusionerne.</p>
<p>19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?</p> <p>Ingen.</p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

<p>20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</p> <p>Det er ingen etableringsudgifter.</p>
<p>21: Hvad er de aktivitetmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p> <p>Det årlige antal af nye patienter i Danmark med behandlingskrævende myelomatose ligger på omkring 280. En stor del af disse både yngre og ældre vil modtage behandling med lenalidomid/dexamethason enten som 2. eller 3. linjebehandling. Den gunstige bivirkningsprofil og få kontraindikationer betyder, at elotuzumab kan tilbydes til en stor del af patienterne. Til gengæld må det forventes, at en del patienter vil fravælge behandling med elotuzumab af logistiske og personlige grunde p.g.a. lang transporttid og det store tidsforbrug. Antallet af patienter, der fravælger behandlingen er vanskeligt at vurdere. Vurderingen er, at 120 patienter med relaps/refraktær myelomatose årligt vil starte behandling med kombinationen af elotuzumab og lenalidomid/dexamethason.</p>

Behandling med intravenøs elotuzumab indebærer 30 infusioner det første år og derpå 26 infusioner årligt, hvor de 13 hvert år vil falde sammen med profylaktisk behandling med intravenøst bisfosfonat. Den mediane behandlingsvarighed med elotuzumab + lenalidomid/dexamethason i Eloquent-2 studiet var 17 måneder, hvilket svarer til 38 elotuzumab infusioner i alt. Der forventes ikke ekstra udgifter til blodprøver eller radiologiske undersøgelser i forhold til vanlig lenalidomid/dexamethason behandling.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Prisen på et hætteglas med 300 mg elotuzumab er 9.330 kroner og 400 mg elotuzumab koster 12.440 kroner (AIP/apotekernes indkøbspris). Den anbefalede dosis af elotuzumab er 10 mg/kg. For en patient med en gennemsnitlig vægt på 70 kg, svarer det til en dosis på i alt 700 mg (1x 300 mg og 1x 400 mg hætteglas). Udgiften pr. infusion skønnes derfor at være 21.770 kroner.

Medicinudgiften (forventet AIP) pr. patient for elotuzumab for det første år forventes derfor at blive $30 * 21.770$ kroner = 653.100 kroner. Den årlige pris de følgende år bliver $26 * 21.770$ kroner = 566.020 kroner.

Den mediane behandlingsvarighed med elotuzumab + lenalidomid/dexamethason i Eloquent-2 studiet var 17 måneder. Udgiften til elotuzumab i en 17 måneders periode er $38 * 21.770$ kroner = 827.260 kroner.

Udgiften per serie lenalidomid er 47.910 kr. (sygehusapoteks indkøbspris for 21 tabletter á 25 mg). Udgiften til en median behandlingsvarighed på 17 måneder bliver $17 * 47.910$ kr = 814.470 kroner. Prisen for dexamethason er så lav, at den ikke er medregnet.

Den samlede pris for 17 serier med kombinationen af elotuzumab og lenalidomid/dexamethason er derfor **1.641.730 kroner**.

Det forventes derfor, at medicin merudgifterne til lenalidomid/dexamethason vil blive højere da patienterne forventes at blive behandlet i længere tid med det nye kombinationsregime, nemlig mediant 17 måneder i elotuzumab + lenalidomid/dexamethason versus 12 måneder med lenalidomid/dexamethason i Eloquent-2 studiet.

Merudgiften til behandling af en patient i 17 måneder med elotuzumab + lenalidomid/dexamethason i stedet for lenalidomid/dexamethason vil blive 1.066.810 kroner.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Ingen.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er en række usikkerheder. Patienterne i Eloquent-2 studiet var lidt yngre end danske myelomatose patienter, og patienterne var selekterede p.g.a. de anvendte selektionskriterier. Det er derfor meget muligt, at tolerabiliteten vil være lavere og behandlingstiden kortere end forventet i ovenstående beregninger. Det er dog værd at bemærke at bivirkningsprofilen var favorable og eksklusionskriterierne ikke var specielt strikte f.eks. var polyneuropati ikke et eksklusionskriterium. Det er meget vanskeligt at vurdere, hvor mange patienter der vil fravælge elotuzumab p.g.a. det store antal behandlinger og infusionstiden. De faste doser af hætteglas på 300 mg og 400 mg vil uundgåeligt medføre et spild, og dermed en højere pris end anslået.

Øvrige kommentarer

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations” fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
<p>Phase III Eloquent-2 studiet</p> <p>Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A., et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, NEJM, 2015, 373(7):621-31.</p>	<p>Tillæg af det monoklonal antistof elotuzumab til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason sammenlignet med standardbehandling med lenalidomid/dexamethason ved behandling af patienter med relaps/refraktær myelomatose.</p> <p>De primære endepunkter i dette studie var progressionsfri overlevelse (PFS), og samlet responsrate (ORR).</p> <p>Sekundært end-point var samlet overlevelse (OS), sværhedsgrad af smerter og smerte interferens (BPI-SF)</p> <p>Yderligere end-points inkluderer overlevelse, bivirkninger, tid til tumor respons, varighed af respons, og livskvalitet (HRQoL).</p>	<p>Randomiseret, åbent, fase 3, multicenterstudie med 646 patienter randomiseret 1:1 til enten elotuzumab kombineret med Len/dex eller Len/dex</p>	<p>Juni 2011 – November 2014 (Primær analyse)</p> <p>168 sites</p>	<p>Patienterne (646) blev randomiseret (1:1) til enten elotuzumab kombineret med Len/dex (321 patienter) eller Len/dex (325 patienter).</p> <p>Inklusionskriterier: ≥18 år, forventet restlevetid >3 måneder, modtaget 1-3 tidligere behandlinger og havde dokumenteret sygdomsprogression efter deres seneste behandling (relaps eller refraktær), ECOG performance status (PS) ≤2, målbar sygdom. Andelen af patienter, der tidligere har fået lenalidomid behandling måtte højst være 10 %</p> <p>De primære eksklusionskriterier: - andre kræftformer (tidligere eller nuværende) - plasmacelle leukæmi (PCL) - "non-sekretorisk" eller oligosekretoriske eller serum frie let-kæde myelomatose - alvorlig hjertesygdom - kreatinin clearance (CrCl) < 30 mL/min per 24 timer - nedsat leverfunktion (total-bilirubin ≥2xULN, eller direkte bilirubin ≥2.0 mg/dL; ASAT eller ALAT ≥3xULN) - albumin korigeret serum calcium ≥2,9 mmol/l (inden for 2 uger før opstart)</p>	<p>Primær end-point var progressionsfri overlevelse (PFS), hvor median PFS var længere i elotuzumabgruppen end i kontrolgruppen: - Median PFS: 19,4 måned (95% CI 16,6-22,2) vs 14,9 måned (95% CI 12,1-17,2) - Hazard ratio (HR) 0,70 (95% CI 0,57-0,85; P < 0,001) - 1 år PFS rate: 68% (95% CI 63 to 73) vs 57% (95% CI 51 to 62) - 2 år PFS rate: 41% (95% CI 35 to 47) vs 27% (95% CI 22 to 33)</p> <p>ORR: Andelen af patienter der opnåede partiel respons eller bedre var højere i Elotuzumabgruppen end i kontrolgruppen: - ORR: 79% (95% CI 74 to 83) vs 66% (95% CI 60 to 71); P <0,001 - Komplet respons (sCR+CR) 4% vs 7%; VGPR, 28% vs 21%; PR, 46% vs 38%.</p> <p>Ved interimanalysen var der en trend mod forbedret samlet overlevelse (OS) (sekundær end-point) i elotuzumabgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. - Median OS: 43,7 måneder (95% CI 40,3-</p>	<p>Eksklusionskriterierne var i overensstemmelse med andre myelomatosestudier, men mere lempelige med hensyn til polyneuropati. Patienterne en anelse yngre end danske myelomatose patienter</p>	1b

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

				<p>- absolutte neutrofiltal <1 mia/l, blodplader <75 mia/l, og hæmoglobin < 5 mmol/l</p>	<p>NE) vs 39,6 måneder (95% CI 33,3-NE) - HR (95% CI): 0,77 (95% CI 0,61-0,97); P=0,0257 - Overlevelsesrate ved år 1, 2 og 3 i elotuzumabgruppen var henholdsvis 91%, 73% og 60% vs 83%, 69% og 53% i kontrolgruppen.</p> <p>Der var igen forskel i ændring fra baseline mellem grupperne i sværhedsgrad af smerter (P = 0,87) og i smerte interferens (P = 0,81) (BPI-SF).</p> <p>Kombinationen af elotuzumab + lenalidomid/dexamethason forringede ikke livskvaliteten (health-related quality of life).</p>	
--	--	--	--	---	---	--