

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. elranatamab til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer

- *herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje*

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. elranatamab
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. elranatamab
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. elranatamab



Til Medicinrådet

Ballerup den 27. september 2024

Notat vedr. 'Udkast: Medicinrådets anbefaling vedr. elranatamab til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer'

Vi ønsker i dette notat at gøre Medicinrådet opmærksom på betydningen af Rådets justering i den sundhedsøkonomiske analyse. Først vil dog gerne kvittere for Rådets vurdering af den relative effekt og sikkerhed mellem elranatamab, vurderet i MagnetisMM-3 (MM-3), og den relevante komparator (teclistamab), vurderet i MajesTEC-1 (TEC-1). Vi noterer os, at Rådet vurderer, at der er forskelle i populationerne i de respektive studier, da:

- Der er flere patienter i MM-3 som er refraktære overfor både tre og fem lægemidler samt at refraktærstatus i udgangspunkt har stor betydning for prognosen
- Det ser ud til at MM-3 både har flere patienter med ISS II-III og flere patienter med ekstramedullær sygdom sammenlignet med TEC-1, hvilket ligeledes er forbundet med en dårligere prognose

På trods af at patienter i MM-3 samlet set har en dårligere prognose, opsummerer Medicinrådet fint, at en naiv sammenligning mellem elranatamab og teclistamab viser sammenlignelig OS og PFS mellem de to behandlinger, jf. tabel 1.

Tabel 1: Naiv sammenligning af OS og PFS mellem MagnetisMM-3 and MajesTEC-1

	OS (måneder)	PFS (måneder)
MagnetisMM-3	21,9 (95% CI: 13,4-NE)	17,2 (95% CI: 9,8-NE)
MajesTEC-1	21,9 (95% CI: 16,0-NE)	11,3 (95% CI: 8,8-16,4)

For at foretage en robust sammenligning af den relative effekt mellem elranatamab og teclistamab er det nødvendigt at foretage en indirekte sammenligning mellem resultaterne fra MM-3 og TEC-1. Medicinrådet vurderer denne sammenligning, og bemærker, at samtlige justerede prognostiske parametre peger i retning af, at patienterne i MM-3 har en bedre prognose efter justering. Det kan derfor konkluderes, at patienter i TEC-1 ved studiestart havde bedre prognose end patienter i MM-3.

Efter justering af forskelle i baseline karakteristika ses en signifikant forskel i PFS mellem de to behandlinger. Vi gør i den forbindelse opmærksom på en fejl i vurderingsrapportens tabel 9, hvor der er angivet en $HR=0,59$ (CI: 0,42;1,03, $p=0,01$). I vurderingsrapportens tekst omhandlende tabel 9 fremgår den korrekte øvre grænse for konfidensintervallet. Det korrekte PFS-estimat efter justering for prognostiske forskelle er $HR=0,59$ (CI: 0,39;0,89, $p=0,01$).

Betydning af Medicinrådets justeringer i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådet vurderer, at behandlingerne er ligeværdige, og derfor mener Rådet ikke, at det er plausibelt at der kan være forskel i behandlingens længde (TTD) eller i den relative dosisintensitet (RDI) mellem elranatamab og teclistamab.

I vurderingsrapporten beskriver Rådet, at den observerede forskel i RDI mellem de to behandlinger bl.a. kan skyldes at relativt flere patienter ophører med elranatamab behandling, og at de primære årsager til afbrudt behandling bl.a. er progressiv sygdom. Det er imidlertid ikke korrekt at progressiv sygdom har betydning for den observerede RDI i MM-3. Det skyldes, at RDI beregnes som forskellen mellem den planlagte og faktiske dosering. Da den planlagte dosering efter sygdomsprogression er 0, vil det ikke påvirke RDI. Det bør desuden bemærkes at den observerede RDI ligeledes tager højde for dosisskift.

I den forbindelse er det vigtigt at understrege, at de kliniske gevinster ved at behandle med hhv. elranatamab og teclistamab, beskrevet i tabel 1, netop er fremkommet ved en forskellig TTD og RDI. Rådet vælger at ignorere observeret TTD og RDI fra de kliniske studier i deres vurderingsrapport, og det er en praksis, vi er uenige i. Som Medicinrådet selv skriver i vurderingsrapporten, har patientpopulationen i MM-3 en dårligere prognose end populationen i MajesTEC-3, og når der korrigeres for denne forskel, ses faktisk en signifikant forbedret PFS hos patienter behandlet med elranatamab, jf. vurderingsrapportens tabel 9.

Desuden antager Medicinrådet, at 50% af patienter behandlet med teclistamab kan dele hætteglas (vial sharing) og dermed undgå en medicinrest/spild. En gennemsnitspatient behandlet med teclistamab skal, baseret på danske antagelser om vægt, have en vedligeholdelsesdosis på 112,5mg. Da den samlede pakningsstyrke er på 153mg vil det derfor, uden antagelse om deling af hætteglas, medføre et spild på 26%. Med antagelsen om hætteglasdeling reduceres dette spild til 13%, hvilket bør perspektiveres til NICE guidance for teclistamab, hvor der antages et spild på 28%. Selv uden antagelsen om deling af hætteglas i Danmark, vil det gennemsnitlige spild være mindre end det forventede spild i UK. Der er ingen forklaring fra Medicinrådet i vurderingsrapporten på hvorfor dette skulle være tilfældet.

For at tydeliggøre betydningen af disse tre antagelser præsenterer vi derfor de inkrementelle omkostninger ved behandling med elranatamab for følgende scenarier:

- Forskel i behandlingslængden (TTD) som observeret i de kliniske studier
- Observeret RDI fra de kliniske studier (78,4% for elranatamab og 93,3% for teclistamab)
- Deling af hætteglas (vial sharing): Hhv. 0% og 100% vial sharing ved behandling med elranatamab og teclistamab

I Medicinrådets hovedanalyser (basecase) vurderes behandling med elranatamab at medføre yderligere omkostninger (inkrementel omkostning) på hhv. ca. 460.000 kr. (hovedanalyse 1) og 881.000 kr. (hovedanalyse 2) baseret på listepreiser (AIP). Som det fremgår af tabel 2, har Rådets justeringer stor betydning for de inkrementelle omkostninger. Både antagelsen om deling af hætteglas og kortere behandlingslængde hos patienter behandlet med elranatamab (i overensstemmelse med data fra de kliniske studier) har stor betydning for resultatet i den sundhedsøkonomiske analyse. Det samme har anvendelse af den korrekte RDI.

Tabel 2: Betydningen af Medicinrådets justeringer i den sundhedsøkonomiske analyse, AIP, kr.

		Hovedanalyse 1				Hovedanalyse 2			
		Elranatamab	Teclistamab	Inkrementel omkostning	Reduktion i inkrementel omkostning	Elranatamab	Teclistamab	Inkrementel omkostning	Reduktion i inkrementel omkostning
Basecase		2.221.000	1.761.000	460.000		3.489.000	2.608.000	881.000	
TTD	Elranatamab: Exponential	2.221.000	2.064.000	157.000	460.000-157.000 =303.000	2.288.000	2.567.000	-279.000	881.000-279.000 =1.160.000
	Teclistamab: Log-normal								
RDI	Elranatamab: 78.4%	1.891.000	1.761.000	130.000	460.000-130.000 =330.000	2.970.000	2.608.000	362.000	881.000-362.000 =519.000
	Teclistamab: 93.3%								
Vial sharing	Elranatamab: 0%	2.232.000	1.981.000	251.000	460.000-251.000 =209.000	3.500.000	2.929.000	571.000	881.000-571.000 =310.000
	Teclistamab: 0%								
Vial sharing	Elranatamab: 100%	2.210.000	1.541.000	668.000	460.000-668.000 =-208.000	3.477.000	2.287.000	1.191.000	881.000-1.191.000 =-310.000
	Teclistamab: 100%								

Konklusion

I vurderingsrapporten konkluderer Medicinrådet, at elranatamab og teclistamab er ens i forhold til effekt og sikkerhed. Dog bemærker vi, at justeringerne i den sundhedsøkonomiske analyse fremstår ensidige og hverken er repræsentative for den reelle usikkerhed eller den observerede evidens fra de kliniske studier.

Vi henstiller derfor til, at Medicinrådet i deres beslutning om anbefaling af elranatamab som mulig standardbehandling tager ovenstående beregninger, og deres betydning på de inkrementelle omkostninger i betragtning, da den økonomiske analyse er behæftet med stor usikkerhed.

Venlig hilsen
Pfizer Danmark

Daniel Sloth Hauberg
Senior Market Access Manager

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

20.09.2024
CAF/MBA/MGK

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.10.2024
Leverandør	Pfizer
Lægemiddel	Elrexio (elranatamab)
Ansøgt indikation	Indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel

Prisinformation

Amgros har forhandlet følgende pris på Elrexio (elranatamab)

Tabel 1: Forhandlingsresultat, betinget pris

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Elrexio	40 mg/ml	1,1 ml inj.væske, opløsning	22.982,38	████████	██████
Elrexio	40 mg/ml	1,9 ml inj.væske, opløsning	39.700,96	████████	██████

Prisen er betinget af Medicinrådets anbefaling.

Hvis Medicinrådet ikke anbefaler Elrexfio til den ansøgte indikation, indkøbes lægemidlet til følgende pris:

Tabel 2: Forhandlingsresultat, ubetinget pris

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Elrexfio	40 mg/ml	1,1 ml inj.væske, opløsning	22.982,38	██████████	████
Elrexfio	40 mg/ml	1,9 ml inj.væske, opløsning	39.700,96	██████████	████

Aftaleforhold

Amgros vil indgå en aftale med leverandøren, som gælder fra den 24.10.2024 til den 31.12.2025. Leverandøren har mulighed for at sætte prisen ned i hele aftaleperioden.

Konkurrencesituationen

Tabel 3 viser lægemiddeludgifter på udvalgte sammenlignelige lægemidler fra Medicinrådets vurderingsrapport. Tecvayli (teclistamab) blev anbefalet af Medicinrådet til samme indikation i februar 2024. Talvey (talquetamab) er også under vurdering i Medicinrådet til behandling af knoglemarvskræft i 4. linje. Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning vedrørende knoglemarvskræft, denne inkluderer dog ikke lægemidler i 4. linje.

Tabel 3: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering*	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)**
Ved komplet respons**:					
Elrexfio	40 mg/ml	1,1 ml	Uge 1 - Optrapningsdosis 1: 12 mg, SC Uge 1 - Optrapningsdosis 2: 32 mg, SC	████████	████████
Elrexfio	40 mg/ml	1,9 ml	Fra uge 2-24 gives 76 mg hver uge, SC Fra uge 25-51 gives 76 mg hver 2. uge, SC	████████	████████
Tecvayli (teclistamab)	10 mg/ml	3 ml	Uge 1 – Step-up-dosis 1 0,06 mg/kg SC Step-up-dosis 2 0,3 mg/kg SC	████████	████████
Tecvayli (teclistamab)	90 mg/ml	1,7 ml	Uge 1-26: 1,5 mg/kg hver uge SC Uge 27-51 1,5 mg/kg hver 2. uge SC	████████	████████
Ved ingen komplet respons:					
Elrexfio	40 mg/ml	1,1 ml	Uge 1 - Optrapningsdosis 1: 12 mg, SC Uge 1 - Optrapningsdosis 2: 32 mg, SC	████████	████████
Elrexfio	40 mg/ml	1,9 ml	Fra uge 2-51 gives 76 mg hver uge, SC	████████	████████
Tecvayli (teclistamab)	10 mg/ml	3 ml	Uge 1 – Step-up-dosis 1 0,06 mg/kg SC Step-up-dosis 2 0,3 mg/kg SC	████████	████████
Tecvayli (teclistamab)	90 mg/ml	1,7 ml	Uge 1-51: 1,5 mg/kg hver uge SC	████████	████████

*Gennemsnitsvægt 75 kg jf. Medicinrådets vurderingsrapport.

** Beregningerne er baseret på mg. Lægemiddeludgifterne per år tager ikke højde for spild. I praksis vil der anvendes to hætteglas for Elrexfio i uge 1.

Status fra andre lande

Tabel 4: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Anbefalet	Link til vurdering
Sverige	Anbefalet	Link til anbefaling
England	Under vurdering	Link til vurdering

Konklusion

