

Hälsoekonomisk bedömning  
Klinikläkemedel

# Reblozyl (luspatercept)

## **Utvärderad indikation**

Reblozyl är avsett för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av myelodysplastiska syndrom (MDS) med mycket låg, låg och medelhög risk, som har ringsideroblaster och som visat otillräcklig respons på eller som inte är lämpade för behandling med erytropoietin.

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Företag</b>	Bristol Myers Squibb
<b>Produkt</b>	Reblozyl (luspatercept), Pulver till injektionsvätska, lösning, ATC-kod B03XA06
<b>Utvärderad patient-grupp</b>	Vuxna patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av myelodysplastiska syndrom (MDS) med mycket låg-, låg- och medelhög risk MDS, som har ringsideroblaster och som visat otillräcklig respons på eller som inte är lämpade för behandling med erytropoietin.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Företaget uppskattar en fullskalig försäljning på [-----] år 2029
<b>Datum för beslut om expediering av underlag</b>	2024-05-16

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sarah Lindbo (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Per Claesson (jurist)

Kliniska experter: Erik Ahlstrand, överläkare, med dr och sektionschef hematologi universitetssjukhuset Örebro. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ för patienter inom den aktuella patientpopulationen. TLV baserar sin bedömning på det nationella vårdprogrammet för myelodysplastiskt syndrom (MDS) och uttalande av TLV:s kliniska expert i ärendet som anger att den aktuella patientpopulationen saknar andra behandlingsalternativ.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>Den kliniska studien MEDALIST visar att effekten av luspatercept vid behandling av patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av MDS med mycket låg-, låg och medelhög risk, som har ringsideroblaster är bättre jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård avseende det primära utfallsmåttet att uppnå minst åtta veckors sammanhängande transfusionsoberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling. TLV konstaterar att en större andel patienter med en låg transfusionsbörda vid baslinjen uppnådde det primära effektmåttet jämfört med patienter med hög transfusionsbörda vid baslinjen.</p> <p>MEDALIST-studien visar även att effekten av luspatercept jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård är bättre avseende det sekundära utfallsmåttet att minska transfusionsbördan i den aktuella patientgruppen. Både patienter med en låg och hög transfusionsbörda svarade på behandlingen.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att luspatercept har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende att uppnå transfusionsoberoende och minska transfusionsbördan hos den ansökta patientpopulationen.</p> <p>En post-hoc analys från MEDALIST-studien visar att patienter som uppnår minst åtta veckors sammanhängande transfusionsoberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling, så kallade responders, har en signifikant överlevnadsvinst jämfört med icke-responders. TLV bedömer, med stöd av data från den nationella kvalitetsrapporten 2023 och uttalande från TLV:s kliniska expert, att det finns en stark korrelation mellan transfusionsberoende och ökad risk för död. Vidare bedömer TLV att den minskade risken för död hos responders främst beror på en minskad risk för infektioner och angrepp samt en minskad risk för död av allmänt slag som resultat av sjukdomen, behandlingen av sjukdomen eller administreringen av behandlingen.</p> <p>Det är osäkert hur representativ den effektdata som uppmäts i den kliniska studien är för svenska patienter som kan förväntas vara något sjukare och därmed även ha ett högre transfusionsbehov jämfört med patienterna i studien.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Modellstrukturen är en partitioned survival-modell där responsbaserad landmarkanalys tillämpas. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av överlevnad och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Reblozyl som tillägg till bästa understödjande vård i jämförelse mot inget tillägg till bästa understödjande vård.
<b>Modellering av klinisk effekt</b>	<p>Det effektmått som modelleras i den hälsoekonomiska analysen är total överlevnad (OS) under de 24 första veckorna baserat på alla patienter i MEDALIST-studien. Efter vecka 24 modelleras OS baserat på respons i form av transfusionsoberoende under minst åtta sammanhängande veckor under de 24 första behandlingsveckorna. Företaget redovisar även respons för en subpopulation med lågt transfusionsbehov (LTB), det vill säga patienter som har färre än sex transfusioner under åtta veckor.</p> <p>TLV bedömer att den extrapolerade behandlingseffekten i OS mellan responders och icke-responders är förknippad med mycket hög osäkerhet. TLV justerar för detta genom att anta att risken för död är densamma för responders som för icke-responders efter fem respektive åtta år.</p>
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	<p>Hälsorelaterad livskvalitet antas avgöras av huruvida patienten är transfusionsberoende, transfusionsoberoende eller har minskat sin transfusionsbörda. Livskvalitetsvikter för dessa tre tillstånd är hämtade från publicerad litteratur, Szende m.fl. [2].</p> <p>TLV bedömer att det är rimligt att anta att den hälsorelaterade livskvaliteteten baseras på om patienten får respons av behandlingen (eller inte) och därmed att det rimligt att livskvalitetsvikterna hämtas från Szende m.fl. (2009).</p> <p>TLV bedömer däremot att det finns en hög osäkerhet i den skattade livskvalitetsvinsten eftersom livskvalitetsvikter uppmätta i MEDALIST inte appliceras i den</p>

	hälsoekonomiska analysen.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	<p>Läkemedelskostnaden för Reblozyl utgör den kostnad som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. Resultatet i TLV:s analyser gäller under förutsättning att behandling med Reblozyl sätts ut efter 24 veckor för de patienter som inte uppnår kliniskt signifikant förbättring av transfusionsbördan eller anemimarkörer. TLV bedömer att detta antagande stöds av produktresumén för Reblozyl, som anger att behandling ska sättas ut efter nio veckor om patienten inte upplever minskad transfusionsbörda.</p> <p>Kostnaden för blodtransfusioner utgör den största andelen av de totala vårdkostnaderna. Behandling med Reblozyl förväntas minska behovet av blodtransfusioner.</p>
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</b>	TLV:s scenarioanalyser är förknippade med mycket höga osäkerheter på grund av antaganden om extrapolering av långtidsöverlevnad och livskvalitet för patienter med avseende på grad av transfusionsbehov.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	<p>För hela patientpopulationen skattas kostnaden per vunnet QALY till 4,95 miljoner kronor i scenariot där risken för död är densamma för responders som för icke-responders efter fem år och till 3,76 miljoner kronor i scenariot där risken för död är densamma för responders som för icke-responders efter åtta år.</p> <p>För den subpopulation av patienter med lågt transfusionsbehov (LTB), det vill säga patienter som har färre än sex transfusioner under åtta veckor vid baslinjen, skattas motsvarande kostnad per vunnet QALY till 3,69 miljoner kronor respektive 2,67 miljoner kronor.</p>

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Myelodysplastiskt syndrom</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Läkemedlet</b> .....	<b>3</b>
2.1	Indikation.....	3
2.2	Verkningsmekanism .....	3
2.3	Dosering/administrering .....	3
<b>3</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Jämförelsealternativ</b> .....	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet</b> .....	<b>6</b>
5.1	<b>Kliniska studier</b> .....	<b>6</b>
5.1.1	MEDALIST [8] .....	7
<b>6</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>16</b>
6.1	<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b> .....	<b>16</b>
6.2	<b>Effektmått</b> .....	<b>17</b>
6.2.1	Klinisk effekt .....	17
6.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	23
6.3	<b>Kostnader</b> .....	<b>24</b>
6.3.1	Läkemedelskostnader .....	24
6.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	26
<b>7</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys</b> .....	<b>29</b>
7.1	<b>Företagets grundscenario</b> .....	<b>29</b>
7.1.1	Antaganden i företagets grundscenario .....	29
7.1.2	Resultatet i företagets grundscenario .....	29
7.1.3	Företagets känslighetsanalyser .....	30
7.2	<b>TLV:s scenarioanalyser</b> .....	<b>31</b>
7.2.1	Antaganden i TLV:s scenarioanalyser.....	31
7.2.2	Resultatet i TLV:s scenarioanalyser .....	31
7.2.3	TLV:s känslighetsanalyser .....	34
7.2.4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer .....	36
7.2.5	Osäkerhet i resultaten .....	36
7.3	<b>Samlad bedömning av resultaten</b> .....	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>38</b>

# 1 Myelodysplastiskt syndrom

---

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från patientinformationen på svenska från den nordiska MDS (NMDS)-gruppens hemsida [3].

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) är ett samlingsnamn för en grupp tumörsjukdomar som utgår från benmärgens stamceller. Personer med MDS har en mognadsstörning (dysplasi) i benmärgens stamceller som leder till att blodkropparna inte mognar och utvecklas som de ska.

MDS förekommer främst hos äldre, men även yngre personer kan drabbas. Medianåldern vid insjuknande i Sverige är enligt NMDS databas 75 år. Incidensen är cirka fyra per 100 000 invånare per år men betydligt högre hos äldre människor. Prognosen är varierande, hos vissa är MDS en stabil kronisk sjukdom som patienten kan leva med i många år, men hos många progredierar den relativt snabbt till alltmer allvarlig sjukdom. Cirka 30 procent av alla patienter utvecklar akut myeloisk leukemi (AML) med tiden.

Den onormala tillväxten av omogna röda blodkroppar med sjuka stamceller tränger till slut undan de friska blodbildande cellerna. Detta leder till brist på en eller flera sorters blodceller. Vilka symtom patienten får beror på vilken typ av blodkroppar patienten har brist på. Majoriteten av alla patienter med MDS har brist på röda blodkroppar (anemi), vilket leder till syrebrist i vävnader så som exempelvis muskler och hjärna. Vanliga symtom vid anemi är trötthet, nedsatt kondition, andfåddhet, yrsel och nedsatt koncentrationsförmåga. Anemi leder även till en ökad risk för hjärt-kärlhändelser så som hjärtinfarkt. Vid anemi är en vanlig behandling regelbundna transfusioner med röda blodkroppar, vilket innebär tidskrävande besök på en sjukvårdsinrättning.

Om MDS-sjukdomen leder till uttalad brist på vita blodkroppar, i synnerhet neutrofiler, har patienten en ökad risk för svåra infektioner. Om patienten har uttalad brist på blodplättar lever sig blodet sämre och patienten får lättare blåmärken och slemhinneblödningar, till exempel näsblödning.

MDS-ringsideroblaster (MDS-RS) är en typ av MDS där omogna järnrika, röda blodkroppar (ringsideroblaster, RS) ses i benmärgen. Patienter med MDS-RS har allvarligare järnöverskott i jämförelse med MDS-patienter utan RS, även i frånvaro av röda blodkroppstransfusioner. Enligt den nationella kvalitetsrapporten för MDS för perioden 2009-2022 hade cirka 13 procent av alla MDS-patienter diagnostiserats med MDS-RS [1].

MDS delas in i olika riskklasser med olika prognos utifrån kriterier som fastställts av världshälsoorganisationen (WHO). Det mest använda poängsystemet för att bedöma vilken riskklass patienten tillhör är ”international prognostic scoring system revised” (IPSS-R). Riskklasserna i IPSS-R är mycket låg-, låg-, medelhög-, hög- och mycket hög risk-MDS och definieras utifrån olika riskpoäng. Riskpoängen sätts utifrån olika prognostiska variabler vilket inkluderar andel omogna celler i benmärgen, cytogenetisk riskgrupp (kromosomavvikelse), hemoglobinnivåer (Hb-nivåer) samt nivå av blodplättar och neutrofiler.

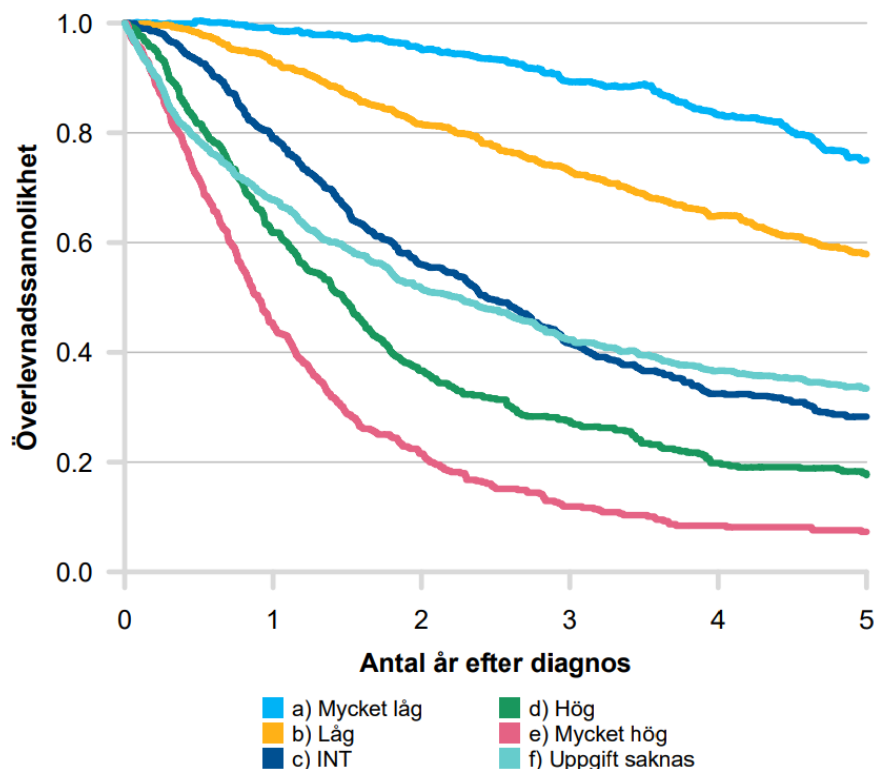
I svensk klinisk praxis delas MDS-patienter ofta in i lågrisk-MDS, som ungefär motsvarar mycket låg- till medelhög risk enligt IPSS-R, samt högrisk-MDS som ungefär motsvarar hög- till mycket hög risk enligt IPSS-R. Patienter med lågrisk-MDS har hög förväntad överlevnad och låg risk att övergå i AML medan patienter med högrisk-MDS har låg förväntad överlevnad och hög risk för att övergå i AML. Andelen patienter inom gruppen mycket låg- till medelhög risk-MDS (motsvarande indikationen för Reblozyl) utgör cirka 70 procent av alla MDS-patienter enligt den nationella kvalitetsrapporten för MDS för perioden 2009-2022 [1]. Av de patienter i Sverige som hade mycket låg- till medelhög risk-MDS hade 30 procent mycket lågrisk-MDS, 44 procent lågrisk-MDS och 26 procent medelhög risk-MDS [1].

I 90 procent av fallen saknas en entydig orsak till att en person utvecklar MDS. Dessa fall kallas primära MDS. Tidigare cellgiftsbehandling eller strålning mot cancer eller annan sjukdom ökar risken för MDS. Dessa fall kallas teraporelaterad MDS och utgör tio procent av fallen. En undergrupp av MDS-patienter har även drag av diagnosen myeloproliferativ neoplasi (MDS/MPN). Även patienter med MDS/MPN rapporteras in till det nationella kvalitetsregistret för MDS och utgör 20 procent av de patienter som registreras i registret.

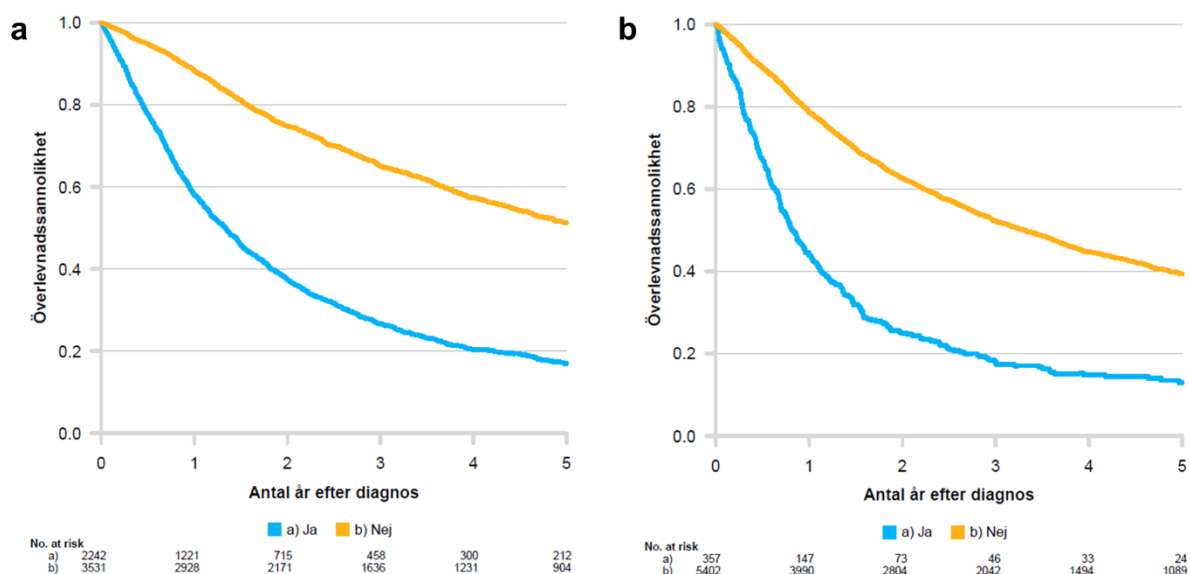
#### Mortalitet och risk för AML

MDS är förknippad med en ökad mortalitetsrisk. Enligt TLV:s kliniska expert är den största mortalitetsfaktorn vid MDS (alla riskklasser) progression till AML, som drabbar omkring 30 procent av alla patienter med MDS. Risken för att utveckla AML och den ökade mortaliteten är starkt sammankopplade med vilken riskklass patienten tillhör. För patienter med lågrisk-MDS är de främsta orsakerna till ökad mortalitet infektioner (främst på grund av neutropeni) (38 %), progression till AML (15 %), blödningar (13 %) och ökad risk för hjärt-kärlhändelser [4]. För patienter med mycket låg- till medelhög risk-MDS är medianöverlevnaden på gruppnivå omkring fem år medan den för patienter med hög- till mycket hög risk-MDS är omkring ett år, se Figur 1. Vidare är transfusionsbehov av röda blodkroppar och blodplättar vid diagnos starkt korrelerat till sämre överlevnad, se Figur 2.

Enligt TLV:s kliniska expert kan transfusionsberoende vid MDS vara en riskfaktor för att avlida i hjärt-kärlsjukdom på grund av lägre syretransportförmåga till följd av ett lågt Hb-värde. Experten uppger att ett lågt Hb-värde är tecken på sjukdomsprogression och följaktligen ökad risk för död relaterat till sjukdomen. Vidare uppger TLV:s kliniska expert att transfusioner i sig kan leda till transfusionsrelaterade komplikationer så som allergiska reaktioner, alloimmunisering (antikroppar mot de transfuserade röda blodkropparna) och infektioner. Enligt experten är transfusionsrelaterade komplikationer ovanligt medan järninlagringssjukdom till följd av upprepade transfusioner sannolikt är vanligare.



Figur 1. Relativ överlevnad för patienter med MDS klassificerade enligt IPSS-R-skalan diagnosår 2009-2022. Källa: Nationell kvalitetsrapport Myelodysplastiskt syndrom MDS 2023 [1].



Figur 2. Relativ överlevnad för patienter med MDS och MDS/MPN, uppdelat på om transfusionsbehov av a) erythrocyter b) trombocyter fanns vid diagnos eller ej, diagnosår 2009-2022. Källa: Nationell kvalitetsrapport Myelodysplastiskt syndrom MDS 2023 [1].

## 2 Läkemedlet

Reblozyl innehåller den verksamma substansen luspatercept i styrkan 25 mg och 75 mg och är pulver till injektionsvätska. Reblozyl godkändes i en central procedur 25 juni 2020.

### 2.1 Indikation

#### Myelodysplastiska syndrom

Reblozyl är avsett för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av myelodysplastiska syndrom (MDS) med mycket låg, låg och medelhög risk, som har ringsideroblaster och som visat otillräcklig respons på eller som inte är lämpade för behandling med erytropoietin.

#### Beta-talassemi

Reblozyl är avsett för behandling av vuxna patienter med anemi associerad med transfusionsberoende och icke-transfusionsberoende beta-talassemi.

### 2.2 Verkningsmekanism

Luspatercept är ett rekombinant protein som binder till utvalda proteiner i signalvägen som utgår från transformerande tillväxtfaktor- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Luspatercepts främsta mekanism är att stimulera utmognad av röda blodkroppar (erythrocyter) genom att hämma den onormalt höga Smad-2/3-signaleringen. Smad-2/3-signaleringen fungerar som en broms för utmognaden av celler som befinner sig i förstadiet till röda blodkroppar.

### 2.3 Dosering/administrering

Behandling med Reblozyl ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Före varje administrering av Reblozyl ska patienternas hemoglobinnivå (Hb-nivå) utvärderas. Om en transfusion med röda blodkroppar (erytrocyttransfusion) sker före dosering, ska Hb-nivån före transfusion beaktas för doseringsändamål.



Rekommenderad startdos av Reblozyl är 1,0 mg/kg administrerat en gång var tredje vecka.

#### Myelodeysplastiska syndrom (MDS)

Hos patienter som inte är erytrocyttransfusionsfria efter minst två på varandra följande behandlingar med startdosen 1,0 mg/kg, ska dosen ökas till 1,33 mg/kg. Om patienter inte är erytrocyttransfusionsfria efter minst två på varandra följande doser vid dosnivån 1,33 mg/kg, ska dosen ökas till 1,75 mg/kg. Dosökningen ska inte ske oftare än var sjätte vecka (två doseringar) och ska inte överskrida den maximala dosen på 1,75 mg/kg var tredje vecka.

Om patienter upplever förlust av respons med Reblozyl ska orsakande faktorer (t.ex. en blödningshändelse) utvärderas. Om typiska orsaker för en förlust av hematologisk respons har uteslutits, ska en dosökning övervägas enligt vad som beskrivs ovan.

Reblozyl ska sättas ut om patienter inte upplever minskad transfusionsbörda efter nio veckors behandling (tre doser) på maximal dosnivå, såvida det inte finns några andra förklaringar till utebliven respons (t.ex. blödning, kirurgi, andra samtidiga sjukdomar). Reblozyl ska också sättas ut om oacceptabel toxicitet inträffar, oavsett tidpunkt.

### **3 Aktuella behandlingsrekommendationer**

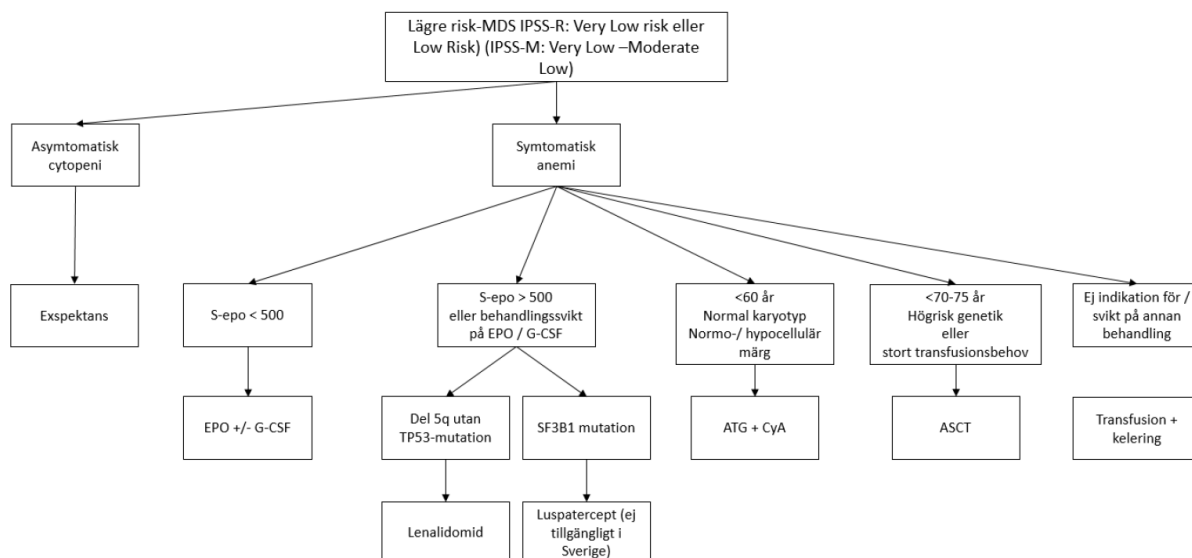
Regionala cancercentrum har tagit fram ett nationellt vårdprogram för MDS som publicerades 2023 [5]. Innan det nationella vårdprogrammet togs fram följdes riktlinjer utgivna av Nordiska MDS-gruppen (NMDS) i Sverige [6]. Nedan sammanfattas delar av det nationella vårdprogrammet.

#### Rekommendationer för behandling av MDS med lägre risk:

- Bedöm om potentiellt botande behandling (stamcellstransplantation) är aktuell för patienter med intermediär risk, speciellt hos patienter med extra riskfaktorer (högriskgenetik eller mutationer, benmärgsfibros, högt transfusionsbehov, uttalad trombocytopeni eller neutropeni).
- För patienter med anemi och S-Erytropoietin (S-EPO)<sup>1</sup> under 500 U/L är erytropoes-stimulerande medel (ESA) med eller utan granylcyt-koloni-stimulerande faktor (G-CSF) förstahandsval.
- Behandling med lenalidomid är aktuellt för patienter med MDS del(5q), låg och intermediär risk utan TP53-mutation, som inte svarar på EPO-behandling. Man ska vara försiktig med lenalidomid till yngre patienter som kan vara aktuella för stamcells-transplantation.
- Immunsuppressiv behandling kan vara aktuellt, speciellt hos patienter med hypoplastisk MDS utan högriskgenetik.
- Behandling med erytrocyttransfusion (transfusioner med röda blodkroppar) med individuella transfusionsgränser när EPO inte är aktuellt.
- Järnkelleringsbehandling (järnbindande behandling) rekommenderas om ferritinvärdet ligger över 1 000 µg/L.
- Deltagande i kliniska studier för nya läkemedel bör övervägas för patienter med uttalad cytopeni och/eller transfusionsbehov som har sviktat på andra relevanta behandlingar.

---

<sup>1</sup> S-Erytropoietin (S-EPO) är en diagnostisk markör som anger nivån av Erytropoietin.



Figur 3. Behandlingsalgoritm för MDS med lägre risk.

### Rekommendationer för understödjande vård:

#### *Transfusioner med röda blodkroppar*

Transfusion med röda blodkroppar (erytrocyttransfusion) ska ges vid symtom på anemi när EPO inte är aktuellt. Behandlingen individanpassas av patient och läkare, med hänsyn till samsjuklighet och livskvalitet. I samband med transfusionen tillförs också järn som lagras i kroppens inre organ. Järnkeleringsbehandling rekommenderas hos patienter med MDS med lägre risk och med ett långvarigt transfusionsbehov. Målet med järnkeleringsbehandling är att behålla en rimlig järnkonzentration i vävnaderna utan toxisk påverkan. Det finns tre tillgängliga kelerare i Sverige; desferoxamin (DFO) som helst ges genom intravenös infusion eller subkutant, och deferasirox och deferiprone som båda ges oralt.

#### *Transfusioner med blodplättar (trombocytttransfusioner)*

Prevalensen av trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar) är 65 procent hos obehandlade MDS-patienter. Blödning är beskrivet som dödsorsak hos 9,8 procent av MDS-patienter. Det saknas tydlig evidens för hur trombocytopeni vid MDS bör hanteras. Idag rekommenderas trombocytttransfusion för att uppnå en trombocyttnivå kring  $50 \times 10^9$  per liter i de flesta kliniska situationer med pågående blödning. Trombocytttransfusion innebär risk för allergisk reaktion, överföring av virus/bakterier, allo-immunisering och TRALI ("transfusion related acute lung injury"). Efter upprepade trombocytttransfusioner slutar många patienter svara på behandlingen. En individuell bedömning bör göras avseende gränsen för profylaktisk trombocytttransfusion.

Patienter med låga nivåer av neutrofiler som har feber över 38 grader bör kontakta sjukvården för behandling. Profylaktisk behandling med antibiotika kan inte rekommenderas men kan övervägas hos patienter med upprepade infektioner.

## 4 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Reblozyl eftersom det för närvarande inte finns någon alternativ aktiv behandling för den aktuella patientpopulationen. Enligt företaget består bästa understödjande vård av vidbehovsbehandling med blodtransfusioner med röda blodkroppar, järnkeleringsbehandling, trombocytttransfusioner, profylaktisk antibiotika och svampdödande läkemedel för infektioner samt näringstillägg. Enligt företaget är de olika behandlingsalternativen inkluderade i rekommendationerna för understödjande behandling för denna patientgrupp.

## TLV:s diskussion

Lenalidomid rekommenderas enligt det nationella vårdprogrammet endast till patienter med 5q-deletion utan TP53-mutation, när behandling med erytropoietin inte varit tillräcklig. Endast 3,8 procent av alla patienter med MDS har 5q-deletion och 1,6 procent behandlades med lenalidomid enligt den nationella kvalitetsrapporten för MDS 2023. TLV konstaterar att användningen av lenalidomid är försumbar hos den aktuella patientpopulationen. Således utgör lenalidomid inte ett relevant jämförelsealternativ till luspatercept.

Enligt TLV:s expert finns det ingen annan läkemedelsbehandling som används i klinisk praxis för patienter inom indikationen för Reblozyl.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till bästa understödande vård är relevant jämförelsealternativ för patienter inom den aktuella patientpopulationen. TLV baserar sin bedömning på det nationella vårdprogrammet för myelodysplastiskt syndrom (MDS) och uttalande av TLV:s kliniska expert i ärendet som anger att den aktuella patientpopulationen saknar andra behandlingsalternativ.

## 5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 5.1 Kliniska studier

Den kliniska studien som ligger till grund för godkännandet av luspatercept vid behandling av MDS är en placebokontrollerad fas III-studie, MEDALIST (NCT02631070). Ytterligare evidens för klinisk effekt kommer från en långtidsuppföljningsstudie (NCT04064060) samt fas II-studien PACE-MDS (NCT01749514), inklusive dess långtidsuppföljningsstudie (NCT02268383). Samtliga studier listas i Tabell 1 men endast MEDALIST-studien samt resultat från långtidsuppföljningsstudien NCT04064060 kommer redovisas i text nedan.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PACE-MDS [7] NCT01749514	Enkelarmad, öppen, multicenter, fas II.	-	Vuxna patienter med låg risk- eller intermediär risk-MDS.  N=116  Medianålder: 73 år	63% av patienterna som fick högre dos av luspatercept (0,75-1,75 mg/kg) erhöll klinisk nytta enligt IWG 2006-kriterierna.  Motsvarande andel hos patienterna som fick låg dos av luspatercept (0,125-0,5 mg/kg) var 22%.  Resultaten från studien användes som underlag för val av dosering i MEDALIST.
MEDALIST [8] NCT02631070	Dubbelblindad, multicenter, fas III.  Luspatercept 1–1,75 mg/kg.  24 veckor primär behandlingsfas + minst 24 veckors förlängningsfas	Placebo	Vuxna patienter med mycket låg-, låg- eller medelhög risk-MDS med ringsideroblaster. Patienter skulle ha transfusionsberoende anemi.	38% jämfört med 13% av patienterna uppnådde transfusionsoberoende under minst 8 veckor under de första 24 veckorna vid behandling med luspatercept

	följt av minst 3 års uppföljningsperiod.  Grundbehandling: bästa understödjande vård.		N=229  Medianålder: 71 år	respektive placebo.
NCT04064060	Öppen, enkelarmad, "rollover"-studie, fas IIIb	-	Vuxna patienter som har deltagit i andra kliniska studier med luspatercept	Pågående. Primärt syfte att utvärdera långtidssäkerheten av luspatercept.

### 5.1.1 MEDALIST [8]

Syftet med studien MEDALIST var att utvärdera effekten och säkerhet av luspatercept hos transfusionsberoende patienter med lägre risk MDS med ringsideroblaster som var refraktära, inte är lämpade eller visat otillräcklig respons på behandling med erytropoietin.

#### Metod

Studien genomfördes vid 65 kliniker i elva länder i Europa (bland annat Sverige) och Nordamerika. Deltagarna skulle vara minst 18 år och diagnostiserade med mycket låg-, låg- eller medelhög risk-MDS enligt IPSS-R. Andelen blaster i benmärgen skulle vara under fem procent. De skulle ha ringsideroblaster enligt WHO:s definition (minst 15 % ringsideroblaster eller minst 5 % ringsideroblaster om närvaro av SF3B1-mutation). Vidare skulle deltagarna ha anemi och ha mottagit regelbundna transfusioner med röda blodkroppar (minst två enheter blod var åttonde vecka under de 16 närmaste veckorna före randomisering). Deltagarna skulle också ha visat otillräcklig respons på eller inte vara lämpade för behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL).

Viktiga exklusionskriterier var tidigare behandling med sjukdomsmodifierande terapi (till exempel immunhämmare), MDS-associerad med del5q-mutation samt sekundär MDS, det vill säga MDS som var ett resultat av till exempel kemoterapi eller strålning. Deltagarna skulle ha haft en stabil eller minskande dos av järnkellerare, inte ha ett okontrollerat högt blodtryck och inte haft symtomgivande problem med hjärtat eller genomgått en stroke de senaste sex månaderna. Deltagarna fick inte heller ha neutrofilnivåer eller nivåer av blodplättar som låg mycket under det normala (mer än tre gånger lägre än den undre gränsen för normalspannet).

Startdosen var 1 mg/kg luspatercept som administrerades subkutant en gång var tredje vecka. Om patienten inte uppnått transfusionsberoende efter två på varandra följande doser av samma styrka, justerades dosen upp ett steg. Dostitrering upp till 1,75 mg/kg var tillåtet.

I båda grupperna erbjöds bästa understödjande behandling i tillägg till luspatercept. Denna inkluderade (men var inte begränsat till) blodtransfusioner med röda blodkroppar, järnkellerare, användning av antibiotika, antiviral- och svampdödande behandling samt näringstillskott, vid behov. ESL fick inte användas. Transfusioner av röda blodkroppar gavs om Hb-värdet sjönk under ett tröskelvärde som definierades för varje patient utifrån dess historiska värden, eller vid symptom på anemi.

Det primära utfallsmåttet var att uppnå minst åtta veckors sammanhängande transfusionsberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling. Det främsta sekundära effektmåttet var transfusionsberoende under minst tolv veckor, utvärderat både under vecka 1–24 samt under vecka 1–48. Andra sekundära effektmått var bland annat erytroidsvar (en minskat transfusionsbörda för de med högt transfusionsberoende ( $\geq 4$  påsar per 8 veckor eller ett förbättrat Hb-värde för de med ett lågt transfusionsberoende vid baslinjen), förändring av transfusionsbörda, längsta varaktighet av transfusionsberoende (hos patienter som uppnådde det primära utfallsmåttet), ökning av hemoglobinnivåer, progression till AML,

total överlevnad, förändring av serumferritin (järnnivåer i serum) och förändring av behov av järnkelleringsbehandling.

Den primära utvärderingen av effekt skedde efter 24 veckors behandling (primära fasen). Patienter som då inte haft klinisk nytta av behandlingen, eller som hade progredierat till högrisk-MDS eller AML, avslutade behandling. Både klinisk nytta och sjukdomsprogression utvärderades enligt IWG 2006-kriterierna<sup>2</sup> [9]. De deltagare som haft klinisk nytta fortsatte med samma behandling så länge de fortsatt hade en klinisk respons (extensionsfasen). Studien avblindades för analyser när alla patienter fått minst 48 veckors behandling eller avbrutit behandling. Databrytpunkten var maj 2018. Patienterna fortsatte behandling efter vecka 48 så länge de hade klinisk nytta och frånvaro av sjukdomsprogression. Efter den sista behandlingsdosen övergick patienterna till en minst tre år lång öppen uppföljningsperiod som inkluderade tre databrytpunkter: januari 2019, juli 2019 och november 2020 (finala databrytpunkten). Därtill var deltagarna i MEDALIST berättigade att övergå till en öppen långtidsuppföljningsstudie (NCT04064060). Från denna studie har företaget har kommit in med data från databrytpunkterna januari 2021, juli 2022 och januari 2023.

## Resultat

Sammanlagt rekryterades 229 deltagare, varav 153 deltagare randomiserades till behandling med luspatercept och 76 deltagare fick placebo. Behandlingsarmarna balanserades utifrån patienternas transfusionsbörd och IPSS-R-riskgrupp vid baslinjen. Medelåldern hos deltagarna var 71 år och 63 procent var män. Mediantiden sedan diagnosen MDS var 3,5 år. Av deltagarna hade tio procent mycket lågrisk-, 72 procent lågrisk- och 17 procent medelhög risk-MDS.

Effektmåtten utvärderades på "intention-to-treat" (ITT)-populationen, det vill säga alla patienter som randomiserades, oavsett om de påbörjade behandling eller inte. Om inget annat anges är resultaten som presenteras från databrytpunkten maj 2018. I tabell 2 presenteras resultaten från det primära effektmåttet, utvalda sekundära effektmått samt övriga effektnätresultat.

Tabell 2. Resultat i MEDALIST-studien avseende primära, sekundära och övriga effektmått

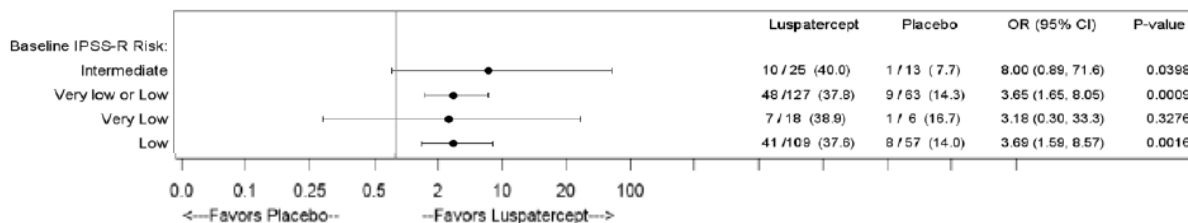
Resultat	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)	OR (95 % KI)	p-värde
<b>Primärt effektmått</b>				
Transfusionsoberoende ≥ 8 veckor (Vecka 1–24), n (%)	58 (37,9)	10 (13,2)	5,07 (2,28, 11,6)	<0,0001
<b>Viktiga sekundära effektmått</b>				
Transfusionsoberoende ≥ 12 veckor (Vecka 1–24), n (%)	43 (28,1)	6 (7,9)	5,07 (2,0, 12,8)	0,0002
Transfusionsoberoende ≥ 12 veckor (Vecka 1–48), n (%)	51 (33,3)	9 (11,8)	4,05 (1,83, 8,96)	0,0003
<b>Sekundära effektmått</b>				
Längsta varaktighet av transfusionsoberoende hos patienter som uppnådde primärt utfallsmått, veckor	30,6	13,6		
Genomsnittlig frekvens av transfusionsevent (Vecka 1–24)	6,82	9,66		p<0,0001
Genomsnittlig tid till start av transfusionsoberoende ≥ 8 veckor, dagar (SD)	17,2 (29,40)	26,0 (31,83)		
			<b>Luspatercept vs. Placebo</b>	<b>95% KI (p-värde)</b>

<sup>2</sup> IWG 2006-kriterierna definierar fyra aspekter av svar baserat på behandlingsmål: (1) förändring av sjukdomens naturliga historia, (2) cytogenetisk respons, (3) hematologisk förbättring (HI) och (4) livskvalitet [8].

Transfusionsenheter av röda blodkroppar				
LS-medelvärde för samtliga patienter (SE) (Vecka 1–24)	12,6 (0,65)	17,9 (0,84)	-5,3 (0,91)	-7,1, 3,6 (<0,0001)
LS-medelvärde (SE) för patienter med transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor (Vecka 1–24)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)	-5,6 (1,01)	-7,6, -3,6
LS-medelvärde (SE) för patienter med transfusionsbörda vid baslinjen ≥6 enheter/8 veckor (Vecka 1–24)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)	-4,8 (1,62)	-8,0, -1,6
LS-medelvärde för samtliga patienter (SE) (Vecka 25–48)	12,6 (0,74)	16,7 (0,95)	-3,9 (1,02)	-5,9, -1,9 (0,0002)
LS-medelvärde (SE) för patienter med transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor (Vecka 25–48)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)	-4,3 (1,00)	-6,3, -2,3
LS-medelvärde (SE) för patienter med transfusionsbörda vid baslinjen ≥6 enheter/8 veckor (Vecka 25–48)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)	-3,3 (1,96)	-7,1, 0,6
Antal patienter som uppnådde genomsnittlig ökning av hemoglobin på ≥ 1,0 g/dl (vecka 1–24), n (%)	54 (35,3)	6 (7,9)		
Genomsnittlig förändring i serumferritin från baslinjen under vecka 9–24	9,9	190	-180,1	0,0067
Antal patienter som uppnådde ett erytroidsvar (Vecka 1–24)	81 (52,9)	9 (11,8)		
Minskning av erytrocyttransfusioner med 4 enheter/8 veckor, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)		
Genomsnittlig ökning av Hb med ≥ 1,5 g/dl under 8 veckor, n (%)	29/46 (63)	1/20 (5)		
Antal patienter som uppnådde ett erytroidsvar (Vecka 25–48)	90 (58,8)	13 (17,1)		
Minskning av erytrocyttransfusioner med 4 enheter/8 veckor, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)		
Genomsnittlig ökning av Hb med ≥ 1,5 g/dl under 8 veckor, n (%)	32/46 (69,6)	1/20(5)		
<b>Övriga effektresultat</b>				
Antalet patienter som uppfyllde kriterierna för fortsatt behandling vecka 24	98 (64,1)	20 (26,3)		
Andel patienter som avslutade behandling på grund av avsaknad av effekt	51 (33)	50 (66)		
Antal patienter på behandling vid databrytpunkten maj 2018	70 (45,8)	6 (7,9)		
Antal patienter på behandling vid databrytpunkten januari 2023	11 (7,2)	0 (0)		

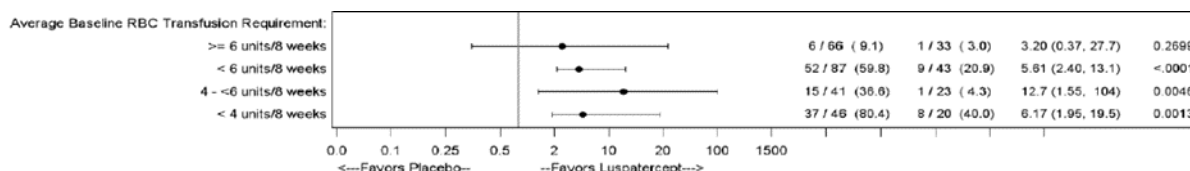
### Transfusionsoberoende, minskad transfusionsbehov och erytroidsvar

Det primära utfallsmåttet, att uppnå minst åtta veckors sammanhängande transfusionsberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling, uppnåddes av 37,9 procent i luspaterceptgruppen jämfört med 13,2 procent i placebogruppen (p <0,001). Andelen patienter som uppnådde transfusionsoberoende var jämnt fördelat över patienter med olika riskklasser, se Figur 4.



Figur 4. Subgruppsanalys av andel patienter som uppnådde det primära utfallsmåttet uppdelat på IPSS-R riskklass vid baslinjen.

Att uppnå transfusionsoberoende var vanligare hos patienter med en låg transfusionsbörda vid baslinjen. Bland de patienter som hade fått under fyra enheter blod under åtta veckors tid innan behandlingsstart uppnådde 80 procent av de som behandlades med luspatercept transfusionsoberoende, jämfört med 40 procent av deltagarna som fick placebo. Skillnaden mot placebo var statistiskt signifikant för de som hade en låg eller intermediär transfusionsbörda (<4 eller 4- <6 blodpåsar per 8 veckor) men inte för de som hade en hög transfusionsbörda (minst 6 blodpåsar under 8 veckor), se Figur 5.



Figur 5. Subgruppsanalys av andel patienter som uppnådde det primära utfallsmåttet uppdelat på transfusionsbehov vid baslinjen.

Efter den primära utvärderingen efter 24 veckors behandling uppfyllde 64,1 procent i luspaterceptarmen kriterierna för fortsatt behandling. Motsvarande andel i placeboarmen var 26,3 procent. Vid databrytpunkten maj 2018 stod 45,8 procent av deltagarna som fått luspatercept och 7,9 procent av de som fått placebo fortfarande på behandling. Andelen patienter som avslutat behandling på grund av avsaknad av effekt var 33 procent i luspaterceptarmen jämfört med 66 procent i placeboarmen. Vid databrytpunkten januari 2023 hade elva patienter (7,2 %) från luspaterceptarmen fortfarande en pågående behandling jämfört med noll patienter från placeboarmen.

Under de första 24 veckorna var 28 procent av patienterna i luspaterceptarmen transfusionsoberoende under minst tolv veckor jämfört med åtta procent i placebogruppen. Motsvarande andelar från vecka ett till 48 var 33 procent respektive tolv procent. Skillnaden var statistiskt signifikant för båda effektmåtten ( $p < 0,001$ ).

Det genomsnittliga antalet transfusionsevent under de första 24 veckorna var 6,8 i luspaterceptgruppen (-2,2 jämfört med baslinjen), och 9,7 i placeboarmen (+0,3 mot baslinjen). Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ). I genomsnitt mottog patienterna i luspaterceptarmen 12,6 blodpåsar under denna period, jämfört med 18,0 i placebogruppen. Siffrorna var liknande under vecka 25-48. Både deltagare med en låg transfusionsbörda (<6 blodpåsar/8 veckor) och de med en hög transfusionsbörda (minst 6 blodpåsar/8 veckor) minskade antalet mottagna blodpåsar med omkring fem stycken jämfört med placebo under de första 24 veckorna och skillnaden var statistiskt signifikant i båda grupperna.

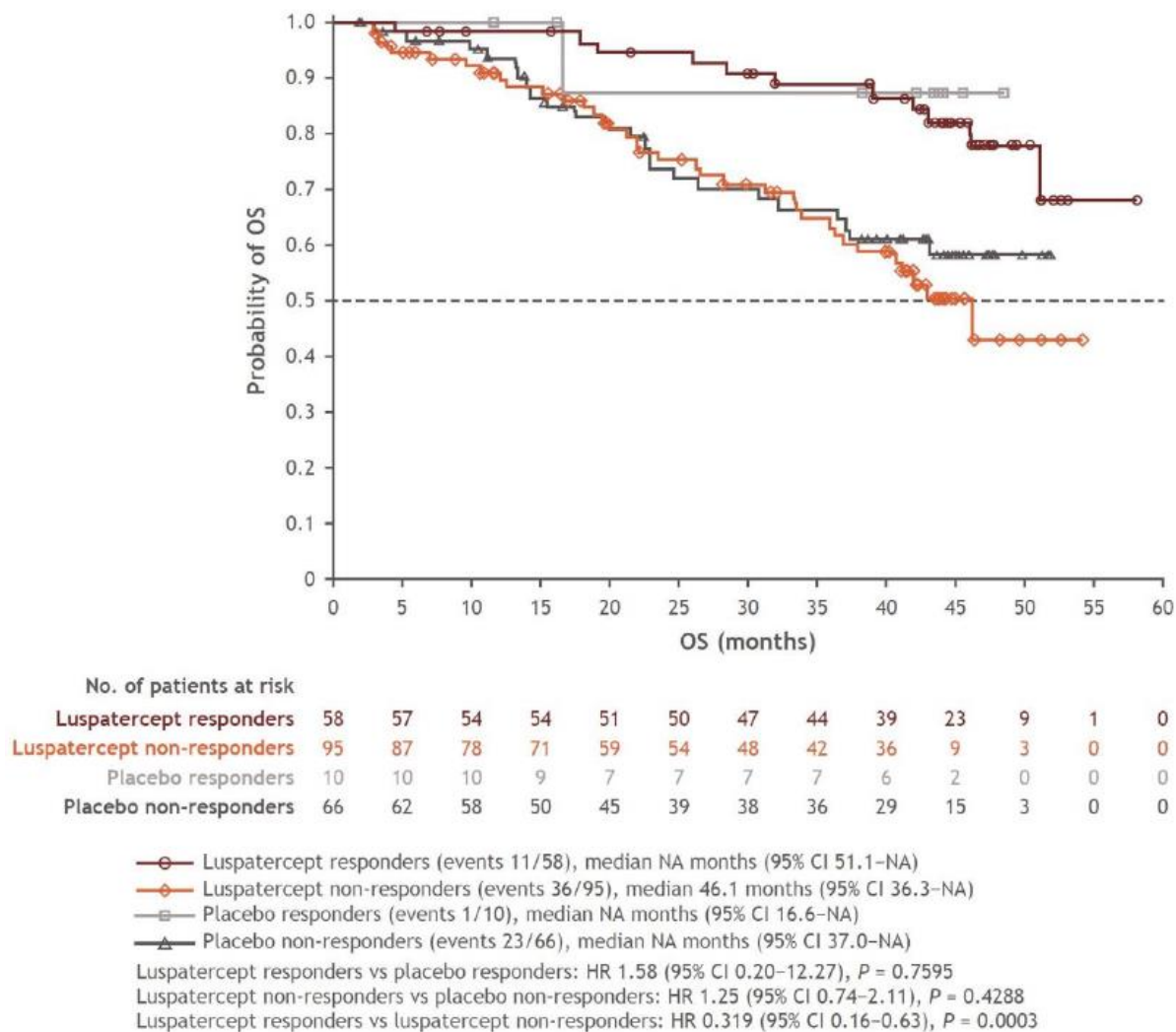
53 procent av patienterna i luspaterceptgruppen uppnådde ett erytroidsvar under vecka 1–24, jämfört med tolv procent i placebogruppen.

För patienter som behandlades med luspatercept var nivåerna av järn i serum i genomsnitt under vecka 9–24 närmast oförändrat jämfört med baslinjen (+9,9 mikrogram/L), medan det steg för patienter som fick placebo (+190 mikrogram/L). Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant ( $p = 0,0067$ ).

#### Mortalitet och sjukdomsprogression

Tolv av 153 patienter (8,7 %) i luspaterceptarmen och nio av 76 patienter (12 %) i placeboarmen avled fram till databrytpunkten i maj 2018. Inget av dödsfallen bedömdes vara relaterade till behandlingen. Fyra patienter i luspaterceptarmen (2,6 %) utvecklade AML, jämfört med tre patienter (3,9 %) i placebogruppen. Medianuppföljningstiden i denna analys var 14 månader. Vid databrytpunkten juli 2022 hade 57 patienter (37,3 %) och 27 patienter (35,5 %) avlidit i luspatercept- respektive placeboarmen.

Eftersom ingen signifikant överlevnadsvinst sågs hos patienter som behandlades med luspatercept jämfört med placebo vid någon av databrytpunkterna utfördes en post-hoc analys för att analysera överlevnadsvinsten för responders jämfört med icke-responders, se Figur 6 [10]. Analysen utgick från poolade data från den finala databrytpunkten i MEDALIST studien (november 2020) och från databrytpunkten januari 2021 i långtidsuppföljningsstudien. Patienter klassificerades som responders om de under minst åtta veckor var transfusionsoberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling.



Figur 6. Sannolikhet för total överlevnad uppdelat på behandling och responsstatus från långtidsuppföljningsdata [10].

För responders (oberoende av behandlingsarm) sågs en signifikant överlevnadsvinst jämfört med icke-responders för denna tidpunkt ([-----]), se Figur 7. [11].



Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 7. Överlevnadssannolikhet baserat på poolade OS-data från sista data-brytpunkten i ME-DALIST-studien (november 2020) och från data-brytpunkten januari 2021 i långtidsuppföljningsstudien [11].

Vid databrytpunkten juli 2022 hade [--] ([-----]) respektive [--] patienter ([-----]) avlidit av responders respektive icke-responders. De främsta orsakerna till död hos både responders och icke-responders var till följd av allmänt sjukdomstillstånd och tillstånd förknippade med administreringsstället samt infektioner och angrepp, se Tabell 3. Hos icke-responders avled en större andel av patienterna av dessa orsaker jämfört med responders. En mindre andel patienter dog av tumörsjukdom (neoplasm) och kardiovaskulär sjukdom och andelen avlidna var liknande för båda grupperna.

Tabell 3. Antalet avlidna patienter samt de vanligaste dödsorsakerna uppdelat på responders respektive icke-responders, databrytpunkt juli 2022.

Dödsorsak	Responder (N=68)	Icke-responder (N=161)
Avlidna	[-----]	[-----]
Allmänt sjukdomstillstånd och tillstånd förknippade med administreringsstället	[-----]	[-----]
Infektioner och angrepp	[-----]	[-----]
Neoplasm	[-----]	[-----]
AML	[-----]	[-----]
Kardiovaskulär sjukdom	[-----]	[-----]

### Hälsorelaterad livskvalitet

Det huvudsakliga verktyget för att utvärdera hälsorelaterad livskvalitet var "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire" (EORTC QLQ-C30), som är specifikt framtaget för att mäta livskvalitet hos cancerpatienter. Mätt med EORTC QLQ-C30 observerades ingen kliniskt signifikant förändring i livskvaliteten jämfört med vid baslinjen i någon av behandlingsarmarna. Livskvalitet utvärderades även med formuläret QOL-E, framtaget för att utvärdera livskvaliteten hos patienter med MDS. I QOL-E-formuläret svarade 45,8 procent av patienterna som behandlades med luspatercept "inte alls" gällande frågan hur mycket transfusionerna stör i det dagliga livet vid vecka 25. Motsvarande andel var 21,6 procent i placeboarmen.

### Biverkningar

De vanligaste biverkningarna i studien (i både luspatercept- och placeboarmen) var utmattning (27 % respektive 13 %), diarré (22 % respektive 9 %), asteni (orkes- eller kraftlöshet, 20

% respektive 12 %), illamående (20 % respektive 8 %), yrsel (20 % respektive 5 %) och ryggont (19 % respektive 7 %).

Ungefär lika många patienter rapporterade minst en oönskad händelse av grad 3 eller 4 i luspatercept- (42 %) och placeboarmen (45 %). Sju patienter i luspaterceptarmen (5 %) och ingen i placeboarmen titrerade ner dosen på grund av en biverkning av grad 3 eller högre, och åtta procent av deltagarna i båda armarna avslutade behandling på grund av oönskade händelser. Asteni, utmattning, yrsel och huvudvärk förekom oftare under de första tre månaderna av behandling.

Utöver de oönskade händelser som beskrivs ovan nämns huvudvärk som en vanlig biverkning. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3 eller högre omfattade synkope/presynkope (svimning respektive yrsel), utmattning, hypertoni och asteni. De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna (minst 2 % av patienterna) var urinvägsinfektion, ryggsmärta och synkope. Många av biverkningarna var övergående och förekom de första två till tre månaderna.

### **EMA:s synpunkter**

Sammantaget bedömer EMA att patientpopulationen speglar de patienter som kommer få behandling i klinisk praxis väl, och att de två behandlingsarmarna var väl balanserade avseende viktiga parametrar såsom ålder, kön, IPSS-kategori och transfusionsbörda. EMA konstaterar dock att relativt få patienter med medelhög risk-MDS och med mycket hög transfusionsbörda (>8 blodpåsar/8 veckor) inkluderades i studien [12].

EMA konstaterar att målet för behandling skiljer sig åt mellan patienter med låg- respektive högrisk-MDS. För patienter med lågrisk-MDS är huvudsyftet med behandling symtomlindring, framför allt att lindra bristen på blodkroppar. Det primära utfallsmåttet att mäta andelen patienter som uppnår transfusionsoberoende bedöms därmed vara relevant för den aktuella patientgruppen med lågrisk-MDS. De sekundära utfallsmåtten avseende nivåerna av hemoglobin och järn i serum bedöms stödja att effekten är kliniskt relevant i form av bättre livskvalitet och på sikt minskad risk för komplikationer relaterade till förhöjda järnnivåer. EMA lyfter att transfusionsbördan är ett viktigt sekundärt utfallsmått utöver andel patienter som uppnår transfusionsoberoende, då detta kan vara kliniskt relevant för patienter med en hög transfusionsbörda.

EMA konstaterar att studieupplägget där endast deltagare som hade haft klinisk nytta av behandlingen fortsatte med denna efter 24 veckor medförde att endast en liten och icke-representativ grupp av patienter i placebogruppen fortsatte behandling efter denna tidpunkt. Detta begränsar möjligheten att utvärdera effekten efter mer än 24 veckors behandling, vilket minskar värdet av studien. EMA konstaterar även att det finns en osäkerhet kring vilka biverkningar som kan tänkas uppstå under långtidsbehandling, exempelvis carcinogena effekter. Därför infördes en stoppregel i produktresumén för att patienter som inte har någon klinisk nytta av behandlingen inom nio veckor inte ska stå på långtidsbehandling med luspatercept.

### **TLV:s diskussion**

#### *Patientpopulation*

TLV:s kliniska expert uppger att IPSS-R skalan används i Sverige och att de laboratorietester som behövs för att identifiera de patienter som omfattas av indikationen för Reblozyl tas rutinmässigt. Experten uppger att det därmed inte bör vara några problem att identifiera patienterna som omfattas av indikationen för Reblozyl i klinisk verklighet.

Patienterna i MEDALIST var i genomsnitt 71 år vid studiestarten och hade diagnosticerats med MDS i genomsnitt tre och ett halvt år innan studiestart, vilket betyder att de var omkring 67 år i genomsnitt vid diagnosen. Detta är yngre än vad patienter i Sverige är i

genomsnitt när de diagnostiseras, vilket enligt NMDS-registret är 75 år. Detta skulle kunna bero på att det i studien fanns en större andel patienter med mycket låg- till lågrisk-MDS jämfört med i den svenska patientpopulationen, samt att inklusions- och exklusionskriterier även i övrigt gynnade inkludering av förhållandevis friska patienter med en bättre diagnos. Patienterna skulle till exempel inte ha symtomgivande hjärtproblem eller okontrollerat högt blodtryck.

Det har inte varit möjligt att utreda hur många blodtransfusioner patienter inom indikationen för Reblozyl i Sverige behöver i genomsnitt. Det är därför osäkert om patienter i Sverige kommer att ha en större eller mindre transfusionsbörda i genomsnitt, än de patienter som deltog i MEDALIST. Patienterna i studien hade en övervikt mot förhållandevis mild sjukdom enligt IPSS-R-skalan, och ett relativt lågt transfusionsbehov. Patienter i klinisk vardag kan därför över lag förväntas vara något sjukare och därmed även ha ett högre transfusionsbehov jämfört med patienterna i studien.

#### *Effekt på transfusionsbörda och livskvalitet*

Effekten av behandling med luspatercept består dels i att en andel av patienterna uppnår transfusionsoberoende, framför allt patienter som hade en låg transfusionsbörda vid behandlingsstart, dels ett minskat transfusionsbehov över lag. Både att uppnå transfusionsoberoende och att minska transfusionsbördan för de med en hög transfusionsbörda kan enligt EMA leda till en förbättrad livskvalitet. TLV:s kliniska expert uppger att det finns en klar hälsovinst av en minskad transfusionsbörda, även utan att uppnå transfusionsoberoende. Den kliniska experten uppger att en minskning med två transfusioner per åtta veckor kan vara betydelsefull för patienten.

En förbättrad livskvalitet kunde dock inte ses i de mätningar som gjordes i den kliniska studien i någon av behandlingsarmarna. Detta kan möjligen förklaras av att de som inte svarade på behandling upplevde en försämrad livskvalitet. I studien gjordes ingen utvärdering av förändring av livskvalitet hos responders respektive icke-responders. Med den behandlingsregim som beskrivs i produktresumén, där patienter som inte har effekt av behandlingen ska avsluta den, kan livskvaliteten möjligen på sikt bli bättre för patienter som behandlas, än vad som kunde uppmätas i studien.

Enligt EMA:s bedömningsrapport hävdar företaget att bibehållen hälsorelaterad livskvalitet är ett kliniskt relevant utfallsmått för den aktuella patientpopulationen eftersom livskvaliteten förväntas försämrans över tid på grund av ständigt behov av transfusioner.

Eftersom MDS ofta progredierar, vilket leder till en allt större undanträngning av normala blodbildande celler, anser TLV att det är troligt att behovet av transfusioner ökar med tiden även för patienter som behandlas med luspatercept.

#### *Mortalitet och sjukdomsprogression*

Det fanns en numerisk skillnad i andelen patienter som avled som hade behandlats med luspatercept jämfört med placebo. Skillnaden i överlevnad var dock inte statistiskt signifikant vid någon av databrytpunkterna. Företaget valde därför att analysera överlevnaden mellan responders och icke-responders, vilket visade att det fanns en statistiskt signifikant skillnad i överlevnad till fördel för responders. Företaget motiverar denna analys med att MEDALIST-studien inte hade tillräckligt med statistisk styrka för att kunna uppmäta en skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna. Givet uppföljningstiden och antalet patienter i studien förväntades inte en skillnad i överlevnad hos ITT-populationen enligt företaget. Vidare hänvisar företaget till andra studier som visar länken mellan transfusionsoberoende och överlevnad för att motivera analysen mellan responders och icke-responders. Att jämföra överlevnad för responders med icke-responders ger ett svagt vetenskapligt stöd för effekt enligt TLV:s kliniska expert som menar att det alltid går bättre för de patienter som svarar på en behandling. Vidare uppger experten att det är fullt naturligt att de som svarar har en bättre överlevnad än de som svarar dåligt.

Enligt litteraturen finns det olika anledningar till den ökade mortaliteten vid MDS. TLV:s kliniska expert uppger att merparten av överdödligheten vid MDS går att härleda till progression till en svårare MDS sjukdom som både har anemi och en ökad risk för transformation till leukemi. Enligt experten påverkar transfusionsbehandling till mindre grad mortalitetsrisken genom akuta transfusionsrelaterade komplikationer och kroniska komplikationer på grund av följder av järninlagring. Vidare uppger experten att behandling med ett läkemedel som minskar andelen transfusioner sannolikt minskar risken för död i hjärt-kärlsjukdom till följd av en ökad syreupptagningsförmåga. Även risken för transfusionsrelaterade komplikationer och järninlagringssjukdom kommer sannolikt minska vid behandling med läkemedel som minskar andelen transfusioner.

I det underlag företaget har lämnat in finns det inget som tyder på att luspatercept påverkar progressionstakten till allvarligare former av sjukdomen eller AML. Enligt TLV:s kliniska expert är det osannolikt att luspatercept skulle påverka progressionstakten till allvarligare former av MDS eller minska risken för transformation till AML. Detta då det inte finns något som talar för att luspatercept påverkar den bakomliggande biologiska mekanismen vid MDS.

Den kliniska experten uppger att läkare generellt är lite sena med att sätta ut läkemedel vid utebliven effekt eller om läkemedlet förlorar effekten. Utsättning av Reblozyl kan därför bli något fördröjd i relation till det som rekommenderas i produktresumén. TLV anser att det är sannolikt att alla patienter inte avslutar behandlingen direkt vid avsaknad av eller förlust av effekt. Patienterna följs dock upp kontinuerligt så det är rimligt att anta att behandlingen avslutas om den inte ger någon effekt under en längre tid.

**TLV:s bedömning:** Den kliniska studien MEDALIST visar att effekten av luspatercept vid behandling av patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av MDS med mycket låg-, låg och medelhög risk, som har ringsideroblaster är bättre jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård avseende det primära utfallsmåttet att uppnå minst åtta veckors sammanhängande transfusionsoberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling. TLV konstaterar att en större andel patienter med en låg transfusionsbörda vid baslinjen uppnådde det primära effektmåttet jämfört med patienter med hög transfusionsbörda vid baslinjen. Vidare konstaterar TLV att andelen patienter som uppnådde det primära utfallsmåttet inte skiljer sig åt mellan patienter i olika IPSS-R riskklasser.

MEDALIST-studien visar även att effekten av luspatercept jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård är bättre avseende det sekundära utfallsmåttet att minska transfusionsbördan i den aktuella patientgruppen. Både patienter med en låg och hög transfusionsbörda, upp till omkring åtta blodpåsar per åtta veckor, svarade på behandlingen.

Sammantaget bedömer TLV att luspatercept har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende att uppnå transfusionsoberoende och minska transfusionsbördan hos den ansökta patientpopulationen.

En post-hoc analys från MEDALIST-studien visar att patienter som uppnår minst åtta veckors sammanhängande transfusionsoberoende någon gång under de första 24 veckorna av behandling, så kallade responders, har en signifikant överlevnadsvinst jämfört med icke-responders. TLV bedömer, med stöd av data från den nationella kvalitetsrapporten 2023 och uttalande från TLV:s kliniska expert, att det finns en stark korrelation mellan transfusionsberoende och ökad risk för död. Korrelationen förklaras främst med att transfusionsbehov är kopplat till en mer avancerad MDS sjukdom som har en ökad risk för progressions till AML. Vidare bedömer TLV att det inte är visat att luspatercept påverkar naturalförloppet i sjukdomen, det vill säga antalet blaster i benmärgen eller i vilken takt sjukdomen progredierar till allvarligare former av MDS eller AML. Således bedömer TLV att den minskade risken för död hos responders främst beror på en minskad risk för infektioner och angrepp samt en minskad

risk för död av allmänt slag som resultat av sjukdomen, behandlingen av sjukdomen eller administreringen av behandlingen.

Det är osäkert hur representativ den effektdata som uppmäts i den kliniska studien är för svenska patienter som kan förväntas vara något sjukare och därmed även ha ett högre transfusionsbehov jämfört med patienterna i studien.

## 6 Hälsoekonomi

### 6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av myelodysplastiska syndrom (MDS). De analyserade patienterna har mycket låg, låg och medelhög risk och kräver två eller flera blodtransfusioner under en åtta-veckorsperiod för hantering av anemi. Patienterna har ringsideroblaster och har visat otillräcklig respons på eller är inte lämpade för behandling med erythropoietin.

I företagets analys jämförs behandling med Reblozyl som tillägg till bästa understödande vård (BUV) med inget tillägg till BUV.

Modellstrukturen utgörs av en en partitioned survival-modell där responsbaserad landmark-analys tillämpas. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av överlevnad och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Modellen består av två hälsotillstånd, "vid liv" eller "död".

Patientkaraktäristika hämtas från MEDALIST-studien där genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 70,6 år, cirka tio procent av patienterna har mycket låg risk, 72 procent har låg risk, och 17 procent har medelhög risk. Tidshorisonten i modellen är 25 år (motsvarande livstid) och cykellängden är 21 dagar. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

#### TLV:s diskussion

Medianålder vid diagnos av MDS är i Sverige 75 år [13]. Fördelningen av svenska patienter inom de olika riskklasserna skiljer sig åt från fördelningen i den kliniska studien. I Sverige har 30 procent av patienterna mycket låg risk, 44 procent har låg risk och 26 procent har medelhög risk [13].

Företaget motiverar val av analysmetod, landmark-struktur, med att MEDALIST-studien inte designats för att en signifikant överlevnadsvinst ska kunna observeras och att observera medianöverlevnad för patienter med lågrisk-MDS tar längre tid än vad som ryms inom en klinisk studie. Vidare anger företaget att resultaten från MEDALIST visar att behandlingsrespons (transfusionsberoende) är korrelerat med OS och att detta antagande har stöd i litteraturen [14-16].

Företagets modellstruktur förutsätter att patienter utvärderas efter 24 veckors behandling med Reblozyl och att patienter som inte minskat sin transfusionsbörda avslutar behandling. Detta antagande baseras på den kliniska studiens design. I produktresumén anges att Reblozyl ska sättas ut om patienterna inte upplever minskad transfusionsbörda efter nio veckors behandling (tre doser) på maximal dosnivå, såvida det inte finns några andra förklaringar till utebliven respons (t.ex. blödning, kirurgi, andra samtidiga sjukdomar). Reblozyl ska också sättas ut om oacceptabel toxicitet inträffar, oavsett tidpunkt. Resultat i företagets kliniska studie visar att respons bland Reblozyl-behandlade patienter uppnåddes efter 17,2 dagar i median, se Tabell 2.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Detta mot bakgrund av att TLV bedömer att det finns en korrelation mellan ökad risk för död och transfusionsberoende.

TLV justerar för medelåldern i sitt grundscenario eftersom svenska patienter är något äldre vid diagnos än patienterna i företagets kliniska studie (medianålder 75 år jämfört med 70,6 år).

Vidare bedömer TLV att antagandet om att behandling med Reblozyl ska sättas ut om patienterna inte upplever minskad transfusionsbörda inom 24 veckor stöds av produktresumén för Reblozyl.

## 6.2 Effektmått

### 6.2.1 Klinisk effekt

Det effektmått som modelleras i den hälsoekonomiska analysen är total överlevnad (OS). Under de 24 första veckorna modelleras OS baserat på poolade Kaplan-Meier (KM) data från alla patienter i MEDALIST-studien. Efter vecka 24 modelleras OS baserat på respons i form av transfusionsberoende under minst åtta sammanhängande veckor under de första 24 behandlingsveckorna. I ITT-populationen uppnådde 37,9 procent respons i behandlingsarmen respektive 13,2 procent i jämförelsearmen. Företaget redovisar även respons för en subpopulation med låg transfusionsbörda (LTB), det vill säga patienter som har färre än sex transfusioner under åtta veckor. Bland dessa patienter var det en större andel i både behandlingsarmen och jämförelsearmen som uppnådde respons efter 24 veckor (59,8 % respektive 20,9 %).

För att skatta OS för patienter i Reblozyl- respektive jämförelsearmen utgår företaget från en responsbaserad landmark-analys där OS-kurvor för patienter som uppnådde respons respektive inte uppnådde respons viktas. Viktningen baseras på andelen responders och icke-responders som observerades i MEDALIST studien efter 24 veckors behandling i respektive behandlingsarm. Företaget anger att landmark-tidpunkten (24 veckor) valdes *ex-ante* baserat på studiedesignen. Vidare anger företaget att val av landmark-tidpunkt hade en mycket liten påverkan på KM-kurvorna.

Responsbaserad landmark-analys förutsätter att varaktigheten av den kliniska effekten, givet respons, för Reblozyl och placebo är densamma. Företaget anger att detta är ett konservativt antagande eftersom patienter som uppnådde respons i jämförelsearmen i MEDALIST-studien svarade på behandling under en kortare tid än patienter som uppnådde respons i behandlingsarmen. Median svarstid (95 % KI) var 30,6 (20,6; 40,6) och 13,6 (9,1; 54,9) veckor för Reblozyl-responderer respektive placebo-responderer.

Vid modellering av AML-incidens har företaget antagit att det finns en konstant sannolikhet för progression till AML över tid, oberoende av transfusionsstatus eller behandling.

#### *Total överlevnad (OS) för ITT-populationen*

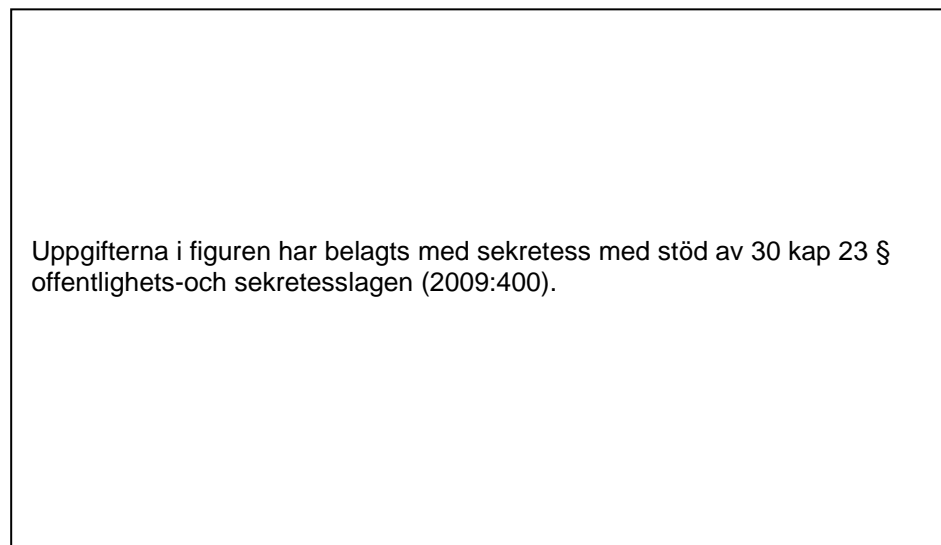
I företagets grundscenario har man extrapolerat OS för responders och icke-responders i ITT-populationen med samma parametriska fördelning, Weibull fördelning. Detta eftersom man antar att OS-kurvorna har riskfunktioner som är proportionella över tid<sup>3</sup>. OS-kurvorna

<sup>3</sup> Företaget testar för antagandet genom Cox regression (proportional hazards regression). Det p-värde som erhöles vid non-zero slope test i den skalade Schoenfeld-redidualplot var 0,200.

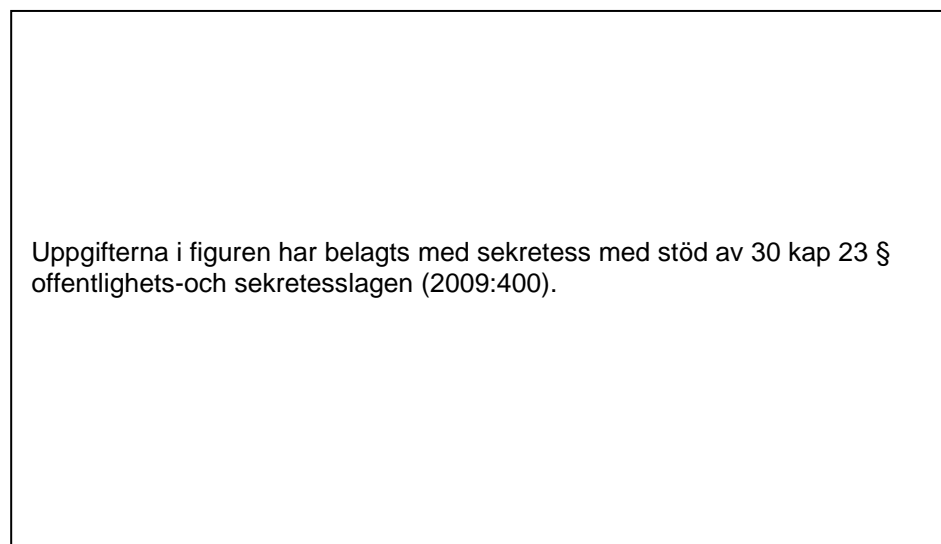
modelleras således i en modell med responsstatus som kovariat. Extrapoleringen justeras för ålders- och könsspecifika mortalitetsdata baserade på svenska livslängdstabeller från 2021.

Enligt företaget har samtliga fördelningar för proportionella modeller liknande passform till KM-data. Statistisk passform utvärderades med AIC och BIC. Enligt företagets kliniska experter är det rimligt att anta att cirka 30 procent av responders och mycket få icke-responders kan förväntas vara vid liv efter tio år och utifrån detta valdes Weibull-fördelningen, se Figur 8.

I Figur 9 presenteras resultatet av de viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm i ITT-populationen.



Figur 8. KM-data och extrapolerad OS med responsstatus som kovariat för responders respektive icke-responders, Weibull-fördelning, ITT-population, företagets grundscenario.



Figur 9. Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, ITT-population, företagets grundscenario. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [-----] procent av patienterna i behandlingsarmen respektive [-----] procent i jämförelsearmen.

#### Total överlevnad (OS) för patienter med låg transfusionsbörda (LTB)

Företaget har analyserat OS i en subpopulation som hade en låg transfusionsbörda (LTB) vid baslinje (<6 blodtransfusioner under 8 veckor). Även i denna analys modellerar företaget OS

för responders och icke-responders i en modell med responsstatus som kovariat, med Weibull fördelning. Val av fördelning baserades främst på expertutlåtanden men fördelningen uppfyllde även AIC/BIC kriterierna.

I Figur 10 presenteras KM-data och extrapolerade OS-kurvor för responders respektive icke-responders i LTB-subpopulationen. I Figur 11 presenteras resultatet av de viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm i LTB-subpopulationen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 10. KM-data och extrapolerad OS med responsstatus som kovariat för responders respektive icke-responders, Weibull fördelning, LTB-subpopulation, företagets scenarioanalys.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 11. Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, LTB-subpopulation, företagets scenarioanalys. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [----] procent av patienterna i behandlingsarmen respektive [----] procent i jämförelsearmen.

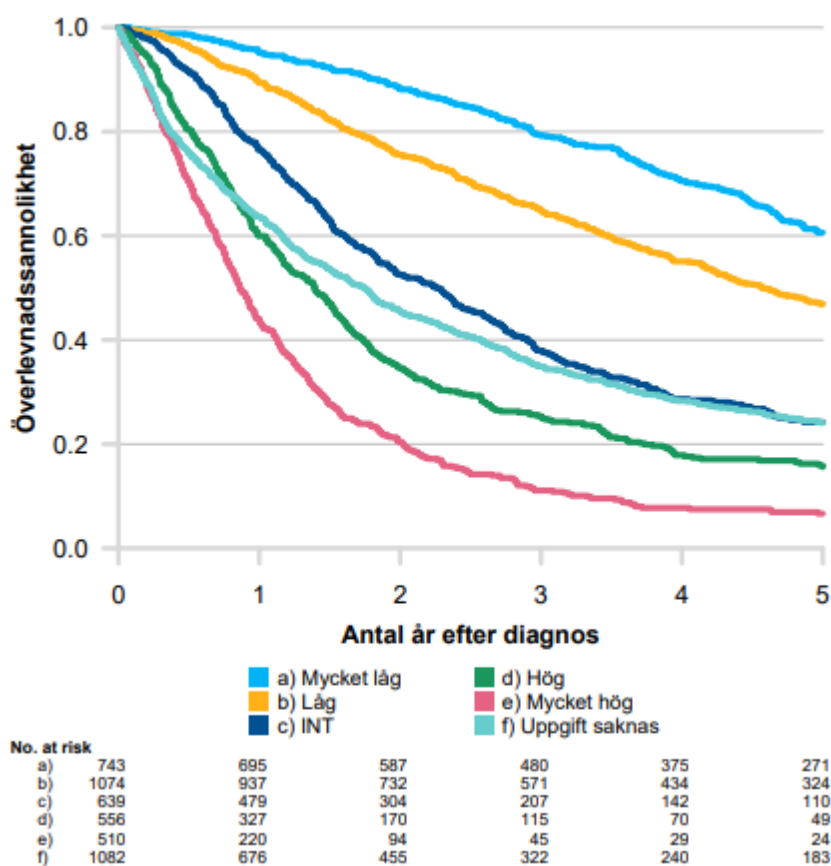
## TLV:s diskussion

### Total överlevnad (OS)

Figur 12 är hämtad från Nationella kvalitetsrapporten för MDS för 2009–2022 [13] och visar total överlevnad fördelat på riskgrupp (IPSS-R) i upp till fem år. I företagets grundscenario är total överlevnad efter fem år för ITT populationen i jämförelsearmen cirka 45 procent respektive 39 procent i LTB-subgruppen. TLV konstaterar att det överensstämmer ganska väl



med total överlevnad för patienter med låg risk enligt Figur 12. Däremot är patienter i TLV:s analyser äldre (75 år i genomsnitt jämfört med 71 år i den kliniska studien). Det är därmed troligt att överlevnaden i företagets grundscenario är överskattad.



Figur 12. Total överlevnad för MDS, uppdelat på IPSS-R, Nationella kvalitetsrapporten för MDS 2009–2022 [13].

Vidare konstaterar TLV att skillnaden mellan OS-kurvorna för responders och icke-responders är större under extrapolering än vad som observerats i den kliniska studien (KM-data). TLV finner det osäkert varför behandlingseffekten avseende OS för responders skulle vara bättre under tiden för extrapolering jämfört med under studieperioden. Reblozyl pausar inte det naturliga sjukdomsförloppet utan minskar enbart transfusionsbehovet. TLV anser att det inte finns anledning att tro att effekten är ihållande när patienten återgår till sitt ursprungliga transfusionsbehov. Det är oklart när patienten kommer att återgå till sitt ursprungliga transfusionsbehov och företaget har inte kommit in med något underlag som visar när responders progredierar (återgår till ursprungligt transfusionsbehov). För att justera för detta modellerar TLV att risken för död för responders blir densamma som för icke-responders (HR=1) vid en viss tidpunkt. TLV anser att denna tidpunkt troligtvis infaller när responders återgår till sin ursprungliga nivå av transfusionsbehov och att det finns en hög osäkerhet i antagandet om när detta inträffar. Därför väljer TLV att illustrera osäkerheten i två scenarioanalyser där den ena analysen förutsätter att risken för död är densamma efter fem år då KM-data tar slut och den andra förutsätter att risken för död är densamma efter åtta år. Figur 13 representerar scenarioanalys A för ITT-populationen där HR=1 modelleras efter fem år och Figur 14 representerar scenarioanalys B för ITT-populationen där HR=1 modelleras efter åtta år. Motsvarande scenarioanalyser för LTB-subpopulationen presenteras i Figur 15 respektive Figur 16.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 13. TLV:s scenarioanalys A, HR=1 efter fem år: Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, ITT-population, Weibull fördelning. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [-----] av patienterna i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 14. TLV:s scenarioanalys B, HR=1 efter åtta år: Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, ITT-population, Weibull fördelning. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [-----] av patienterna i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 15. TLV:s scenarioanalys A, HR=1 efter fem år: Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, LTB-subgrupp, Weibull fördelning. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [-----] av patienterna i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 16. TLV:s scenarioanalys B, HR=1 efter åtta år: Viktade OS-kurvor baserat på behandlingssvar per behandlingsarm, LTB-subgrupp, Weibull fördelning. Genomsnittlig OS över patienternas livstid uppgår till [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen. Efter tio år lever [-----] av patienterna i behandlingsarmen respektive [-----] i jämförelsearmen.*

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den extrapolerade behandlingseffekten i OS mellan responders och icke-responders är förknippad med mycket hög osäkerhet. TLV justerar för detta genom att anta att risken för död är densamma för responders som för icke-responders (HR=1) vid en viss tidpunkt. Eftersom det är osäkert när denna tidpunkt infaller presenterar TLV två scenarioanalyser, ett där HR=1 modelleras efter fem år då KM-data tar slut, respektive ett där HR=1 modelleras efter åtta år.

## 6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet i företagets hälsoekonomiska modell avgörs av huruvida patienten har uppnått respons på behandling eller inte. Företaget anger att hälsorelaterad livskvalitet uppmätts i MEDALIST-studien med hjälp av verktyget EORTC QLQ-C30 men väljer att i stället applicera livskvalitetsvikter hämtad från publicerad litteratur, Szende m.fl. (2009) [2] i sin analys. I denna studie intervjuades 47 patienter med MDS i USA, Frankrike, Tyskland och Storbritannien för att ta fram livskvalitetsvikter för patienter som uppnått transfusionsberoende, är transfusionsberoende samt för patienter som reducerat sin transfusionsbörda. Genomsnittlig ålder i studien var 67 år och 45 procent var män. De flesta patienter (87 %) hade tidigare fått transfusioner och ungefär hälften (49 %) hade fått en transfusion under de senaste tre månaderna. För att värdera sitt hälsotillstånd användes bland annat Time-Trade-Off-metoden (TTO), vilka företaget använt i sitt grundscenario, se nedan Tabell 4. För att få fram livskvaliteten för responders viktas företaget livskvaliteten för transfusionsberoende patienter (0,84) (antagande om [---] % i ITT-populationen som inkluderar både Reblozyl och placebo-patienter) med livskvaliteten för patienter med reducerad transfusionsbörda (0,77) (resterande [---] %). För icke-responders viktas livskvalitetsvikten för patienter med reducerad transfusionsbörda (0,77) (antagande om [---] % i ITT-populationen baserat på andelen icke-responders som definierades som patienter med låg transfusionsbörda i MEDALIST-studien) med livskvaliteten för transfusionsberoende patienter (0,60) (resterande [---] %).

I scenarioanalyser tillämpas livskvalitetsvikter uppmätta i MEDALIST-studien, mappade till EQ-5D med den brittiska tariffen i Devlin NJ m.fl. (2018) [17] samt livskvalitetsvikter hämtade från en publicerad studie, Goss m.fl. (2006) [18].

Tabell 4. Livskvalitetsvikter i företagets analyser.

Hälsotillstånd	Medelvärde	Referens
Transfusionsberoende	0,84	Szende m fl. [2]
Reducerad transfusionsbörda	0,77	
Transfusionsberoende	0,60	
<b>Applicerade livskvalitetsvikter i företagets grundscenario</b>		
Responders	0,80	Antagande att [--]% är transfusionsberoende och [--]% har reducerad transfusionsbörda [2].
Icke-responders	0,63	Antagande att [--]% har reducerad transfusionsbörda och [--]% är transfusionsberoende [2].
Livskvalitetsförsämring vid AML	-0,01	Applieras under [--] veckor om patienten får AML [19].
<b>Livskvalitetsvikter för scenarioanalyser</b>		
Responders	[---]	MEDALIST [20]
Icke-responders	[---]	
Transfusionsberoende	0,91	Goss m.fl. [18]
Reducerad transfusionsbörda	0,81	
Transfusionsberoende	0,50	

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att anta att den hälsorelaterade livskvaliteteten baseras på om patienten får respons av behandlingen (eller inte), där de patienter som blir transfusionsberoende eller minskar sin transfusionsbörda har en högre livskvalitet jämfört med de som inte får respons. TLV bedömer att de livskvalitetsvikter som samlades in i den kliniska studien hade varit att föredra. Dessa tar dock inte hänsyn till grad av transfusionsbehov och ingen skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna kunde uppmätas. Således bedömer TLV att det rimligt att livskvalitetsvikterna i stället hämtas från Szende m.fl. (2009) eftersom dessa vikter bättre speglar eventuella skillnader i livskvalitet beroende på grad av transfusionsberoende och kan antas representera en svensk patientpopulation.

TLV bedömer däremot att det finns en hög osäkerhet i den skattade livskvalitetsvinsten eftersom livskvalitetsvikter uppmätta i MEDALIST inte appliceras i den hälsoekonomiska analysen.

## 6.3 Kostnader

### 6.3.1 Läkemedelskostnader

Företagets pris för Reblozyl, pulver till injektionsvätska, lösning 25 mg är 10 409 kronor respektive 31 227 kronor för en lösning 75 mg.

Företaget har baserat läkemedelskostnaden för Reblozyl på fördelningen av de faktiska doseringarna som gavs i MEDALIST-studien. Företaget har tagit hänsyn till tillgängliga injektionsflaskor och inkluderat kassation vid beräkning av läkemedelskostnad per dos. En administreringskostnad tillkommer på 3 285 kronor för varje subkutan injektion av Reblozyl[21]. Se nedan Tabell 5 för en summering av tillämpade läkemedelskostnader för Reblozyl, exklusive administreringskostnader, i modellen.

Tabell 5. Läkemedelskostnad för Reblozyl per patient och doseringstillfälle baserad på genomsnittlig dosering i MEDALIST-studien, SEK.

Dos i mg	Andel givna doser (%)	Antal 25 mg vialer	Antal 75 mg vialer	Kostnad per dos
75 mg	[---]	0	1	31 227 kr
100 mg	[---]	1	1	41 636 kr
150 mg	[---]	0	2	62 454 kr
175 mg	[---]	1	2	72 863 kr
<b>Genomsnittlig läkemedelskostnad per patient och doseringstillfälle</b>				<b>59 245 kr</b>

#### Tid till behandlingsavbrott (TTD)

TTD-kurvan avgör hur stor andel av responders och icke-responders som står på behandling under modellens tidshorisont och avgör således läkemedelskostnaden för Reblozyl. Efter vecka 24 fortsatte [-----] procent i ITT-populationen behandlas med Reblozyl, se Figur 17. Motsvarande siffra för LTB-subpopulationen var [-----] procent, se Figur 19.

Parametrisk modellering av TTD-data utfördes på samma sätt som för OS. Under de första 24 veckorna modelleras TTD baserat på behandlingsarm (Reblozyl alternativt placebo). Efter landmark-tidpunkten vid vecka 24 modelleras TTD efter svarsstatus (responder och icke-responder). I den kliniska studien kunde patienter fortsätta på behandling med Reblozyl trots att de inte uppnådde transfusionsoberoende vid vecka 24, så länge de hade uppnått en kliniskt signifikant förbättring av transfusionsbördan eller anemimarkörer. Dessa patienter är definitionsmässigt icke-responders och innebär att KM-datat för TTD-kurvan i responder-armen innehåller både transfusionsberoende (icke-responders) och transfusionsoberoende (responders) patienter.

De observerade TTD-data efter landmark-tidpunkten var mogna för icke-responders i Reblozyl-armen, med endast [-----] av patienter på behandling efter 3,8 år. För responders valdes exponentialfördelningen för både ITT-populationen och LTB-subpopulationen. För icke-responders valdes log-normal fördelning för båda grupperna. Val av fördelningar baserades på statistisk passform.

I Figur 18 presenteras KM-data och extrapolerade TTD-kurvor för responders respektive icke-responders i ITT-populationen. I Figur 20 presenteras motsvarande kurvor för LTB-subpopulationen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 17. KM-data och extrapolering av TTD för responders (exponentialfördelning) och icke-responders (log-logistisk fördelning), före och efter landmark-tidpunkt, ITT-population, företags grundscenario.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 18. KM-data och extrapolering av TTD för responders (exponentialfördelning) och icke-responders (log-logistisk fördelning), efter landmark-tidpunkt, ITT-population, företags grundscenario.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 19. KM-data och extrapolering av TTD för responders (exponentialfördelning) och icke-responders (log-logistisk fördelning), före och efter landmark-tidpunkt, LTB-subpopulation, företags grundscenario.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 20. KM-data och extrapolering av TTD för responders (exponentialfördelning) och icke-responders (log-logistisk fördelning), efter landmark-tidpunkt, LTB-subpopulation, företags grundscenario.*

### **6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

Kostnader för att hantera sjukdomen (blodtransfusioner, rutinövervakning och övriga vårdbesök) utgör cirka [--] procent av de totala kostnaderna i Reblozyl-armen respektive [--] procent i jämförelsearmen i företags grundscenario.

Tabell 6 visar fördelningen av patienter beroende på transfusionsbörda vid baslinjen, och för responders och icke-responders vid svarsbedömning (efter 24 veckor). Dessa fördelningar appliceras under perioden före respektive efter landmark-tidpunkten. Transfusionsbördan hos responders och icke-responders antas inte förändras efter vecka 24. Företaget anger att detta är ett förenklat antagande som gjorts i avsaknad av robusta bevis som visar förändring över tid.

Tabell 6. Fördelning av patienter avseende transfusionsbehov, ITT-populationen respektive LTB-subpopulation (transfusionsbörda <6 enheter per 8 veckor), baserat på MEDALIST-studien.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

\*Definitionen av responder är att patienten har varit transfusionsberoende under minst 8 sammanhängande veckor någon gång under de 24 första behandlingsveckorna. [---] % av patienterna som definieras som responders i ITT-populationen var transfusionsberoende vid landmark-tidpunkten.

Antal blodtransfusioner per en åttaveckorsperiod och antal enheter blod som krävs vid varje transfusion varierar med grad av transfusionsbehov, se nedan Tabell 7. Företaget tillämpar en kostnad på 2 116 kronor för en enhet röda blodkroppar och en kostnad för ett vårdbesök vid blodtransfusion på 4 667 kronor [22].

Tabell 7. Antal enheter röda blodkroppar per transfusion och antal blodtransfusioner per 8 veckor, baserat på MEDALIST-studien.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Företaget har även inkluderat kostnader för järnkelleringsbehandling, behandling av AML, palliativ vård och biverkningar i sin analys. Dessa kostnader har ingen betydande påverkan på resultatet och redovisas därför inte närmre.

## TLV:s diskussion

### *Tid till behandlingsavbrott (TTD))*

TLV anser att företagets extrapolerade TTD-kurva för responders överskattar andelen patienter som står på behandling efter cirka 1,6 år och framåt jämfört med KM-datat. Företaget har kommit in med en alternativ modellering av TTD-kurvan där läkemedelskostnaderna baseras på KM-data fram till år fyra och att extrapolering av TTD-kurvan därefter tar vid, se nedan Figur 21. Denna modellering medför att kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario minskar med cirka 100 000 kronor.



Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 21. KM-data och extrapolering av TTD-kurva för responders (extrapontialfördelning) respektive icke-responders (log-logistisk fördelning), ITT-population, efter landmark-tidpunkt, extrapolering påbörjas efter fyra år.*

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 22. KM-data och extrapolering av TTD-kurva för responders (extrapontialfördelning) respektive icke-responders (log-logistisk fördelning), LTB-subpopulation, efter landmark-tidpunkt, extrapolering påbörjas efter fem år.*

**TLV:s bedömning:** TLV konstaterar att andelen responders som står på behandling över tid troligtvis överskattas i företagens grundscenario när extrapolering av TTD-kurvan sker. Detta medför att läkemedelskostnaden för responders troligtvis överskattas. TLV bedömer därmed att andelen responders som står på behandling ska modelleras med utgångspunkt från KM-data under de fyra första åren och därefter med hjälp av extrapolering.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet förknippad med kostnaden för blodtransfusioner och antagandet om att fördelningen av patienter beroende på transfusionsbehov för responders och icke-responders är detsamma under hela modellens tidshorisont som vid landmark-tidpunkten (efter 24 veckor).

## 7 Resultat av hälsoekonomisk analys

Enligt företaget skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2,7 miljoner kronor när Reblozyl jämförs med inget tillägg till bästa understödjande vård.

TLV presenterar två scenarier för respektive patientpopulation där skillnaden mellan scenarierna är vid vilken tidpunkt samma risk för död antas mellan responders och icke-responders (HR=1). För ITT-populationen skattas kostnaden per vunnet QALY till 4,95 miljoner kronor i det scenariot där HR=1 efter fem år och 3,76 miljoner kronor i det scenariot där HR=1 efter åtta år. För LTB-subpopulationen skattas motsvarande kostnad per vunnet QALY till 3,69 miljoner kronor respektive 2,67 miljoner kronor.

Företagets grundscenario presenteras i avsnitt 7.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 7.1.3.

TLV:s grundscenarier presenteras i avsnitt 7.2 och TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 7.2.3.

### 7.1 Företagets grundscenario

#### 7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Medelåldern vid behandlingsstart är 70,6 år.
- Ingen skillnad i OS modelleras mellan behandlingsarmarna före vecka 24.
- Andelen responders i Reblozyl-armen är 38 procent och andelen responders i jämförelsearmen är 13 procent.
- Efter landmark-tidpunkten (vecka 24) modelleras OS baserat på respons.
- Patienter som uppvisar en kliniskt signifikant förbättring av transfusionsbörda eller anemimarkörer fortsätter behandlas med Reblozyl, vare sig de uppnår responskriteriet eller inte (64,1 % i modellen).
- Läkemedelskostnader modelleras med hjälp av extrapolering av KM-data för TTD från modellens start.
- Livskvalitetsvikter för patienter som är transfusionsoberoende, antas ha reducerad transfusionsbörda samt är transfusionsberoende är hämtade från Szende m.fl. [2].
- Livstids tidshorisont (25 år) där alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

#### 7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario där behandling med Reblozyl som tillägg till bästa understödjande vård (BUV) jämförs med inget tillägg till BUV skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,7 miljoner kronor, se Tabell 8.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario för ITT-populationen, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Reblozyl i tillägg till BUV*	Inget tillägg till BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	2 103 308 kr	0 kr	2 103 308 kr
Administrationskostnader	116 624 kr	0 kr	116 624 kr
Kostnad för sjukdomshantering (primärt blodtransfusioner)	571 860 kr	644 835 kr	- 72 975 kr
Kostnad för behandling av AML	38 545 kr	33 466 kr	5 078 kr
Kostnad för järnkclering	34 082 kr	33 902 kr	180 kr

Kostnad biverkningar	1 914 kr	969 kr	945 kr
Kostnad för vård i livets slutskede	75 272 kr	77 445 kr	- 2 172 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 941 605 kr</b>	<b>790 617 kr</b>	<b>2 150 988 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	6,62	5,55	1,07
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>4,00</b>	<b>3,21</b>	<b>0,79</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>	<b>2 713 273 kr</b>		

\*Bästa understödande vård.

### 7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Resultatet i företagets känslighetsanalyser redovisas i Tabell 9.

Enligt företaget har följande parametrar störst påverkan på resultatet; andelen patienter som uppnår behandlingsrespons i respektive behandlingsarm och livskvalitetsvikten för patienter som är transfusionsberoende och transfusionsoberoende samt har reducerat sin transfusionsbörda.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader (kronor)	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY (kronor)
Grundscenario		2 150 988 kr	0,79	2 713 273 kr
Population (ITT)	LTB	2 513 656 kr	1,29	1 950 670 kr
Tidshorisont (25 år)	5 år	1 656 303 kr	0,24	6 808 918 kr
	10 år	1 977 812 kr	0,55	3 583 863 kr
	20 år	2 132 556 kr	0,78	2 728 960 kr
	30 år	2 153 884 kr	0,79	2 713 219 kr
Diskonteringsränta (3% kostnader och effekter)	0% kostnader och effekter	2 366 846 kr	0,99	2 379 021 kr
	6% kostnader och effekter	1 988 839 kr	0,65	3 070 499 kr
	3% kostnader 0% effekter	2 150 988 kr	0,99	2 162 052 kr
Fördelning vid OS-extrapolering (exponentialfördelning)	Log-logistisk fördelning (båda armarna)	2 127 032 kr	0,75	2 822 969 kr
Fördelning vid TTD-extrapolering (responders exponentialfördelning, icke-responders log-logistisk)	Både responders och icke-responders extrapoleras i en modell med respons som kovariat, exponentialfördelning	2 028 678 kr	0,79	2 559 001 kr
Behandlingsavbrott vid landmark-tidpunkt (ingen avslutar behandling)	Alla non-responders avslutar behandling	1 363 286 kr	0,81	1 692 197 kr
	Non-responders med intermediärt och högt transfusionsbehov avslutar behandling	1 432 902 kr	0,81	1 778 608 kr
AML incidens (konstant sannolikhet)	Greenberg m.fl. [23]	2 148 667 kr	0,79	2 709 498 kr
Livskvalitetsvikter Szende m.fl. 2009 [2]	Goss m.fl. 2006 [18]	2 150 988 kr	0,96	2 235 053 kr
	MEDALIST [20]	2 150 988 kr	0,66	3 256 979 kr
Livskvalitetsförlust p.g.a. biverkningar (exkluderas)	Inkluderas	2 150 988 kr	0,79	2 714 657 kr
Läkemedelskostnad Reblozyl	Gratis innan landmark-tidpunkten	1 706 591 kr	0,79	2 152 707 kr
	Gratis för icke-responders	1 875 017 kr	0,79	2 365 161 kr
Transfusionsbörda (konstant under modellens tidshorisont)	Åter till baslinje efter studietiden (58 månader)	2 248 819 kr	0,79	2 836 678 kr

## 7.2 TLV:s scenarioanalyser

Mot bakgrund av att TLV bedömer att det finns en för stor osäkerhet vid vilken tidpunkt samma risk för död ska antas ( $HR=1$ ) för responders som för icke-responders, presenterar TLV inget grundscenario utan två scenarioanalyser. Dessa scenarioanalyser redovisas separat för ITT-populationen respektive LTB-subpopulationen.

### Scenario A

- I scenarioanalys A antas samma risk för död för responders och icke-responders efter fem år.

### Scenario B

- I scenarioanalys B antas samma risk för död för responders och icke-responders efter åtta år.

### 7.2.1 Antaganden i TLV:s scenarioanalyser

De antaganden som skiljer TLV:s scenarioanalyser från företagets grundscenario är följande:

- Medelålder vid behandlingsstart är 75 år
- Behandlingseffekten avseende OS justeras genom att lika stor risk för död antas för responders som för icke responders efter en viss tidpunkt. I scenarioanalys A modelleras  $HR=1$  efter fem år. I scenarioanalys B modelleras  $HR=1$  efter åtta år.
- Läkemedelskostnader modelleras med utgångspunkt från KM-data för TTD under de första fyra åren och därefter med hjälp av extrapolering av KM-data för TTD.

### 7.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

Resultatet i TLV:s scenarioanalyser med utgångspunkt från ITT-populationen presenteras i Tabell 10 och

Tabell 11. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 4,95 miljoner kronor i scenarioanalys A respektive 3,76 miljoner kronor i scenarioanalys B. Motsvarande resultat för LTB-subpopulationen är 3,69 respektive 2,67 miljoner kronor, se tabell 15 och 16.

Tabell 10. Resultat i TLV:s scenarioanalys A (HR=1 efter fem år), ITT-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Reblozyl i tillägg till BUV*	Inget tillägg till BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	1 972 623 kr	0 kr	1 972 623 kr
Administrationskostnader	109 377 kr	0 kr	109 377 kr
Kostnad för sjukdomshantering (primärt blodtransfusioner)	518 118 kr	609 066 kr	- 90 949 kr
Kostnad för behandling av AML	32 264 kr	30 488 kr	1 776 kr
Kostnad för jänkelering	29 701 kr	31 542 kr	- 1 841 kr
Kostnad biverkningar	1 914 kr	969 kr	945 kr
Kostnad för vård i livets slutskede	77 786 kr	78 612 kr	- 826 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 741 783 kr</b>	<b>750 678 kr</b>	<b>1 991 105 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	5,32	4,96	0,36
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,29</b>	<b>2,88</b>	<b>0,40</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>4 949 609 kr</b>

\*Bästa understödande vård.

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenarioanalys B (HR=1 efter åtta år), ITT-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Reblozyl i tillägg till BUV*	Inget tillägg till BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	1 980 814 kr	0 kr	1 980 814 kr
Administrationskostnader	109 832 kr	0 kr	109 832 kr
Kostnad för sjukdomshantering (primärt blodtransfusioner)	529 879 kr	613 163 kr	- 83 283 kr
Kostnad för behandling av AML	34 048 kr	31 111 kr	2 937 kr
Kostnad för jänkering	30 826 kr	31 934 kr	- 1 108 kr
Kostnad biverkningar	1 914 kr	969 kr	945 kr
Kostnad för vård i livets slutskede	77 084 kr	78 367 kr	- 1 283 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 764 397 kr</b>	<b>755 544 kr</b>	<b>2 008 852 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	5,66	5,08	0,58
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,49</b>	<b>2,95</b>	<b>0,53</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>3 764 583 kr</b>

\*Bästa understödjande vård.

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenarioanalys A (HR=1 efter fem år), LTB-subpopulation, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Reblozyl i tillägg till BUV*	Inget tillägg till BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	2 243 185 kr	0 kr	2 243 185 kr
Administrationskostnader	125 028 kr	0 kr	125 028 kr
Kostnad för sjukdomshantering (primärt blodtransfusioner)	353 184 kr	447 559 kr	- 94 417 kr
Kostnad för behandling av AML	30 611 kr	27 322 kr	3 290 kr
Kostnad för jänkering	25 375 kr	27 378 kr	- 2 002 kr
Kostnad biverkningar	1 914 kr	969 kr	945 kr
Kostnad för vård i livets slutskede	78 419 kr	79 859 kr	- 1 441 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 857 714 kr</b>	<b>583 126 kr</b>	<b>2 274 588 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	4,97	4,36	0,61
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,31</b>	<b>2,69</b>	<b>0,62</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>3 694 940 kr</b>

\*Bästa understödjande vård.

Tabell 13. Resultat i TLV:s scenarioanalys B (HR=1 efter åtta år), LTB-subpopulation, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Reblozyl i tillägg till BUV*	Inget tillägg till BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	2 301 619 kr	0 kr	2 301 619 kr
Administrationskostnader	128 285 kr	0 kr	128 285 kr
Kostnad för sjukdomshantering (primärt blodtransfusioner)	377 473 kr	456 089 kr	- 78 615 kr
Kostnad för behandling av AML	34 204 kr	28 581 kr	5 623 kr
Kostnad för jänkering	27 667 kr	28 179 kr	- 511 kr
Kostnad biverkningar	1 914 kr	969 kr	945 kr
Kostnad för vård i livets slutskede	77 006 kr	79 365 kr	- 2 360 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 948 168 kr</b>	<b>593 183 kr</b>	<b>2 354 985 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	5,64	4,59	1,04
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,71</b>	<b>2,83</b>	<b>0,88</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>2 673 389 kr</b>

\*Bästa understödjande vård.

### 7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 14–17.

De parametrar som har störst betydelse för resultatet är antaganden om behandlingseffekt avseende överlevnad (OS); andelen patienter som uppnår primärt kliniskt effektmått och vid vilken tidpunkt samma risk för död ska antas mellan responders och icke-responders. Ytterligare parametrar med stor betydelse för resultaten är antagande om livskvalitet för responders och icke-responders samt läkemedelskostnaden för Reblozyl.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys A, ITT-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys A (ITT-population)		1 991 105 kr	0,40	4 949 609 kr
Startålder (75 år)	71 år	1 998 243 kr	0,43	4 676 221 kr
Tidshorisont (25 år)	10 år	1 898 034 kr	0,39	4 928 317 kr
Andel som uppnår primärt kliniskt effektmått (38% i Reblozylarmen resp. 13% i jämförelsearmen)	33% i Reblozylarmen, 13% jämförelsearmen	1 943 484 kr	0,32	6 026 722 kr
	38% i Reblozylarmen, 10% i jämförelsearmen	1 979 245 kr	0,45	4 355 852 kr
HR=1 (modelleras efter fem år)	HR=1 modelleras ej	2 055 820 kr	0,68	3 043 073 kr
	HR=1 efter 10 år	2 019 614 kr	0,59	3 410 697 kr
Extrapolering av OS (Weibull fördelning)	Log-logistisk fördelning	2 029 345 kr	0,47	4 275 861 kr
	Log-normal fördelning	2 025 094 kr	0,50	4 055 552 kr
Livskvalitet (Szende m.fl. 2009)	MEDALIST	1 991 105 kr	0,29	6 929 074 kr
	Goss m.fl. (2006)	1 991 105 kr	0,54	3 684 216 kr
Livskvalitet responders (0,802)	0,77	1 991 105 kr	0,36	5 484 472 kr
Livskvalitet icke-responders (0,628)	0,66	1 991 105 kr	0,37	5 343 433 kr
Läkemedelskostnad	Gratis för samtliga patienter under 24 första veckorna	1 546 708 kr	0,40	3 844 900 kr
	80% minskning	413 007 kr	0,40	1 026 677 kr
Kostnad för blodtransfusion	20% minskning	2 004 887 kr	0,40	4 983 869 kr

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys B, ITT-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys A (ITT-population)		2 008 852 kr	0,53	3 764 583 kr
Startålder (75 år)	71 år	2 016 293 kr	0,58	3 483 506 kr
Tidshorisont (25 år)	10 år	1 905 254 kr	0,49	3 890 237 kr
Andel som uppnår primärt kliniskt effektmått (38% i Reblozylarmen resp. 13% i jämförelsearmen)	33% i Reblozylarmen, 13% jämförelsearmen	1 958 364 kr	0,43	4 578 128 kr
	38% i Reblozylarmen, 10% i jämförelsearmen	1 998 173 kr	0,60	3 315 108 kr
HR=1 (modelleras efter fem år)	HR=1 modelleras ej	2 055 820 kr	0,68	3 043 073 kr
	HR=1 efter 10 år	2 019 614 kr	0,59	3 410 697 kr
Extrapolering av OS (Weibull fördelning)	Log-logistisk fördelning	2 037 514 kr	0,58	3 518 857 kr
	Log-normal fördelning	2 031 777 kr	0,59	3 456 126 kr
Livskvalitet (Szende m.fl. 2009)	MEDALIST	2 008 852 kr	0,41	4 846 650 kr
	Goss m.fl. (2006)	2 008 852 kr	0,68	2 951 706 kr
Livskvalitet responders (0,802)	0,77	2 008 852 kr	0,49	4 106 507 kr
Livskvalitet icke-responders (0,628)	0,66	2 008 852 kr	0,50	3 986 055 kr
Läkemedelskostnad	Gratis för samtliga patienter under 24	1 564 456 kr	0,53	2 931 785 kr

	första veckorna			
	80% minskning	424 201 kr	0,53	<b>794 952 kr</b>
Kostnad för blodtransfusion	20% minskning	2 021 829 kr	0,53	<b>3 788 901 kr</b>

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys A, LTB-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys A (LTB-population)		2 274 588 kr	0,62	<b>3 694 940 kr</b>
Startålder (75 år)	71 år	2 283 883 kr	0,64	<b>3 546 393 kr</b>
Tidshorisont (25 år)	10 år	2 258 373 kr	0,61	<b>3 691 078 kr</b>
Andel som uppnår primärt kliniskt effektmått (59,8% i Reblozylarmen resp. 20,9% i jämförelsearmen)	55% i Reblozylarmen, 20,9% jämförelsearmen	2 201 442 kr	0,54	<b>4 079 474 kr</b>
	59,8% i Reblozylarmen, 17% i jämförelsearmen	2 265 137 kr	0,68	<b>3 344 315 kr</b>
HR=1 (modelleras efter fem år)	HR=1 modelleras ej	2 473 561 kr	1,14	<b>2 178 707 kr</b>
	HR=1 efter 10 år	2 396 700 kr	1,00	<b>2 407 190 kr</b>
Extrapolering av OS (Weibull fördelning)	Log-logistisk fördelning	2 430 245 kr	0,77	<b>3 175 415 kr</b>
	Log-normal fördelning	2 422 748 kr	0,78	<b>3 110 773 kr</b>
Livskvalitet (Szende m.fl. 2009)	MEDALIST	2 274 588 kr	0,48	<b>4 752 718 kr</b>
	Goss m.fl. (2006)	2 274 588 kr	0,79	<b>2 871 196 kr</b>
Livskvalitet responders (0,799)	0,77	2 274 588 kr	0,56	<b>4 038 650 kr</b>
Livskvalitet icke-responders (0,641)	0,66	2 274 588 kr	0,59	<b>3 842 819 kr</b>
Läkemedelskostnad	Gratis för samtliga patienter under 24 första veckorna	1 810 454 kr	0,62	<b>2 940 982 kr</b>
	80% minskning	480 039 kr	0,62	<b>779 797 kr</b>
Kostnad för blodtransfusion	20% minskning	2 289 031 kr	0,62	<b>3 718 402 kr</b>

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser för scenarioanalys B, LTB-population, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

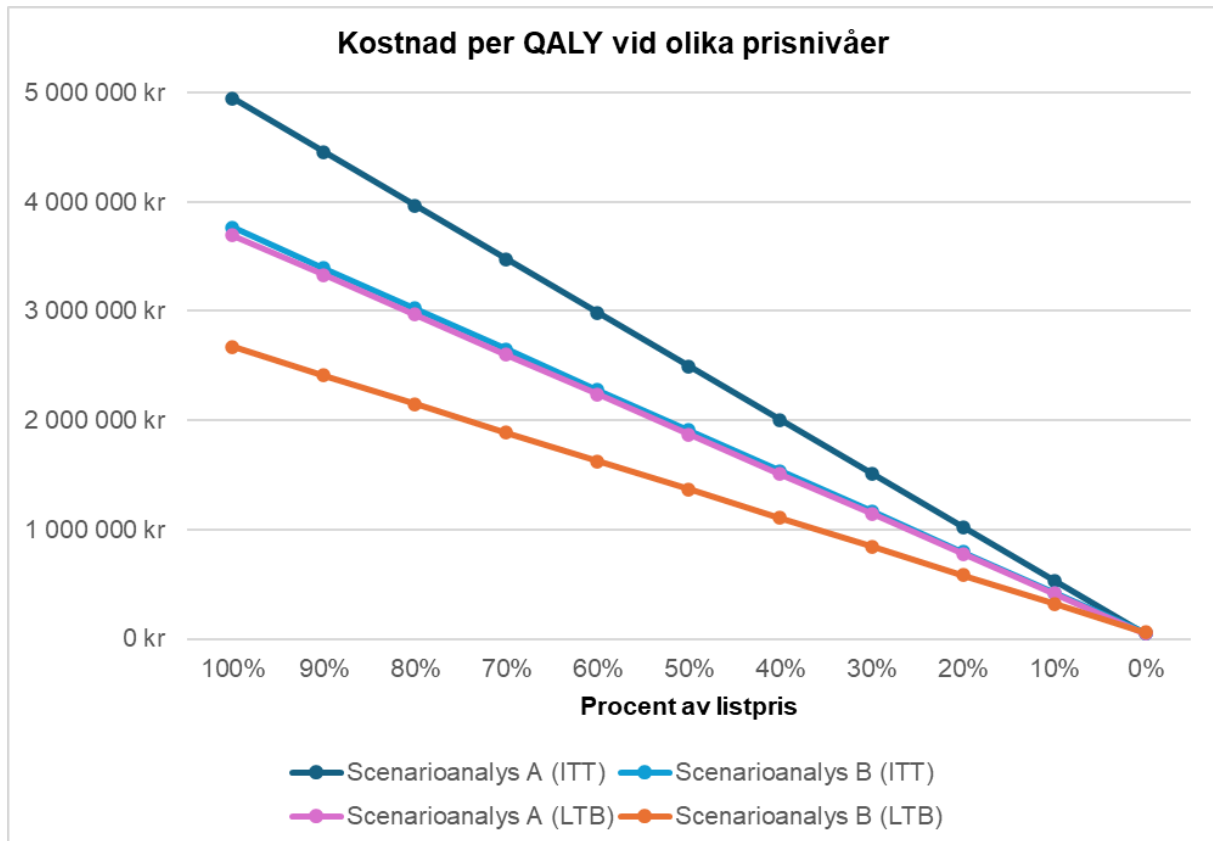
Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys A (LTB-population)		2 354 985 kr	0,88	<b>2 673 389 kr</b>
Startålder (75 år)	71 år	2 363 064 kr	0,94	<b>2 513 485 kr</b>
Tidshorisont (25 år)	10 år	2 303 128 kr	0,86	<b>2 674 683 kr</b>
Andel som uppnår primärt kliniskt effektmått (59,8% i Reblozylarmen resp. 20,9% i jämförelsearmen)	55% i Reblozylarmen, 20,9% jämförelsearmen	2 272 885 kr	0,77	<b>2 943 367 kr</b>
	59,8% i Reblozylarmen, 17% i jämförelsearmen	2 347 412 kr	0,97	<b>2 421 980 kr</b>
HR=1 (modelleras efter fem år)	HR=1 modelleras ej	2 473 561 kr	1,14	<b>2 178 707 kr</b>
	HR=1 efter 10 år	2 396 700 kr	1,00	<b>2 407 190 kr</b>
Extrapolering av OS (Weibull fördelning)	Log-logistisk fördelning	2 447 102 kr	0,98	<b>2 484 826 kr</b>
	Log-normal fördelning	2 437 096 kr	0,97	<b>2 518 624 kr</b>
Livskvalitet (Szende m.fl. 2009)	MEDALIST	2 354 985 kr	0,74	<b>3 199 298 kr</b>
	Goss m.fl. (2006)	2 354 985 kr	1,07	<b>2 190 696 kr</b>
Livskvalitet responders (0,799)	0,77	2 354 985 kr	0,82	<b>2 876 424 kr</b>
Livskvalitet icke-responders (0,641)	0,66	2 354 985 kr	0,86	<b>2 747 269 kr</b>
Läkemedelskostnad	Gratis för samtliga patienter under 24 första veckorna	1 890 852 kr	0,88	<b>2 146 503 kr</b>
	80% minskning	513 690 kr	0,88	<b>583 143 kr</b>
Kostnad för blodtransfusion	20% minskning	2 367 742 kr	0,88	<b>2 687 870 kr</b>



## 7.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Med varje 10 procentig minskning i läkemedelskostnad för Reblozyl minskar kostnaden per vunnet QALY med:

- 490 000 kronor i scenarioanalys A för ITT-populationen.
- 371 000 kronor i scenarioanalys B för ITT-populationen.
- 364 000 kronor i scenarioanalys A för LTB-subpopulationen.
- 261 000 kronor i scenarioanalys B för LTB-subpopulationen.



Figur 23. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, SEK.

## 7.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV:s scenarioanalyser är förknippade med mycket höga osäkerheter på grund av osäkerhet i antaganden om extrapolering av långtidsöverlevnad samt livskvalitet för patienter med avseende på grad av transfusionsbehov.

Tabell 18. Osäkerhet i TLV:s resultat.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Detta mot bakgrund av att det finns en stark korrelation mellan ökad risk för död och transfusionsberoende.  TLV justerar för medianåldern i sitt grundscenario eftersom svenska patienter är något äldre vid diagnos än patienterna i företagets kliniska studie (medianålder 75 år jämfört med

		71 år).
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Behandlingseffekt avseende total överlevnad (OS)	Mycket hög	TLV bedömer att den extrapolerade behandlingseffekten i OS mellan responders och icke-responders är förknippad med mycket hög osäkerhet. TLV justerar för detta genom att anta att risken för död är densamma för responders som för icke-responders (HR=1) vid en viss tidpunkt. Eftersom det är osäkert när denna tidpunkt infaller presenterar TLV två scenarioanalyser, ett där HR=1 modelleras efter fem år, respektive ett där HR=1 modelleras efter åtta år.
ii) Livskvalitet	Hög	TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet kring livskvalitetspåverkan av behandling med Reblozyl, då ingen skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna kunde uppmätas i de kliniska studierna. Utgår man från de livskvalitetsvikter som uppmättes i de kliniska studierna ökar kostnaden per vunnet QALY i samtliga av TLV:s scenarioanalyser.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Mycket hög	Mycket hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s analyser på grund av osäkerhet i antaganden om extrapolering av långtidsöverlevnad och livskvalitet för patienter med avseende på grad av transfusionsbehov.

### 7.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet i den extrapolerade överlevnaden i företagets grundscenario, presenterar TLV två scenarioanalyser där överlevnaden justeras genom att samma risk för död antas för responders som för icke-responders efter fem respektive åtta år. Två scenarioanalyser redovisas för ITT-populationen respektive LTB-subpopulationen.

För ITT-populationen skattas kostnaden per vunnet QALY till 4,95 miljoner kronor i det scenariot där HR=1 efter fem år och 3,76 miljoner kronor i det scenariot där HR=1 efter åtta år. För LTB-subpopulationen skattas motsvarande kostnad per vunnet QALY till 3,69 miljoner kronor respektive 2,67 miljoner kronor.

TLV:s scenarioanalyser är förknippade med mycket höga osäkerheter på grund av osäkerhet i antaganden om extrapolering av långtidsöverlevnad och livskvalitet för patienter med avseende på grad av transfusionsbehov.

## 8 Referenser

---

- [1] N. k. f. MDS, "Myelodysplastiskt syndrom (MDS), Nationell kvalitetsrapport för 2009-2022," 2023.
- [2] S. C. Szende A, Goss TF, et al., "Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. ," *Health and Quality of Life Outcomes* vol. 7, no. 81, 2009, doi: 10.1186/1477-7525-7-81.
- [3] N. M. g. <https://www.nmds.org/>. (accessed Apl, 2023).
- [4] C. A. Dayyani F, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, Faderl S, O'Brien S, Pierce S, Kantarjian H, Garcia-Manero G., "Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. ," *Cancer*, vol. May 1;116(9), pp. 2174-9, 2010 doi: 10.1002/cncr.24984. .
- [5] R. C. i. samverkan, "Nationellt vårdprogram för myelodysplastiska neoplasier (MDS) och MDS/myeloproliferativa neoplasier (MPN), Version 1.0," 2023.
- [6] t. u. Nordic MDS Group, "Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia,," 2021.
- [7] U. Platzbecker, et al., "Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with longterm extension study,," *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 10, pp. 1338-1347, 2017.
- [8] P. Fenaux, et al., "Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes,," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 2, pp. 140-151, 2020.
- [9] G. P. Cheson BD, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H., "Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. ," *Blood*. 2006 Jul 15; , vol. 108, no. 2, pp. 419-25, 2006.
- [10] P. F. Valeria Santini, Amer M. Zeidan, Rami S. Komrokji, Rena Buckstein, Esther Natalie Oliva, Xianwei Ha, Dimana Miteva, Aylin Yucel, Jose Alberto Nadal, Uwe Platzbecker, "Overall Survival and Progression-Free Survival of Patients Following Luspatercept Treatment in the MEDALIST Trial," *Blood*, vol. 140, no. Supplement 1, pp. 4079-4081, 2022, doi: 10.1182/blood-2022-157489.
- [11] Celgene, "MEDALIST Clinical study report MDS, data on file," 2019.
- [12] E. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report, Reblozyl, EMA/270924/2020," 2020.
- [13] N. k. f. MDS, "Myelodysplastiskt syndrom (MDS), Nationell kvalitetsrapport för 2009-2022," September 2023.
- [14] P. M. Malcovati L, Pascutto C, et al, "Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making,," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 23, pp. 7594-603, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.01.7038.
- [15] M. L. Cazzola M, "Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis," *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 536-8, 2005, doi: 10.1056/NEJMp048266.
- [16] G. A. Santini V, Pelligra CG, et al., "Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. ," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 22, pp. e874-83, 2022, doi: 10.1016/j.clml.2022.05.001.
- [17] S. K. Devlin NJ, Feng Y, et al. , "Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. ," *Health Econ*, vol. 27, pp. 7-22, 2018, doi: 10.1002/hec.3564.
- [18] S. A. Goss TF, Schaefer C, et al. , "Cost Effectiveness of Lenalidomide in the Treatment of Transfusion- Dependent Myelodysplastic Syndromes in the United States. ," *Cancer Control*, vol. 13, pp. 17-25, 2006, doi: 10.1177/107327480601304804.

- [19] L. B. Uyl-de Groot CA, Vellenga E, et al., "Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. ," *Br J Haematol*, vol. 100, pp. 629-36, 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00635.x.
- [20] Celgene, "MEDALIST Clinical study report MDS, data on file," 2021.
- [21] S. sjukvårdsregionen. "<https://sodrasjukvardsregionen.se/namndens-arbete/>." (accessed 21 Apr, 2023).
- [22] P. U. Glenngård AH, Söderman C., "Costs associated with blood transfusions in Sweden--the societal cost of autologous, allogeneic and perioperative RBC transfusion.," *Transfus Med*, vol. 15, pp. 295–306, 2005, doi: 10.1111/j.0958-7578.2005.00591.x.
- [23] S. R. Greenberg PL, Al-Kali A, et al. , "Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. ," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* vol. 15, pp. 60–87, 2017, doi: 10.6004/jnccn.2017.0007.