

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_137: Isatuksimab  
(Sarclisa) i kombinasjon med  
deksametason og pomalidomid  
ved behandling av  
tilbakevendende og refraktær  
myelomatose fra tredje linje

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

08-02-2022

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Sarclisa (isatuksimab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Sarclisa i henhold til bestilling (ID2019\_137) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

### Bakgrunn

Sarclisa er et legemiddel til behandling av myelomatose. I kombinasjon med pomalidomid og deksametason er behandlingen indisert for voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose etter minst 2 tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon etter siste behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling med Sarclisa i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De mest aktuelle komparatorene for metodevurderingen vurderes å være daratumumab monoterapi (dara) eller kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (Pd). I tillegg vil det også være andre regimer som kan være aktuelle for pasienter med tilbakevendende og refraktær sykdom, som allerede har mottatt to eller flere tidligere behandlinger. I metodevurderingen er relativ effekt av isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (IsaPd) versus dara basert på indirekte sammenligning av kliniske fase II- og III-studier der det er forsøkt å matche lignende pasienter. Relativ effekt av IsaPd versus Pd baseres på en direkte sammenlignende fase III-studie.

*Legemiddelverket mener at den relative effekten er tilstrekkelig dokumentert for den direkte sammenligningen mot Pd. Resultatene fra den indirekte sammenligningen mot dara er imidlertid svært usikre på grunn av forskjeller i behandlingshistorikk og risikoen for utvalgsskjevhet i den enarmede dara-studien. Legemiddelverket har vurdert at den indirekte sammenligningen har avgjørende mangler som medfører at usikkerheten knyttet til estimerer for relativ effekt av IsaPd vs. dara er så stor at resultatene ikke er egnet for bruk i en helseøkonomisk kostnad-per-QALY-analyse.*

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at tilbakevendende og refraktær myelomatose er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og refraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med Pd har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

**Kostnadseffektivitet**Kostnadseffektivitet basert på maksimal AUP

I Legemiddelverkets analyse av IsaPd vs. Pd, med maksimal AUP uten mva for samtlige legemidler, er merkostnad for IsaPd sammenlignet med Pd:

Ca. 3,3 millioner NOK per vunnet QALY

Ca. 2,1 millioner NOK per vunnet leveår

Kostnadseffektivitet basert på rabatterte legemiddelpriser

Sanofi har tilbudt en konfidensiell prisrabatt for isatuksimab. Basert på rabatterte priser uten mva for isatuksimab og andre legemidler som inngår i analysen, er merkostnad for IsaPd sammenlignet med Pd:

[REDACTED]

**Budsjettkonsekvenser**

Dersom metoden innføres, anslår Legemiddelverket at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk IsaPd fra tredje behandlingslinje av tilbakevendende og refraktær myelomatose vil være om lag 194 millioner NOK i det femte budsjettåret etter innføring, basert på maksimal AUP inkludert mva for alle legemidler som inngår i analysen. Tilsvarende tall med rabattert pris (LIS-pris) inkludert mva for isatuksimab og andre legemidler som inngår i analysen, er [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Pomalidomid, som gis i kombinasjon med isatuksimab, er i dag et kostbart legemiddel. Dersom pomalidomidprisen reduseres som følge av generisk konkurranse etter patentutløp, vil dette føre til at kostnadseffektiviteten blir bedre, og budsjettkonsekvensene blir lavere, enn estimert.

## SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Sarclisa (isatuksimab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av isatuksimab i henhold til bestilling (ID2019\_137: Isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 500 pasienter diagnostiseres årlig med myelomatose i Norge. Isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (IsaPd) skal brukes fra tredje linje eller senere, og det anslås at ca. 100 pasienter årlig kan være aktuell for metoden dersom den innføres.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at tilbakevendende og refraktær myelomatose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og refraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med pomalidomid og deksametason har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler, ofte i kombinasjon: høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter og proteasomhemmere, samt andre typer legemidler som daratumumab og panobinostat. Det er vanlig med mange behandlingslinjer. Valg av behandling avhenger av pasientens alder og komorbiditet, samt respons på og toleranse for behandling i tidligere linjer.

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter andrelinjebehandling eller senere. Basert på godkjent bruksområde for isatuksimab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at de mest aktuelle sammenlikningsalternativene for IsaPd fra tredje behandlingslinje og senere for pasienter med rMM er daratumumab monoterapi (dara) eller kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (Pd).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den pivotale studien for effekt som lå til grunn ved innvilgelse av markedsføringstillatelse for isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av rMM fra tredje linje var en randomisert, multisenter, ublindert, fase III-studie (ICARIA-MM, n=307) som direkte sammenligner IsaPd med Pd. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), mens viktige sekundære

endepunkter var totaloverlevelse (OS), sikkerhet og helserelatert livskvalitet. Median oppfølgingstid ved datakutt (oktober 2018) var 11,6 måneder. Det ble vist en statistisk signifikant bedring i median PFS (vurdert av en blindet uavhengig komite) for pasienter behandlet med IsaPd vs. Pd (11,5 måneder [95% KI 8,9 - 13,9] for IsaPd vs. 6,5 måneder [4,5 - 8,3] for Pd; hasard ratio (HR) 0,596 [0,44 - 0,81], analysen var stratifisert på alder og antall tidligere behandlingslinjer). Overlevelsedata var svært umodne ved datakutt, og median overlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Henholdsvis 28 % (43/154) og 36 % (56/153) av pasientene i IsaPd og Pd-armen hadde dødd ved datakutt, og en interimanalyse ga en HR for OS på 0,687 (95% KI 0,461 – 1,023). Det foreligger nå oppdaterte overlevelsedata fra et datakutt i oktober 2020, etter en median oppfølgingstid på 35 måneder. Median OS er rapportert til 24,6 måneder i IsaPd-armen og 17,7 måneder i Pd-armen (HR 0,76 [95 % KI: 0,58 – 1,01], p=0,0280).

Det foreligger ingen head-to-head studie av IsaPd mot dara. På forespørsel fra Legemiddelverket har Sanofi levert en indirekte effektsammenligning, hvor effekten av IsaPd fra ICARIA-MM og effekten av dara fra en ublindert, enarmet fase II-studie (SIRIUS) sammenlignes ved hjelp av en matchet justert indirekte sammenligning (MAIC). Effekt på PFS for IsaPd ble estimert å være signifikant bedre enn for dara (HR 0,52 [95 % KI 0,38 – 0,71]), mens det ikke ble funnet signifikante forskjeller i OS for IsaPd versus dara (HR 0,97 [95 % KI 0,62 – 1,539]). Usikkerheten i resultatene basert på den indirekte sammenlikningen vurderes som svært høy da pasientpopulasjonene i studiene som sammenliknes er svært ulike, spesielt mht. antall tidligere behandlingslinjer og hvilke behandlinger pasientene var dokumentert refraktære mot. Disse behandlingsrelaterte faktorene har det ikke vært mulig å justere for på en god måte uten at hovedandelen av pasientene i IsaPd-armen fra ICARIA-MM ekskluderes fra analysene.

### Sikkerhet

Data for sikkerheten ved behandling med IsaPd stammer fra den samme studien som ligger til grunn for dokumentasjon på effekt. De vanligste bivirkningene grad  $\geq 3$  var nøytropeni (46 % IsaPd vs. 32 % Pd), pneumoni (17 % IsaPd vs. 15 % Pd), trombocytopeni (13 % IsaPd vs. 12 % Pd) og febril nøytropeni (13 % IsaPd vs. 2 % Pd). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hyppigere blant pasienter behandlet med IsaPd enn pasienter behandlet med Pd (61,8 % vs. 53,7 %). Fatale bivirkninger forekom hos 7,9 % i IsaPd-armen og 9,4 % i Pd-armen. Seponering grunnet bivirkninger var 7,2 % for IsaPd vs. 12,8 % for Pd.

I SIRIUS, som ligger til grunn for effektestimater for dara i den indirekte effektsammenligningen, var de vanligste bivirkninger grad 3 eller 4: anemi (24 %), trombocytopeni (19 %) og nøytropeni (12 %). 5 % avsluttet behandlingen grunnet bivirkninger, og 2 % døde som følge av bivirkninger.

*Relativ effekt og sikkerhet er tilstrekkelig dokumentert for den direkte sammenligningen mot Pd. Resultatene fra den indirekte sammenligningen mot dara er imidlertid svært usikre på grunn av forskjeller i behandlingshistorikk og risikoen for utvalgsskjevhet i den enarmede dara-studien. Legemiddelverket har vurdert at usikkerheten knyttet til estimater for relativ effekt av IsaPd vs. dara er så stor at resultatene fra den indirekte sammenligningen ikke er egnet for bruk i en helseøkonomisk kostnad-per-QALY-analyse.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort en vurdering av den indirekte effektsammenlikningen av IsaPd vs daratumumab, som utgjør effektgrunnlaget i den helseøkonomiske analysen av IsaPd vs. dara.

Legemiddelverket har gjort en gjennomgang av denne analysen, og har konkludert med at usikkerheten i relativ effektstørrelse (PFS og OS) kombinert med framskrivning av effektdata (PFS og OS) over en livstidshorisont, er for høy til at resultatene fra den helseøkonomiske analysen egner seg som beslutningsgrunnlag.

Legemiddelverket har sett på kostnadseffektiviteten av IsaPd mot Pd i en kostnad-per-QALY-analyse. Pd er også komparatoren i Sanofi sin basecase-analyse.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i analysen av IsaPd vs. Pd er de samme som i basecase-analysen til Sanofi, bortsett fra følgende:

- Endret OS-ekstrapoleringen for IsaPd fra eksponentiell til ubegrenset loglogistisk
- Endret OS-ekstrapoleringen for Pd-armen fra Weibull til begrenset generalisert gamma
- Livskvalitetsvekter fra IsaPd-armen i ICARIA-MM ble brukt i begge armer i analysen
- Startalder i modellen ble økt fra 66 til 70 år
- IV- og injeksjonskostnader ble oppdatert i hht. Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Sanofis antagelse om 55 % reduksjon i pomalidomidprisene fra år 2 ble fjernet
- Alle legemiddelpriser er oppdatert til dagens gjeldende nivå. Legemiddelverket har også utført en analyse der rabatterte LIS-priser er benyttet for alle legemidler der dette er aktuelt.

Resultatene fra Legemiddelverkets analyse er følgende:

*Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse av IsaPd vs. Pd. Basert på maksimal AUP ekskl. mva for samtlige legemidler. Per pasient. Diskonterte tall.*

	IsaPd	Pd	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 291 955	1 547 460	1 744 494
Totale QALYs	1,933	1,401	0,532
Totale leveår	3,115	2,300	0,815
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 279 104
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 141 050

Merkostnad for IsaPd sammenliknet med Pd, basert på maksimal AUP uten mva for alle legemidler som inngår i analysen, er:

**Ca. 3,3 millioner NOK per vunnet QALY**

**Ca. 2,1 millioner NOK per vunnet leveår**

Sanofi har tilbudt en konfidensiell prisrabatt for isatuksimab. Basert på rabatterte priser uten mva for isatuksimab og andre legemidler som inngår i analysen, er merkostnad for IsaPd sammenliknet med Pd:

[Redacted]

Framtidig legemiddelpris for pomalidomid er usikker grunnet patentutløp. Legemiddelverket har ikke akseptert å legge til grunn en fremtidig prisreduksjon i sin analyse, men fremhever at kostnadseffektiviteten av IsaPd sammenlignet med Pd vil være bedre enn beregnet i denne metodevurderingen om, og når, pomalidomidprisen reduseres.

Sanofis basecase-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

*Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Basert på maksimal AUP ekskl. mva for alle legemidler. Per pasient. Diskonterte tall*

	IsaPd	Pd	Differanse
Totale kostnader	2 846 005	1 357 239	1 488 767
Totale QALYs	1,746	1,079	0,667
Totale leveår	2,795	1,750	1,045
Merkostnad per vunnet QALY			2 231 153
Merkostnad per vunnet leveår			1 425 263

### Budsjettkonsekvenser

Dersom metoden innføres, anslår Legemiddelverket at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk IsaPd fra tredje behandlingslinje av tilbakevendende og refraktær myelomatose vil være om lag 194 millioner NOK i det femte budsjettåret etter innføring, basert på maksimal AUP inkludert mva for alle legemidler som inngår i analysen. Tilsvarende tall med rabattert pris (LIS-pris) inkludert mva for isatuksimab og andre legemidler som inngår i analysen, er [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Pomalidomid, som gis i kombinasjon med isatuksimab, er i dag et kostbart legemiddel. Dersom pomalidomidprisen reduseres som følge av generisk konkurranse etter patentutløp, vil dette føre til at budsjettkonsekvensene blir lavere enn estimert.

### Legemiddelverkets vurdering

IKER i Legemiddelverkets analyse av IsaPd mot Pd er ca. 3,3 millioner NOK (basert på maksimal AUP uten mva), og ca. [REDACTED] basert på rabatterte priser uten mva for isatuksimab og andre legemidler som inngår i analysen.

Estimatet for effektgevinsten av IsaPd sammenlignet med data er svært usikker. Dette er delvis grunnet umodne data for IsaPd, og delvis fordi effektsammenligningen mot data er indirekte og basert på studier med ulik studiedesign og populasjoner med ulik behandlingshistorikk. Legemiddelverket har gjort en gjennomgang av Sanofi sin helseøkonomiske analyse av IsaPd vs. data. IKER er svært sensitiv for endringer i analysen, og Legemiddelverket har konkludert med at usikkerheten i relativ effektstørrelse basert på den indirekte sammenlikningen, kombinert med framskrivning av effektdata (PFS og OS) over en livstidshorison, er for høy til at resultatene fra den helseøkonomiske analysen kan presenteres.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
SAMMENDRAG.....	5
INNHALDSFORTEGNELSE.....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	13
1.2 TILBAKEVENDENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE .....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	14
1.4 BEHANDLING AV TILBAKEVENDENDE REFRAKTÆR MYELOMATOSE.....	14
1.4.1 <i>Behandling med isatuksimab</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	16
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	19
1.4.4 <i>Kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason</i> .....	20
1.4.5 <i>Behandling med daratumumab monoterapi</i> .....	21
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....</b>	<b>23</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....	23
2.1.1 <i>Direkte sammenlignende studie for å vise relativ effekt av IsaPd mot Pd</i> .....	24
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning (MAIC) for å vise relativ effekt av IsaPd mot daratumumab</i> .....	25
2.1.3 <i>Legemiddelverkets konklusjon vedrørende dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt mot relevante komparatorer</i> .....	28
<b>3 PICO.....</b>	<b>30</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	30
3.2 INTERVENSJON .....	32
3.3 KOMPARATOR.....	35
3.4 UTFALLSMÅL.....	37
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	37

3.4.2	<i>Bivirkninger</i> .....	52
3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i> .....	54
4	ØKONOMISK ANALYSE.....	57
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	57
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i> .....	59
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	60
4.2	RESULTATER .....	67
4.2.1	<i>Firmaets basecase-analyse</i> .....	67
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	67
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	69
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	71
5	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	72
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....	74
	REFERANSER.....	79
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	82
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER .....	86
A2.1	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	86
A2.1.1	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	86
A2.1.2	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	90
A2.1.3	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	93
	APPENDIKS 3: MATCHING ADJUSTED INDIRECT COMPARISON (MAIC) OF ISAPD WITH DARATUMUMAB 95	
	APPENDIKS 4: DIAGNOSTIC PLOTS FOR ISAPD AND PD EXTRAPOLATION .....	112
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....	118

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2019_137: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Sanofi Aventis
<b>Preparat:</b>	Sarclisa
<b>Virkestoff:</b>	Isatuksimab
<b>Indikasjon:</b>	I kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose etter minst 2 tidligere behandlinger, inkl. lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.
<b>ATC-nr:</b>	L01X C38

### Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet	30-05-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-09-2020
Klinikere kontaktet for første gang	11-01-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-12-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	06-01-2021 14-01-2021 26-02-2021 12-05-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	14-01-2021 29-01-2021 12-05-2021 28-05-2021
Rapport ferdigstilt:	08-02-2022
Saksbehandlingstid:	508 dager hvorav 114 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 394 dager.
Saksutredere:	Ingrid Albert Ania Urbaniak Kaspar Nieland
Kliniske eksperter:	Øyvind Hjertner Fredrik Schjesvold

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

## ORDLISTE

---

3L+	Tredje behandlingslinje og senere
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
Dara	Darzalex monoterapi
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG score beskriver en pasients funksjonsnivå)
ESS	Effektiv utvalgsstørrelse (eng: effective sample size)
HMAS	Autolog stamcellestøtte
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMiD	Immunomodulerende imider (eks: pomalidomid, lenalidomid)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent response committee
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
IsaPd	Isatuksimab + pomalidomid + deksametason
ISS	Internasjonalt prognostisk stadium
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
ITT	Intention-to-treat
mAb	Monoklonalt antistoff
MAIC	Matchet justert indirekte sammenligning
MM	Myelomatose
MVA	Merverdiavgift
On-Tx	På behandling
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
Pd	Pomalidomid + deksametason
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PI	Proteasomhemmer (eks: bortezomib, karfilzomib, ixazomib)
PS-modell	Partition-survival modell
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rrMM	Tilbakevendende og refraktær myelomatose
SLR	Systematisk litteratursøk
TTD	Tid til seponering

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk av kombinasjonsbehandlingen isatuksimab (Sarclisa), pomalidomid og deksametason (IsaPd) fra tredje behandlingslinje og senere (3L+) for pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose (rrMM). Kombinasjonsbehandlingen er indisert for behandling av voksne med rrMM etter minst 2 tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Sanofi, markedstilgangsinnehaver av isatuksimab (Sarclisa), har levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA), hvor kombinasjonen IsaPd sammenlignes med pomalidomid og deksametason (Pd). I denne analysen vurderes pasienter med rrMM i henhold til indikasjon og på bakgrunn av data fra fase III-studien ICARIA-MM. Sanofi har på oppfordring fra Legemiddelverket også levert inn en effektsammenligning for IsaPd versus daratumumab monoterapi (dara), basert på en matchet justert indirekte sammenligning (MAIC) med bakgrunn i ICARIA-MM og fase II-studien SIRIUS.

## 1.2 TILBAKEVENDENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Myelomcellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden av normale blodceller og immunoglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i en enkelt knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen (1, 2). Denne metodevurderingen er avgrenset til tilbakevendende (relapserende), refraktær (responderer ikke på behandling) myelomatose, hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med lenalidomid og en proteasomhemmer.

Plager som pasienten merker først er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjonen av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

### Pasientgrunnlag

Rundt 2600 personer lever i dag med myelomatose i Norge, og i 2020 ble det diagnostisert 556 nye tilfeller, hvorav 328 var hos menn og 228 var hos kvinner. Færre enn 2 % er under 40 år på

diagnosetidspunktet, omtrent 15 % av pasientene er under 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Median alder ved diagnosetidspunktet er 71 år (3).

IsaPd skal benyttes i tredjelinjebehandling eller senere. Klinikere Legemiddelverket har konferert med anslår at om lag 350 pasienter årlig er aktuell for tredjelinjebehandling. Per i dag er det sannsynligvis kun pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med daratumumab (lignende virkningsmekanisme som isatuksimab) som vil være aktuell for behandling med IsaPd. Majoriteten av pasientene i andrelinje blir ifølge en av klinikerne behandlet med kombinasjonen daratumumab/bortezomib/deksametason. Pasienter som ikke har fått denne kombinasjonen, kan være aktuelle for IsaPd i tredje linje. I tillegg kan pasienter i senere linjer som ikke tidligere har fått behandling med daratumumab eller pomalidomid være aktuell for behandling. Totalt anslår klinikerne at ca. 100 pasienter vil få behandling med IsaPd i tredje linje eller senere dersom metoden innføres, det første året etter innføring. Det er usikkerhet rundt pasientanslag videre frem i tid. En av klinikerne Legemiddelverket har snakket med mener pasientantallet vil synke 1-2 år etter metoden eventuelt innføres, fordi det blir vanligere å gi daratumumab i tidligere linjer samt at opphenting av pasienter fra senere linjer vil avta. Samtidig er det usikkert hvorvidt man i fremtiden vil vurdere å bruke isatuksimab også hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med daratumumab.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med rMM fra tredje behandlingslinje. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling med pomalidomid og deksametason tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

### **1.4 BEHANDLING AV TILBAKEVENDENDE REFRAKTÆR MYELOMATOSE**

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. Noen pasienter har tidlig en refraktær og aggressiv sykdom, mens andre kan være tilnærmet sykdomsfrie og uten progresjon i mange år etter første behandling. Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler, ofte i kombinasjon: høydose kjemoterapi med autolog (pasientens egne) stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (imider: talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib og karfilzomib), samt andre typer legemidler som daratumumab (anti-CD38) og panobinostat (histondeacetylase-hemmer). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det er vanlig med mange behandlingslinjer.

### 1.4.1 Behandling med isatuksimab

- *Indikasjon:*

Relevant for metodevurderingen: Isatuksimab er indisert i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Isatuksimab er også indisert i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

- *Virkningsmekanisme:*

Isatuksimab er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff med affinitet for CD38-reseptoren, et protein som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Legemidlet virker gjennom IgG Fc-avhengige mekanismer, inkludert antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet, antistoffavhengig cellulær fagocytose og komplementavhengig cytotoxicitet, og kan også inducere apoptose av tumorceller via en Fc-uavhengig mekanisme. Blokkerer enzymaktiviteten til CD38. *In vivo* dyreforsøk har indikert at kombinasjonen av isatuksimab og pomalidomid gir økt antitumoraktivitet enn isatuksimab eller pomalidomid gitt alene (4).

- *Dosering:*

Dosering og administrasjon av isatuksimab er beskrevet i preparatomtalen for Sarclisa (4). Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon i kombinasjon med pomalidomid og deksametason. Behandlingen gis i sykluser à 28 dager, og gjentas frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I første syklus gis isatuksimab ukentlig (dag 1, 8, 15 og 22), mens behandlingen gis annenhver uke i påfølgende sykluser (dag 1 og 15).

Følgende premedisinering anbefales for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, og bør gis 15-60 minutter før oppstart av infusjon med isatuksimab:

- Deksametason 40 mg p.o eller i.v (20 mg for pasienter  $\geq$  75 år)
- Antipyretikum p.o. (650-1000 mg paracetamol eller tilsvarende)
- H2-antagonist (ranitidin 50 mg i.v. eller tilsvarende) eller perorale protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol).
- Antihistamin p.o. eller i.v. (25 til 50 mg difenhydramin eller likeverdig)

Isatuksimab skal gis i kombinasjon med pomalidomid og deksametason. I følge preparatomtalen for Imnovid (5), gis 4 mg pomalidomid oralt en gang daglig på dag 1-21 i hver behandlingssyklus når pomalidomid gis i kombinasjon med deksametason. Anbefalt dose deksametason er 40 mg (20 mg for pasienter  $>75$  år), en gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22). På dager med isatuksimab-infusjoner inngår dette som del av premedisineringen.

- **Bivirkninger:**

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) rapportert hos pasienter med myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason i studien som lå til grunn for markedsføringstillatelse var nøytropeni (46,7 %), infusjonsreaksjoner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), øvre luftveisinfeksjon (28,3 %), diaré (25,7 %) og bronkitt (23,7 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var pneumoni (25,7 %) og febril nøytropeni (6,6 %). Bivirkninger med dødelig utfall under behandlingen ble rapportert hos 7,9 % av pasientene som mottok kombinasjonsbehandlingen.

For ytterligere informasjon om behandling med isatuksimab henvises det til preparatomtalen for Sarclisa (4).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose, oppdatert i 2020 (6). Legemiddelverket har i tillegg kontaktet norske klinikere for å innhente oppdatert informasjon om dagens kliniske praksis.

I første linje tilbys pasienter <70 år høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre slik behandling er kontraindisert. Kjemoterapi med kombinasjon av proteasomhemmere (PI) (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) og immunomodulerende imider (IMiD) (lenalidomid, pomalidomid, talidomid) er vanlig.

Valg av behandling ved tilbakefall og/ eller refraktær sykdom vil avhenge av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Dette inkluderer også prognostiske egenskaper relatert til selve kreftcellene (genetiske og epigenetiske egenskaper), som kan endre seg i pasientforløpet. Behandlingsretningslinjene anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall, og generelt foretrekkes kombinasjonsbehandling i trippletter fremfor dubletter. Tabell 3 gir en oversikt over noen av de mulige kombinasjonene i de ulike behandlingslinjene, samt status i Nye metoder. Bruk er ikke begrenset til den linjen behandlingene står oppført fra, og kan også brukes i senere linjer.



Tabell 3: Oversikt over behandlinger med godkjent indikasjon for brukt ved myelomatose og deres status i Nye metoder per januar 2022. Oppdateringer kan sjekkes på nyemetoder.no.

Forkortelser	Legemiddelkombinasjoner	Status i Nye metoder
<b>Nydiagnostisert myelomatose hos pasienter aktuelle for stamcelletransplantasjon</b>		
VRd	Bortezomib/lenalidomid/deksametason	
VTd	Bortezomib/talidomid/deksametason	
VCd	Bortezomib/cyklofosamid/deksametason	
DVTd	Daratumumab/bortezomib/talidomid/deksametason	Besluttet ikke innført (ID2019_078)
R	Lenalidomid (vedlikehold etter HMAS)	Besluttet innført (ID2017_049)
<b>Nydiagnostisert myelomatose hos pasienter som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon</b>		
VMp	Bortezomib/melfalan/prednison	-
VRd	Bortezomib/lenalidomid/deksametason	Besluttet innført (ID2018_109)
DRMp	Daratumumab/lenalidomid/melfalan/prednison	Metodevurdering bestilt (ID2018_007) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
Rd	Lenalidomid/deksametason	Besluttet innført (ID2017_050)
DRd	Daratumumab/lenalidomid/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2019_079) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
<b>Fra første tilbakefall (andre linje)</b>		
KRd	Karfilzomib/lenalidomid/deksametason	Besluttet ikke innført (ID2015_005)
Kd	Karfilzomib/deksametason	Besluttet innført (ID2016_039)
ERd	Elotuzumab/lenalidomid/deksametason	Besluttet ikke innført (ID2016_027, ID2018_040)
Rd	Lenalidomid/deksametason	Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2017_051)
DRd	Daratumumab/lenalidomid/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2017_010) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
DVd	Daratumumab/bortezomib/deksametason	Besluttet innført (ID2017_011)
DKd	Daratumumab/karfilzomib/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2019_122) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
IsaKd	Isatuksimab/karfilzomib/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2021_009)
	Selineksor/bortezomib/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2021_094) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
<b>Fra andre tilbakefall (tredje linje)</b>		
dara	Daratumumab monoterapi	Besluttet innført (ID2016_026)
Pd	Pomalidomid/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2017_042)
PVd	Pomalidomid/bortezomib/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2019_024)

		Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
FVd	Panobinostat/bortezomib/deksametason	Besluttet innført (ID2014_040)
EPd	Elotuzumab/pomalidomid/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2018_126) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
IsaPd	Isatuksimab/pomalidomid/deksametason	Metodevurdering pågår (ID2019_137)
DPd	Daratumumab/pomalidomid/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2021_031) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
<b>Fra tredje tilbakefall (fjerde linje)</b>		
IRd	Ixazomib/lenalidomid/deksametason	Besluttet innført (ID2016_001, ID2018_059)
	Idecabtagene vicleucel (CAR-T celleterapi)	Metodevurdering bestilt (ID2020_091) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
<b>Fra fjerde tilbakefall (femte linje)</b>		
	Belantamab mafodatin	Metodevurdering pågår (ID2020_055)
	Selinexor/deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2019_080) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent

### Behandling fra tredje linje

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingsoalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter andrelinjehandling eller senere.

To behandlinger er metodevurdert og innført fra andre linje; karfilzomib/deksametason (Kd) og daratumumab/bortezomib/deksametason (DVd). Disse er ikke begrenset til bruk kun i andre linje, og kan være aktuelle for pasienter i senere linjer som ikke tidligere har mottatt slik behandling.

To behandlinger er metodevurdert og innført fra tredje linje; daratumumab monoterapi (dara) og kombinasjonsbehandling med panobinostat/bortezomib/deksametason (FVd).

Pomalidomid/deksametason (Pd) har også godkjent indikasjon fra tredje linje, men kostnadseffektiviteten har ikke blitt vurdert for norske forhold. Kombinasjonen var imidlertid tidligere refundert ved individuell stønad, og Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering akseptert Pd som komparator i tredje linje (*Daratumumab ved tredjelinjehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose (7)*).

Hvilke legemidler pasienten har blitt behandlet med i tidligere linjer vil ha betydning for valg av regime i senere linjer. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har snakket med, blir majoriteten av pasientene behandlet med DVd i andre linje. I hvor stor grad pasienter som opplever tilbakefall på behandling med

daratumumab vil være aktuell for behandling med isatuksimab, er usikkert. Virkningsmekanismen for disse legemidlene er like, og det kan dermed tenkes at pasienter som utvikler resistens mot daratumumab heller ikke vil respondere på isatuksimab, og at mange av pasientene derfor ikke vil være aktuelle for behandling med IsaPd i tredje linje. Tilbakemelding fra klinikerne indikerer at behandling med isatuksimab sannsynligvis ikke vil være aktuelt for pasienter som har feilet på tidligere behandling med daratumumab.

For å være aktuell for behandling med IsaPd, må pasientene tidligere ha blitt behandlet med lenalidomid og en PI (for eksempel bortezomib). Dette oppfylles for mange pasienter tidlig i behandlingsforløpet, da kombinasjonen bortezomib/lenalidomid/deksametason ofte gis til nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

For pasienter som tidligere har blitt behandlet med lenalidomid og en PI, som har opplevd sykdomsprogresjon på siste behandling, og som *ikke* har mottatt tidligere behandling med daratumumab, fremstår det for Legemiddelverket, etter å ha vurdert tilbakemelding fra klinikere, som at mest sannsynlig behandling i tredje linje vil være daratumumab monoterapi eller Pd. Ifølge klinikere kan IsaPd erstatte begge disse behandlingene i sekvens.

DVD har også blitt trukket frem som en mulig komparator for IsaPd, da det kan tenkes at nettopp denne kombinasjonen vil være mest aktuell for pasienter som ikke mottok slik behandling i andre linje og som anses frisk nok for trippelbehandling i tredje linje, da trippelbehandling generelt er å foretrekke. Det er imidlertid noe usikkert hvor relevant DVD vil være for subpopulasjonen av pasienter som er aktuelle for behandling med IsaPd, med tanke på kravet om tidligere behandling med bl.a. en PI (deriblant bortezomib) og sykdomsprogresjon ved siste behandling. I den kliniske studien som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for IsaPd, var en betydelig andel av pasientene (>75%) refraktære mot en PI ved studiestart. Klinikere Legemiddelverket har konferert med bekrefter at DVD ikke vil være aktuell behandling for pasienter som er refraktære mot bortezomib.

IsaPd vil også kunne brukes etter tredje behandlingslinje dersom metoden innføres. Fra fjerde linje er kombinasjonen ixazomib/lenalidomid/deksametason metodevurdert og besluttet innført. Da tidligere behandling med lenalidomid er et krav for behandling med IsaPd, vil mange pasienter aktuelle for behandling med IsaPd være refraktære mot lenalidomid. Ixazomib/lenalidomid/deksametason fremstår derfor ikke som et rimelig sammenligningsalternativ for IsaPd i senere linjer.

Det tilkommer stadig indikasjonsutvidelser og nye kombinasjoner for behandling av myelomatose. Eksempelvis har også daratumumab nylig fått markedsføringstillatelse for bruk i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, og er bestilt for metodevurdering (ID2021\_031).

### 1.4.3 Komparator

Legemiddelverket er av den oppfatning at IsaPd i hovedsak vil være aktuell for en mindre andel av pasienter med rMM som ikke tidligere har mottatt, og heller ikke er aktuell for, behandling med DVD. Basert på tilbakemelding fra klinikere, mener Legemiddelverket at både daratumumab monoterapi (dara) og kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (Pd) er relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

#### 1.4.4 Kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason

- *Indikasjon*

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Pomalidomid er også indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av myelomatose i andre linje, hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med lenalidomid. Ingen av indikasjonene har blitt metodevurdert for norske forhold.

- *Virkningsmekanisme*

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller.

Deksametason er et syntetisk kortikosteroid med hovedsakelig glukokortikoid effekt. Substansen har antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

- *Dosering*

For kombinasjonsbehandling med deksametason, gis 4 mg pomalidomid oralt en gang daglig på dag 1-21 i hver behandlingssyklus à 28 dager. Anbefalt dose deksametason er 40 mg daglig (20 mg for pasienter >75 år), en gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22). Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av klinisk effekt og laboratorieresultater. Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

- *Bivirkninger*

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier av pomalidomid i kombinasjon med deksametason har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og venøs tromboembolisme (1,7 %).

For ytterligere informasjon om behandling med pomalidomid i kombinasjon med deksametason henvises det til preparatomtalen for Imnovid (5).

#### 1.4.5 Behandling med daratumumab monoterapi

- *Indikasjon*

Daratumumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (indikasjon relevant for metodevurderingen; innført fra tredje linje).

Daratumumab har også en rekke andre godkjente indikasjoner som kombinasjonsbehandling med ulike legemidler, på ulike steder i behandlingsalgoritmen ved myelomatose, se preparatomtalen for Darzalex for utfyllende informasjon (8).

- *Virkningsmekanisme*

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistoff mot CD38-antigen som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller og induserer død eller inhibisjon av myelomcellene. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet. Det er vist at daratumumab potent hemmer *in vivo*-vekst av tumorceller som uttrykker CD38.

- *Dosering*

Den anbefalte doseringen av daratumumab monoterapi er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan:

- Hver uke i behandlingsuke 1 til 8 (totalt 8 doser)
- Hver andre uke i behandlingsuke 9 til 24 (totalt 8 doser)
- Hver fjerde uke fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon

Det skal gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR).

Pre-infusjonsmedisinering gis 1-3 timer før hver infusjon av daratumumab og består av:

- Intravenøst kortikosteroid (100 mg metylprednisolon, eller en likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid). Etter andre infusjon kan dosen kortikosteroid reduseres (60 mg metylprednisolon p.o. eller i.v.)
- Oralt antipyretikum (650 til 1000 mg paracetamol)
- Oralt eller intravenøst antihistamin (25 til 50 mg difenhydramin eller likeverdig)

Post-infusjonsmedisinering: Til forebygging av forsinket IRR bør et oralt kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller likeverdig dose av et kortikosteroid i samsvar med lokal standardbehandling) gis på hver av de to dagene etter alle infusjoner (med oppstart dagen etter infusjonen)

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen behandlet med 16mg/kg (n =156) var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (48 %). Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter, men er ikke

begrenset til, nesetetthet, hoste, frysninger, allergisk rhinitt, halsirritasjon, dyspné, kvalme (alle  $\geq$  5 %), bronkospasme (2,6 %), hypertensjon (1,3 %) og hypoksi (1,3 %). Andre hyppig rapporterte bivirkninger av daratumumab ( $\geq$  20 %) var fatigue (39 %), pyreksi (21 %), hoste (21 %), kvalme (27 %), ryggmerter (23 %), øvre luftveisinfeksjon (20 %), anemi (27 %), nøytropeni (22 %) og trombocytopeni (20 %).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Darzalex (8).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Sanofi har levert et systematisk litteratursøk (SLR), sist oppdatert i juni 2019. Det er søkt i relevante databaser, og søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Se Appendiks 3 for nærmere beskrivelse av SLR. Litteratursøket utført av Sanofi identifiserte to studier som anses relevante for metodevurderingen; fase III-studien ICARIA-MM av IsaPd versus Pd (9) og fase II-studien SIRIUS som evaluerte data 16 mg/kg og 8 mg/kg (10).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier identifisert i Sanofis SLR

	ICARIA-MM (9)	SIRIUS (10)
<b>Design</b>	Fase III Randomisert Aktiv kontrollarm Multisenter Åpen	Fase II Todelt Hovedsakelig enarmet (ingen kontrollgruppe) Multisenter Åpen
<b>Populasjon</b>	Voksne pasienter (n=307) med MM som hadde mottatt minst to tidligere linjer med behandling, og som ikke hadde respondert på terapi med lenalidomid og en PI (progresjon innen 60 dager på behandling, intoleranse eller progresjon innen 6 måneder etter avsluttet behandling ved partiell respons). Pasienter måtte også være refraktær mot behandlingen de mottok i linjen før.  Eksklusjonskriterier var bl.a. primær refraktær sykdom, ECOG >2, tidligere behandling med pomalidomid, samt sykdom refraktær mot en anti-CD38 mAb.	Pasienter ≥18 år (n=124) med MM som hadde mottatt minst tre tidligere linjer med behandling, inkludert PI og IMiD, eller som var refraktære til både en PI og et IMiD.
<b>Intervensjon</b>	Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1+8+15+22 i første 28-dagerssyklus, og dag 1+15 i påfølgende sykluser  Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21 i hver syklus  Deksametason 40 mg p.o el i.v. (20 mg ≥75 år) på dag 1+8+15+22 i hver syklus  Premedisinering med ranitidin, difenhydramin, paracetamol og deksametason	<u>Del 1</u> - Pasienter ble randomisert til en av to regimer under: A) Daratumumab 16 mg/kg i.v. ukentlig i 8 uker, deretter hver annen uke i 16 uker, deretter hver fjerde uke  B) Daratumumab 8 mg/kg i.v. hver fjerde uke  <u>Del 2</u> – Regime A som beskrevet over (grunnet best responsrate i del 1)  Premedisinering med metylprednisolon, difenhydramin og acetaminofen

<b>Komparator</b>	Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21 i hver syklus  Deksametason 40 mg p.o el i.v.(20 mg $\geq$ 75 år) på dag 1+8+15+22 i hver syklus	Ingen
<b>Primært endepunkt</b>	Progresjonsfri overlevelse (PFS), målt fra randomisering til første dokumenterte sykdomsprogresjon eller død	ORR
<b>Viktige sekundære endepunkter</b>	Totaloverlevelse (OS), total responsrate (ORR), immunogenisitet, HRQoL, sikkerhet	PFS, OS, varighet av respons, tid til respons

I tillegg til ovennevnte studier identifisert i Sanofis SLR, har Legemiddelverket identifisert Fase I/II-studien GEN501 (11) som sammen med SIRIUS ble brukt til å dokumentere effekten av dara som tredjelinjebehandling i en tidligere metodevurdering (ID2016\_026). GEN501 var en åpen, multisenter, ikke-randomisert, doseeskaleringsstudie av daratumumab monoterapi hos pasienter med residiverende myelomatose som var refraktære mot  $\geq$ 2 tidligere behandlingslinjer (n=104). Primære utfallsmål i studien var sikkerhet og bivirkninger, mens viktige sekundære utfallsmål var PFS, OS og ORR. Det er også publisert analyser av effekten av daratumumab basert på samlede data fra GEN501 og SIRIUS (12, 13).

### 2.1.1 Direkte sammenlignende studie for å vise relativ effekt av IsaPd mot Pd

Den randomiserte, multisenter, ublindede, fase III-studien ICARIA-MM (9) var den pivotale studien som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Studien er presentert i Tabell 4. Pasienter i ICARIA-MM ble randomisert 1:1 til enten IsaPd eller Pd, og randomiseringen ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer (2-3 vs.  $>$ 3) og alder ( $<$ 75 år versus  $\geq$ 75 år). Studien var ikke blindet for pasienter og behandlere. Behandling vedvarte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller dersom pasienten trakk tilbake samtykket. Påfølgende behandlingslinje ble bestemt av behandler.

Analyser av effekt er gjort for alle randomiserte pasienter (intention-to-treat (ITT)-populasjonen). Evaluering av primære og sekundære effektmål ble gjort på første dag av hver behandlingssyklus, mens evaluering av sikkerhet ble gjort ved hvert besøk (dag 1+8+15+22 i syklus 1, dag 1+15 i påfølgende sykluser, samt 30 og 60 dager etter siste behandling). En blindet uavhengig vurderingskomité (independent response committee; IRC) vurderte behandlingsrespons inkludert progresjonsstatus, utfra laboratoriefunn og bilder i henhold til kriterier definert av International Myeloma Working Group (IMWG). Bivirkningsrapportering pågikk gjennom hele studien.

#### Legemiddelverkets vurdering

Studiedesign og endepunktene i ICARIA-MM vurderes som relevante for metodevurderingen. Komparator er relevant for Legemiddelverkets supplerende analyse av kostnadseffektivitet. Studien var åpen, og hverken pasient eller behandler var blindet. Behandlingsrespons ble vurdert av IRC, men vurdering av andre utfall var ikke blindet. Dette kan gi risiko for bias.

Studien inkluderer pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har feilet på minst to tidligere behandlinger. Stratifisert randomisering reduserte ubalanse mellom behandlingsgrupper for



kjente faktorer som påvirker prognose, spesifikt tidligere behandlingslinjer (2-3 vs. >3) og alder (<75 år versus  $\geq 75$  år). Det var likevel noen forskjeller mellom behandlingsarmene i prognostiske faktorer ved studiestart som potensielt kan gi skjevheter i resultatene. Andelen pasienter i ISS-stadium I var høyere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen (42 % for IsaPd vs. 33 % for Pd), mens færre pasienter i IsaPd-armen enn i Pd-armen befant seg i ISS-stadium III ved studiestart (22 % for IsaPd vs. 28 % for Pd). Det var også færre pasienter med høyrisiko cytogenetikk i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (16 % for IsaPd vs. 24 % for Pd). Både ISS-stadium og cytogenetisk risikoprofil er av prognostisk betydning, og det kan derfor tenkes at pasientene i IsaPd-armen hadde bedre prognose enn pasientene i Pd-armen ved studiestart. På den andre siden var det også ubalanse i prognostiske faktorer som alder og ECOG-status mellom behandlingsarmene som kan tenkes å være i favør Pd. I IsaPd-armen var det færre pasienter under 65 år enn i Pd-armen (35 % vs. 46 %), og flere pasienter i aldersgruppen 65-75 år (44 % for IsaPd vs. 35 % for Pd). Flere pasienter i IsaPd-armen hadde ECOG 1 (54 % for IsaPd vs. 44 % for Pd), mens færre var klassifisert som ECOG 0 (36 % for IsaPd vs. 45 % for Pd), sammenlignet med komparatorarmen. Det er vanskelig å si hvilken betydning alle disse forskjellene i prognostiske faktorer mellom studiearmene totalt sett har hatt for resultatet. Forskjellene drar i ulike retninger, og det fremstår ikke som sannsynlig at den observerte effektforskjellen mellom studiearmene kun kan forklares av forskjeller i prognostiske faktorer ved studiestart. Totalt sett gjør likevel disse ulikhetene at det er knyttet noe ekstra usikkerhet til størrelsen av effektforskjellen mellom IsaPd og Pd.

*Til tross for overnevnte problemer, mener Legemiddelverket at den innsendte kliniske dokumentasjonen er hensiktsmessig for metodevurderingen, og kan vurderes videre for klinisk relevans, se Kapittel 3: PICO. Det bemerkes imidlertid at det er noe usikkerhet knyttet til størrelsen av effektforskjellen mellom IsaPd og Pd som fremkommer i studien grunnet ulikheter i prognostiske faktorer og åpent studiedesign.*

### **2.1.2 Indirekte sammenlikning (MAIC) for å vise relativ effekt av IsaPd mot daratumumab**

Ingen head-to-head studie av IsaPd mot dara monoterapi som 3L+ behandling av myelomatose har blitt utført. Sanofi har derfor søkt etter relevante studier for å gjennomføre en indirekte sammenlikning (ITC) av IsaPd og dara. Det systematiske litteratursøket (SLR) levert av Sanofi (se Appendiks 3) identifiserte to studier; fase III-studien ICARIA-MM av IsaPd versus Pd (9) og fase II-studien SIRIUS som evaluerte dara 16 mg/kg og 8 mg/kg (10). Etersom studiene mangler en felles komparator, er det ikke mulig å gjøre en forankret sammenlikning, og Sanofi har derfor gjennomført en matchet justert indirekte sammenlikning (MAIC) der absolutte effekter fra IsaPd-armen fra ICARIA-MM og dara 16 mg/kg-armen fra SIRIUS blir brukt i analysen. I teorien vil en ikke-forankret MAIC (beskrevet detaljert i Appendiks 3) kun gi et resultat uten skjevheter dersom informasjon om alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer ble samlet inn i studiene og brukt i analysen. MAICen justerer ikke for forskjeller i studiedesign eller oppfølgingstid.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har vurdert om kvaliteten og sammenlignbarheten til studiene er tilstrekkelig til å gi pålitelige MAIC-resultater.

#### *Inkluderte studier*

Effekten av dara (16 mg/kg) ble kun hentet fra fase II-studien SIRIUS. Fase I/II-studien GEN501 (11) ble

ikke inkludert i MAICen, noe som er en begrensning gitt at de to studiene ble brukt til å dokumentere effekten av data som tredjelinjebehandling i en tidligere metodevurdering (ID2016\_026) (7). Effekten av data ser ut til å være bedre i GEN501 (Tabell 5). Den samlede vektete effekten forbedres imidlertid ikke betydelig over SIRIUS. Legemiddelverket har ikke bedt om en ytterligere analyse av samlede data-studier. Det forventes imidlertid at den relative behandlingseffekten av IsaPd sammenlignet med data ville ha avtatt noe dersom samlede data fra data-studiene hadde blitt brukt.

Tabell 5 Median PFS og OS av data 16 mg/kg i GEN501 og SIRIUS (separat og samlet) (12, 13).

Trial	N	Percent	Median PFS	Median OS
SIRIUS	106	72%	3.7	18.6
GEN501	42	28%	5.6	25.3
Combined	148	100%	4.2	20.5

Verdier i blå celler er kalkulert av Sanofi

#### Sammenlignbarhet av studiedesign

ICARIA-MM var en internasjonal, multisenter, åpen, fase III, randomisert, kontrollert studie. Det åpne designet har en risiko for skjevhet som bare delvis reduseres av den blindede uavhengige vurderingskomiteen (IRC) som vurderte PFS. SIRIUS var en internasjonal, multisenter, åpen studie som hovedsakelig var enarmet (en *expansion* kohort, del 1 og 2). Et slikt design medfører en risiko for utvalgsskjevhet på toppen av begrensningene forbundet med en åpen studie. I likhet med ICARIA-MM ble PFS vurdert av blindet IRC i henhold til IMWG-kriterier.

#### Sammenlignbarhet av pasientegenskaper (uvektet)

Pasienter inkludert i ICARIA-MM hadde fått minst to tidligere linjer med myelomatosebehandling, inkludert lenalidomid og en PI (bortezomib, karfilzomib eller ixazomib) gitt alene eller i kombinasjon. Pasientene i SIRIUS hadde mottatt  $\geq 3$  tidligere behandlingslinjer som inkluderte en PI og en IMiD, eller hadde sykdom som var refraktær både mot PI og IMiD. Disse inklusjonskriteriene resulterer i en betydelig ubalanse med hensyn til tidligere behandlingslinjer (median 3 linjer i ICARIA-MM vs. 5 i SIRIUS). En MAIC-justering av pasientkarakteristikkene i ICARIA-MM til pasientkarakteristikkene i SIRIUS vil derfor måle behandlingseffekten av IsaPd vs data basert på median antall tidligere linjer lik 5. Dette er potensielt problematisk siden IsaPd, selv om det er indisert for behandling også etter tredje linje (3L+), forventes å primært erstatte data som tredjelinjebehandling. Videre er det problematisk at kun 25/154 pasienter i IsaPd-armen av ICARIA-MM mottok  $\geq 5$  tidligere behandlingslinjer, noe som betyr at majoriteten av pasientene fra ICARIA-MM ekskluderes fra analysen når det justeres for tidligere behandling. Antall tidligere behandlingslinjer ser ikke ut til å være en effektmodifiserende faktor for IsaPd (HR for PFS vs Pd på 0,59 (0,40–0,88) ved 2-3 tidligere behandlingslinjer, mot 0,59 (0,36–0,98) for >3 tidligere behandlingslinjer (9)). Imidlertid betraktes antall tidligere behandlingslinjer som en viktig prognostisk faktor ved myelomatose (14).

### *Vekting av pasienter i ICARIA-MM*

I MAIC blir pasienter fra intervensjonsstudien vektet på nytt slik at de viktigste egenskapene deres samsvarer med de i komparatorstudien (15). Dette betyr at pasientene i ICARIA-MM-studien blir vektet på nytt basert på sannsynligheten for at de ville blitt inkludert i SIRIUS. Responsen i den re-vektede IsaPd-armen fra ICARIA-MM, kan deretter sammenlignes med den observerte responsen i komparatorarmen (dara fra SIRIUS). Sanofi bruker følgende variabler i logistiskmodellen for å få vekter; alder, ECOG, tilstedeværelsen av mutasjonene t(4; 14) og DEL17p, kreatininclearance-nivå (klassifisert som over eller under 60 ml/min, eller ukjent), ISS-stadium ved start av studien, antall tidligere linjer (median) og hvorvidt sykdommen er refraktær til lenalidomid eller ikke. Kjønn, etnisitet og tid siden diagnose (median) er tilgjengelig i publikasjonene, men blir ikke brukt som variabler i analysen da dette gir en svært liten effektiv utvalgsstørrelse (*effective sample size*, ESS) på 5. Vektingen av pasienter fører til at pasientegenskapene som ble brukt i logistiskmodellen blir like mellom ICARIA-MM og SIRIUS. Vekten tildelt et flertall pasienter i ICARIA-MM er imidlertid liten (0,1 per pasient). Følgelig er ESS som blir brukt etter vekting bare 42, noe som er en nedgang fra 154 randomisert til IsaPd i ICARIA-MM. Med andre ord er den relative effekten mellom IsaPd og dara bare basert på en liten del av populasjonen i ICARIA-MM, noe som er en stor begrensning.

Pasientene i SIRIUS er generelt tyngre forbehandlet og har vesentlig høyere grad av refraktærhet mot tidligere regimer enn pasientene inkludert i ICARIA-MM. Som nevnt tidligere kunne ikke pasienter matches for refraktærstatus mot pomalidomid (dette gjaldt 0 % av pasientene behandlet med IsaPd i ICARIA-MM og 63,2 % av pasientene behandlet med dara i SIRIUS). Pasientene ble heller ikke matchet for dobbeltrefraktærstatus mot PI og IMiD (hhv 73 % for IsaPd og 95 % for dara). Andelen pasienter som tidligere hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon var også en god del høyere i SIRIUS enn i ICARIA-MM (hhv 53,9 % for IsaPd og 80 % for dara). Disse faktorene tatt i betraktning, synes det rimelig å anta at pasientene inkludert i ICARIA-MM hadde fått bedre effekt av daratumumab, dersom de hadde blitt behandlet med dette, enn det som er vist for pasientene i SIRIUS-studien.

*Den relative effektforskjellen framkommet med en MAIC er beheftet med betydelig større usikkerhet enn ved en direkte sammenliknende studie eller en nettverksmetaanalyse, og dette må tas hensyn til i metodevurderingen. De største begrensningene i sammenligningen er studiedesignet og forskjellene i behandlingshistorikken. Spesielt er risikoen for utvalgsskjevhet i den enarmede SIRIUS-studien stor, muligens til fordel for dara. På den annen side kan ekskluderingen av dara-studien GEN501 og manglende mulighet til å justere for tidligere behandlinger være til fordel for IsaPd. Totalt sett synes skjevheten i den indirekte effektsammenligningen av IsaPd vs. dara å gå mest i retning av en suboptimal komparator.*

## Studier som pågår

Tabell 6: Pågående studier (kilde: Sanofi)

Studie	Beskrivelse	Intervensjon	Komparator	Utfallsmål	Studiestart	Forventet studieslutt
NCT03275285 IKEMA	Randomisert, åpen, multisenter, multinasjonal studie på pasienter med rrMM tidligere behandlet med 1-3 behandlingslinjer	Isatuksimab Karfilzomib Deksametason	Karfilzomib Deksametason	PFS	Oktober 2017	Estimert November 2020
NCT03319667 IMROZ	Fase 3, randomisert, åpen, multisenter studie på pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er aktuelle for transplantasjon	Isatuksimab Bortezomib Lenalidomid Deksametason	Bortezomib Lenalidomid Deksametason	PFS	Desember 2017	Estimert Desember 2022
NCT03617731 GMMG HD7 Independent, investigators' study	Randomisert fase 3-studie på pasienter med nydiagnostisert	Arm IB: Isatuksimab Bortezomib Lenalidomid Deksametason  Arm IIB: Vedlikeholdsbehandling med isatuksimab og lenalidomid	Arm IA: Bortezomib Lenalidomid Deksametason  Arm IIA: Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	MRD negativ etter induksjonsbehandling  PFS	Oktober 2018	Estimert Mai 2025

### 2.1.3 Legemiddelverkets konklusjon vedrørende dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt mot relevante komparatorer

Denne metodevurderingen gjelder bruk av IsaPd fra tredjelinje hos pasienter med rrMM som har fått minst to tidligere behandlingslinjer, inkludert lenalidomid og en PI. I analysen Sanofi først leverte, er komparatoren Pd. I henhold til norske behandlingsretningslinjer og tilbakemeldinger fra klinikere har Legemiddelverket vurdert at også daratumumab monoterapi er en relevant komparator for metodevurderingen. På forespørsel fra Legemiddelverket har Sanofi derfor levert en oppdatert helseøkonomisk modell med data som komparator.

Legemiddelverket har gjort en vurdering av den indirekte effektsammenlikningen av IsaPd vs daratumumab (over), dvs effektgrunnlaget i den ettersendte helseøkonomiske analysen av IsaPd vs. dara. Legemiddelverket mener at usikkerheten knyttet til estimater for relativ effekt av IsaPd vs. dara er så stor at resultatene fra den indirekte sammenlikningen er lite egnet for bruk i en helseøkonomisk kostnad-per-

QALY-analyse. Legemiddelverket mener at dette, kombinert med framskrivning av effektdata over en livstidshorisont, medfører at den helseøkonomiske analysen av IsaPd versus data ikke bør legges til grunn for beslutningen om hvorvidt IsaPd skal innføres eller ikke.

Pd, som det foreligger en direkte sammenlignende studie mot, er også et relevant sammenligningsalternativ for pasientene aktuelle for behandling med IsaPd, og ble brukt som komparator i metodevurderingen av data fra tredje linje (7). Etter en totalvurdering har Legemiddelverket vurdert det som hensiktsmessig å kun benytte Pd som komparator i sin analyse. Dette er i tråd med det som opprinnelig ble levert av Sanofi.

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Median alder for norske pasienter med myelomatose er 71 år på diagnosetidspunktet (16). Det er ikke kjent hva gjennomsnittlig alder for pasienter med rrMM aktuelle for tredjelinjebehandling er. Mange av de eldste pasientene vil ofte dø tidligere i behandlingsforløpet, og klinikere Legemiddelverket har konferert anslår at pasienter aktuelle for behandling med IsaPd i tredje linje eller senere hovedsakelig vil være i aldersspennet 66-75 år. I metodevurderingen av daratumumab fra tredje linje (7), la Legemiddelverket til grunn at gjennomsnittlig alder for pasienter aktuelle for tredjelinjebehandling vil være i intervallet 66-71 år.

Pasienter aktuelle for behandling med IsaPd i norsk klinisk praksis, skal i henhold til godkjent indikasjon for kombinasjonen ha gjennomgått minst 2 tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og PI, og skal ha opplevd sykdomsprogresjon ved siste behandling.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Baseline pasientkarakteristikker for pasienter inkludert i ICARIA-MM, studien som sammenligner IsaPd med Pd, er oppsummert i Tabell 7. Om lag 43 % av inkluderte pasienter kom fra vest-europeiske land. Gjennomsnittlig alder for studiepopulasjonen var i det nedre sjiktet av aldersanslaget fra norske klinikere. Median alder for ITT-populasjonen var 67 år (gjennomsnitt 66 år), og en betydelig andel av pasientene var under 65 år (35 % i IsaPd-armen og 46 % i kontrollarmen). 40 % av pasientene hadde ECOG-status 0 (36 % for IsaPd og 45 % for Pd), 49 % hadde ECOG-status 1 (54 % for IsaPd og 44 % for Pd), mens 10 % hadde ECOG-status 2 (likt i begge armer). Median antall tidligere behandlingslinjer var 3 (range 2-11 for IsaPd og 2-10 for Pd). Samtlige pasienter hadde blitt behandlet med lenalidomid og en PI i tidligere linjer, som forventet i norsk klinisk praksis, og en høy andel pasienter var refraktære mot en eller begge av disse behandlingene. Det var noe ubalanse i prognostiske faktorer mellom studiearmene, se Kapittel 2.1.1. Blant annet var det forskjeller i ISS-stadium og andel pasienter med høyrisiko cytogenetikk som kan tenkes å være i favør IsaPd, samtidig som det også var ubalanse i andre prognostiske faktorer som alder og ECOG-status som kan tenkes å være i favør Pd.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 7: Baseline pasientkarakteristikker for ITT-populasjon i ICARIA-MM (9). Data er median (IQR) eller n (%).

	Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone (n=154)	Pomalidomide plus dexamethasone (n=153)
Age (years)	68 (60-74)	66 (59-71)
<65	54 (35%)	70 (46%)
65-74	68 (44%)	54 (35%)
≥75	32 (21%)	29 (19%)
Sex		
Female	65 (42%)	83 (54%)
Male	89 (58%)	70 (46%)
Previous history of asthma or COPD	16 (10%)	17 (11%)
eGFR*		
<60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	55/142 (39%)	49/145 (34%)
≥30 and <60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	54/142 (38%)	48/145 (33%)
Previous autologous stem-cell transplantation	83 (54%)	90 (59%)
Years since initial diagnosis	4.46 (2.6-7.2)	4.09 (2.9-7.0)
Type of myeloma at diagnosis		
IgA	34 (22%)	41 (27%)
IgG	102 (66%)	100 (65%)
Light chain (κ plus λ)	15 (10%)	11 (7%)
Other†	3 (<1%)	1 (<1%)
ISS stage at diagnosis		
I	36 (23%)	41 (27%)
II	49 (32%)	48 (31%)
III	42 (27%)	44 (29%)
Unknown	27 (18%)	20 (13%)
ISS stage at study entry		
I	64 (42%)	51 (33%)
II	53 (34%)	56 (37%)
III	34 (22%)	43 (28%)
Cytogenetic risk at study entry		
High	24 (16%)	36 (24%)
Standard	103 (67%)	78 (51%)
Missing	27 (18%)	39 (26%)
Previous lines of therapy	3 (2-4)	3 (2-4)
Previous alkylating drug	139 (90%)	148 (97%)
Previous proteasome inhibitors	154 (100%)	153 (100%)
Previous lenalidomide	154 (100%)	153 (100%)
Patients refractory to previous therapy		
Last line of therapy	150 (97%)	151 (99%)
Immunomodulatory drug	147 (96%)	144 (94%)
Lenalidomide	144 (94%)	140 (92%)
Proteasome inhibitor	118 (77%)	115 (75%)
Lenalidomide and proteasome inhibitor	111 (72%)	107 (70%)
Lenalidomide last line	93 (60%)	88 (58%)

**Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er voksne pasienter med rrMM fra tredje behandlingslinje, som tidligere har blitt behandlet med lenalidomid og en PI (bortezomib, karfilzomib eller ixazomib). ITT-populasjonen fra ICARIA-MM danner grunnlaget for pasientkarakteristikker i den helseøkonomiske modellen.

Startalderen i modellen er 66 år, 51,8 % er menn, og gjennomsnittsvekten er 73,3 kilo.

**Legemiddelverkets vurdering**

Tilbakemeldingen fra norske klinikere er at pasientene inkludert i ICARIA-MM sannsynligvis stemmer rimelig godt overens med pasienter som vil være aktuelle for behandling med IsaPd i norsk klinisk praksis. Gjennomsnittsalderen i studien var 66 år. Norske klinikere estimerer at gjennomsnittsalderen i Norge for pasienter med rrMM aktuelle for tredjelinjebehandling er mellom 66 og 75 år, og Legemiddelverket setter derfor startalderen i modellen i sine analyser til 70 år.

IsaPd vurderes innført fra tredje linje, mens majoriteten av pasientene i ICARIA-MM hadde mottatt tre eller flere tidligere behandlingslinjer (29 % hadde mottatt kun to tidligere linjer). Pasientpopulasjonen i studien er dermed sannsynligvis noe mer forbehandlet enn pasientpopulasjonen relevant i norsk klinisk praksis. Det var noe ubalanse i prognostiske faktorer mellom studiearmene i ICARIA-MM, som gjør at det er noe ekstra usikkerhet knyttet til størrelsen av den relative effekten av IsaPd kontra Pd.

*Legemiddelverket godtar i hovedsak pasientpopulasjonen inkludert i relevant studie og i helseøkonomisk modell, men endrer gjennomsnittlig alder for pasienter aktuelle for behandling med IsaPd fra 66 til 70 år i modellen.*

## 3.2 INTERVENSJON

**Norsk klinisk praksis**

Om metoden innføres, forventes det at IsaPd vil doseres i henhold til gjeldende preparatomtale (4). Behandlingen gis i sykluser à 28 dager, og gjentas frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ingen dosereduksjon av isatuksimab er anbefalt i hht. preparatomtalen, men administreringen bør justeres dersom pasienter opplever infusjonsreaksjoner. Doseringen av pomalidomid og deksametason opprettholdes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater. Antikoagulasjonsbehandling (acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel) anbefales ved bruk av pomalidomid så fremt det ikke er kontraindisert, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg (5).

Per syklus à 28 dager:

- Isatuksimab 10 mg/kg i.v. infusjon ukentlig (dag 1, 8, 15 og 22) i første syklus, og annenhver uke (dag 1 og 15) i påfølgende sykluser
- Pomalidomid 4 mg p.o. en gang daglig på dag 1-21
- Deksametason 40 mg i.v. eller p.o. (20 mg for pasienter >75 år), en gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22)



Følgende premedisinering anbefales for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, og bør gis 15-60 minutter før oppstart av infusjon med isatuksimab:

- Deksametason 40 mg p.o eller i.v (20 mg for pasienter  $\geq$  75 år)
- Antipyretikum p.o. (650-1000 mg paracetamol eller tilsvarende)
- H2-antagonist (ranitidin 50 mg i.v. eller tilsvarende) eller perorale protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol).
- Antihistamin p.o. eller i.v. (25 til 50 mg difenhydramin eller likeverdig)

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Doseringen av IsaPd, relevant premedisinering og antikoagulasjonsbehandling med acetylsalisylsyre i ICARIA-MM gjenspeiler anbefalt dosering angitt i de aktuelle preparatomtalene, og er dermed som forventet i norsk klinisk praksis. Median infusjonsvarighet var 3,3 timer for første infusjon, og 2,8 timer for påfølgende infusjoner. Behandling pågikk inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

*Doseintensitet av isatuksimab, pomalidomid og deksametason i ICARIA-MM kan sees i*

Tabell 8. Median behandlingstid med IsaPd i ICARIA-MM var 41 uker. Ved datakutt sto fortsatt 42 % av pasientene randomisert til IsaPd på behandlingen. 39 % av IsaPd-pasientene mottok påfølgende systemisk behandling etter avslutning av studiebehandling, hvor de hyppigste brukte behandlingene i senere linjer inkluderte karfilzomib (23 %), bortezomib (21 %) og bendamustin (15 %).

*Tabell 8: Eksponering for isatuksimab, pomalidomid og deksametason i ICARIA-MM (9)*

	Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone (n=152)	Pomalidomide plus dexamethasone (n=149)
Treatment duration (weeks)	41.00 (19.1-52.3)	24.00 (11.1-48.0)
Relative dose intensity (%)		
Isatuximab	92.3% (19.7-111.1)	NA
Pomalidomide	85.1% (22.9-103.7)	93.3% (37.2-118.5)
Dexamethasone	87.8% (15.9-130.0)	96.3% (30.3-300.0)
Pomalidomide dose reductions	65 (43%)	36 (24%)
Dexamethasone dose reductions	50 (33%)	38 (26%)
Data are median (IQR) or n (%). NA=not applicable.		
<b>Table 2: Exposure to study treatments</b>		

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Doseringen av IsaPd i den helseøkonomiske modellen tilsvarer den gitt til pasienter i ICARIA-MM. Relevant premedisinering og antikoagulasjonsbehandling med acetylsalisylsyre er inkludert. Doseintensiteten i den helseøkonomiske modellen er 89,67 % for isatuksimab og 79,8 % for pomalidomid og deksametason når gitt som kombinasjonsbehandling med isatuksimab. Kilden oppgis å være clinical study report for ICARIA-MM, Sanofi 2019.

Sanofi har i den helseøkonomiske modellen tatt hensyn til legemiddelsvinn ved å runde opp til nærmeste hele hetteglass og tabletter ved beregning av legemiddelkostnader.

Påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger av IsaPd i den helseøkonomiske modellen er basert på observert påfølgende behandling i ICARIA-MM. De ti hyppigste brukte påfølgende behandlinger er inkludert, se Tabell 9.

Tabell 9: Påfølgende behandling etter IsaPd i ICARIA-MM og helseøkonomisk modell

Behandling	Andel (%)
Bendamustin	14,9
Bortezomib	20,7
Karfilzomib	23,0
Daratumumab	6,9
Etoposid	6,9
Thalidomid	0
Lenalidomid	8,1
Melphalan	10,3
Panobinostat	3,5
Pomalidomid	5,8

### Legemiddelverkets vurdering

Intervensjonarmen i den økonomiske analysen tilsvarer doseringen som ble gitt i den kliniske studien ICARIA-MM. Dette er i tråd med doseringen av IsaPd og relevant premedisinering slik den er beskrevet i preparatomtalen og som forventet i norsk klinisk praksis. Relativ doseintensitet av isatuksimab i den kliniske studien og i helseøkonomiske modell er imidlertid ikke 100 %. Preparatomtalen angir at ingen dosereduksjon er anbefalt, men at justeringer i administrasjon bør foretas ved uakseptable bivirkninger. Nasjonale behandlingsretningslinjer oppfordrer på generelt grunnlag til å ha lav terskel for dosereduksjoner. Det er usikkert hva doseintensiteten av isatuksimab vil være i klinisk praksis, og Legemiddelverket godtar Sanofis modellering av doseintensitet i mangel på bedre data og for samsvar med doseintensitet for komparator.

Det er vanskelig å si hva som vil være mest relevant påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon på IsaPd i norsk klinisk praksis. Behandlingsvalg avhenger bl.a. av refusjonsstatus, komorbiditeter hos pasienten og hvilken behandling pasienten har mottatt i tidligere linjer, da behandlingsretningslinjene på generell basis anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall. Karfilzomib, som var

den hyppigst gitte påfølgende behandlingen etter IsaPd i ICARIA-MM, er i Norge innført i kombinasjon med deksametason fra andre linje. Pasienter som ikke blir behandlet med kombinasjonen daratumumab/bortezomib/deksametason (DVd) i andre linje, og som dermed er relevant for behandling med IsaPd fra tredje linje, vil sannsynligvis allerede ha blitt behandlet med karfilzomib i tidligere linjer. Om pasienter ikke tidligere har mottatt karfilzomib, vil det være et sannsynlig valg i videre behandling. Bortezomib, som også var hyppig brukt som påfølgende behandling i ICARIA-MM, er bl.a innført fra tredje linje i kombinasjon med panobinostat og deksametason (FVd), i tillegg til å inngå i kombinasjonen DVd som er innført fra andre linje. Mange pasienter vil nok imidlertid være resistente mot bortezomib når de når senere linjer. Pasienter som tidligere har mottatt daratumumab (for eksempel DVd) anses ikke aktuell for behandling med IsaPd, og vice versa. Bendamustin er ikke metodevurdert ved myelomatose, men angis i behandlingsretningslinjene som et mulig behandlingsvalg i senere linjer. Til tross for noe uoverensstemmelse mellom påfølgende behandling i ICARIA-MM kontra hva som er forventet i norsk klinisk praksis, godtar Legemiddelverket påfølgende behandling etter IsaPd i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske modell for samsvar med den observerte effekten.

*Legemiddelverket godtar intervensjon i innsendt klinisk dokumentasjon og i helseøkonomisk modell.*

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Det er flere behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter andre linje eller senere, og hvilke legemidler pasienten har blitt behandlet med i tidligere linjer vil være av betydning for valg av videre behandling, se Kapittel 1.4. Tilbakemelding fra klinikere er at innføring av IsaPd fra tredje linje sannsynligvis i størst grad vil fortrenge behandling med dara monoterapi og Pd.

Pd doseres i henhold til godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis:

Pomalidomid 4 mg oralt en gang daglig på dag 1-21 i hver behandlingssyklus à 28 dager, og deksametason 40 mg (20 mg for pasienter >75 år) en gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22). Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av klinisk effekt og laboratorieresultater. Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon. Antikoagulasjonsbehandling (acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel) anbefales så fremt det ikke er kontraindisert (5).

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pd er komparator i den innsendte kliniske studien ICARIA-MM, og doseringen i studien var i henhold til preparatomtale og som forventet i norsk klinisk praksis. Behandlingsbytte til IsaPd var ikke tillatt. Antikoagulasjonsbehandling med acetylsalisylsyre ble gitt.

Dosereduksjon av pomalidomid og deksametason var tillatt i studien ved uakseptabel toksisitet, se Tabell 8. Median behandlingstid med Pd i ICARIA-MM var 24 uker. Ved datakutt sto fortsatt 23 % av pasientene randomisert til Pd på behandlingen. 54 % av Pd-pasientene mottok påfølgende systemisk behandling etter avslutning av studiebehandling, hvor de hyppigste brukte behandlingene i senere linjer inkluderte daratumumab (39 %), bortezomib (18 %) og karfilzomib (17 %).

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pd er komparator i Sanofi sin basecase-analyse, og modelleres i hht. klinisk dokumentasjon og norsk klinisk praksis i den helseøkonomiske modellen:

Pomalidomid: 4 mg dag 1-21 hvert 28-dagers syklus

Deksametason: 40 mg (eller 20 mg hvis pasienten er  $\geq 75$  år gammel) dag 1, 8, 15 og 22 hver 28-dagers syklus. Antikoagulasjonsbehandling med acetylsalisylsyre er inkludert.

Doseintensitet for Pd er satt til 86,63% (clinical study report ICARIA-MM, Sanofi 2019).

Påfølgende behandling etter Pd i den helseøkonomiske modellen er basert på observert påfølgende behandling i ICARIA-MM. De ti hyppigste brukte påfølgende behandlinger fra den kliniske studien er inkludert, se Tabell 10.

Tabell 10: Påfølgende behandling etter Pd i helseøkonomisk modell, basert på påfølgende behandling etter Pd i ICARIA-MM

Behandling	Andel (%)
Bendamustin	8,8
Bortezomib	18,4
Karfilzomib	16,7
Daratumumab	39,5
Etoposid	1,8
Thalidomid	2,6
Lenalidomid	5,3
Melphalan	3,5
Panobinostat	1,8
Pomalidomid	7,9

### Legemiddelverkets vurdering

Dosering av Pd i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske modell er i henhold til godkjente preparatomtaler og som forventet i norsk klinisk praksis. Doseintensiteten for Pd er basert på observert doseintensitet i ICARIA-MM, og er noe høyere enn doseintensiteten av Pd når gitt i kombinasjon med isatuksimab. Det er usikkert hva doseintensiteten vil være i klinisk praksis, men tilbakemelding fra klinikere er at det synes rimelig at pomalidomid dosereduseres mer når gitt i kombinasjonen IsaPd sammenlignet med Pd. Legemiddelverket godtar Sanofis modellering av dette, men har i en scenarioanalyse belyst effekten av 100 % doseintensitet både for IsaPd og Pd (se Kapittel 4.2.3). En slik endring fører til en økning i IKER på om lag 260 000 NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva).

Påfølgende behandling etter Pd i ICARIA-MM og i helseøkonomiske modell samsvarer stort sett godt med påfølgende behandling etter IsaPd i studie og modell, foruten at nesten 40 % mottar daratumumab etter Pd, mot om lag 7 % etter IsaPd. Dette kan være rimelig, da daratumumab sannsynligvis vil bli gitt dersom en ikke tidligere har mottatt anti-CD38-behandling (daratumumab eller isatuksimab), mens det foreløpig anses å være lite relevant for pasienter som tidligere har mottatt slik behandling. Dette er imidlertid noe

usikkert, da kunnskapen rundt effekten av å gi flere anti-CD38-behandlinger etter hverandre er begrenset. Tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra klinikere indikerer at IsaPd kan komme til å fortrenge behandling med Pd og dara monoterapi i sekvens. Dette ivaretas dermed delvis i analysen ettersom en betydelig høyere andel får daratumumab som påfølgende behandling etter Pd enn etter IsaPd i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har videre belyst dette i en scenarioanalyse (Kapittel 4.2.3). Dersom 100 % av gjenværende pasienter i Pd-armen får daratumumab som påfølgende behandling, reduseres IKER. Det bemerkes imidlertid at også pasienter som blir behandlet med IsaPd vil kunne få kostbar påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon. Med en oppfølgingstid på median 11,6 måneder er det usannsynlig at hele omfanget av påfølgende behandlinger er fanget opp, spesielt i IsaPd-armen hvor median behandlingstid var 41 uker.

*Legemiddelverket godtar valg av komparator og modellering av denne i den helseøkonomiske modellen.*

## 3.4 UTFALLSMÅL

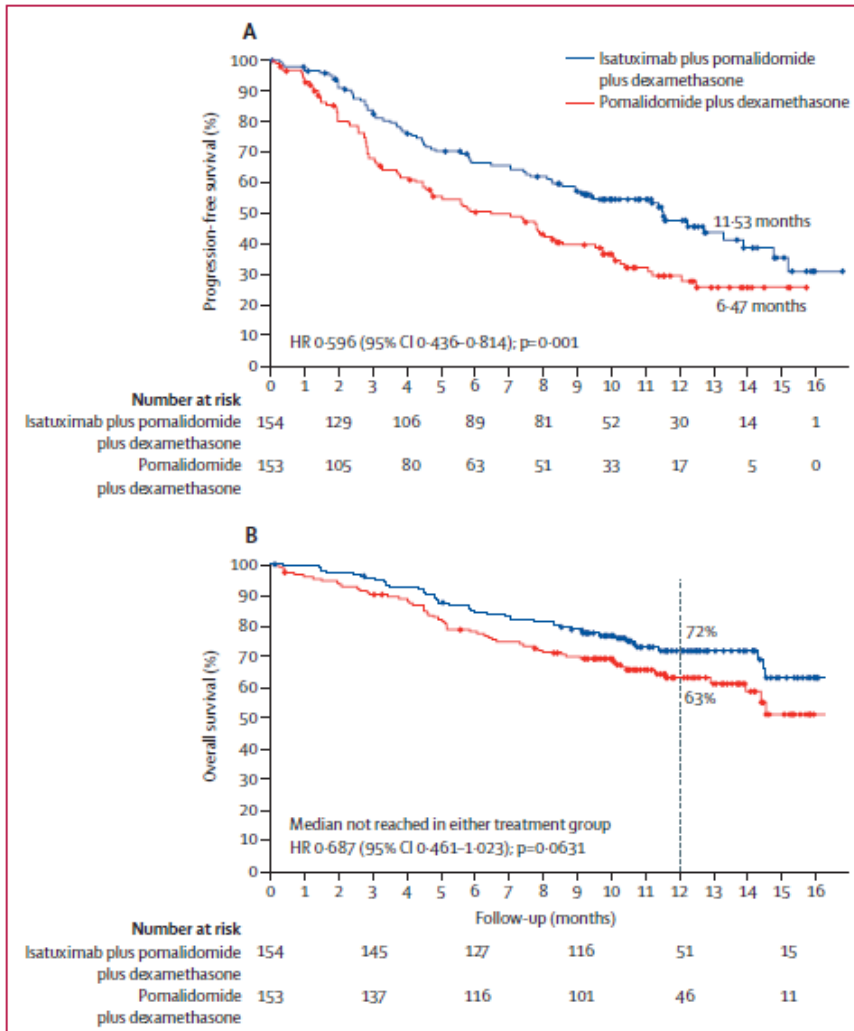
### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske studien ICARIA-MM (9) danner grunnlaget for estimater på relativ effekt mellom IsaPd og Pd. Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tid fra randomisering til første dokumenterte dag for progressiv sykdom eller død uansett årsak. Progresjon og respons ble evaluert for ITT-populasjonen av en blindet uavhengig komité (IRC) i hht. IMWGs kriterier for respons. Viktige sekundære endepunkter for effekt inkluderte totaloverlevelse (OS) og total responsrate (ORR). Hovedresultater er oppsummert i Figur 1 og Tabell 11.

Median oppfølgingstid ved datakutt i publikasjonen som danner grunnlaget for metodevurderingen (oktober 2018) var 11,6 måneder. Median behandlingstid var 41 uker for pasienter i IsaPd-armen og 24 uker for pasienter som mottok Pd.

Det ble vist en statistisk signifikant bedring i median PFS (IRC-vurdert) for pasienter behandlet med IsaPd vs. Pd (11,5 måneder [95% KI 8,9 - 13,9] for IsaPd vs. 6,5 måneder [4,5 - 8,3] for Pd; HR 0,596 [0,44 - 0,81];  $p=0,001$ , analysen var stratifisert på alder og antall tidligere behandlingslinjer). ORR (minst partiell respons) var 60% for IsaPd og 35% for Pd ( $p<0,0001$ , IRC-vurdert). Overlevelsesdata var svært umodne ved datakutt, og median overlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Henholdsvis 28 % (43/154) og 36 % (56/153) av pasientene i IsaPd og Pd-armen hadde dødd ved datakutt, og en interimanalyse ga en HR for OS på 0,687 [95% KI: 0,461 – 1,023],  $p=0,0631$ .



**Figure 2: Progression-free survival and overall survival**

(A) Kaplan-Meier analysis of progression-free survival in the intention-to-treat population (ie, all patients who were randomly assigned to treatment (regardless of treatment received), as assessed by an independent response review committee. Hazard ratio (HR) and corresponding 95% CIs are from a Cox proportional hazard model stratified by age and number of previous lines of therapy. One-sided p value was derived from a log-rank test. (B) Overall survival was compared using a one-sided log-rank test in the intention-to-treat population at the time of the primary analysis on progression-free survival. Patients remaining alive at their last contact were censored at the last date known to be alive or the cutoff date, whichever was earlier.

Figur 1: PFS og OS i ITT-populasjon fra ICARIA-MM (9)

Tabell 11: Respons på behandling med IsaPd kontra Pd i ICARIA-MM (9)

	Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone (n=154)	Pomalidomide plus dexamethasone (n=153)
<b>Best overall response (n [%])</b>		
Complete response	7 (5%)	2 (1%)
Stringent complete response	0	1 (<1%)
Very good partial response	42 (27%)	10 (7%)
Partial response	44 (29%)	41 (27%)
Minimal response	10 (7%)	17 (11%)
Stable disease	33 (21%)	45 (29%)
Non-progressive disease	4 (3%)	2 (2%)
Progressive disease	6 (4%)	14 (9%)
Unconfirmed progressive disease	1 (<1%)	4 (3%)
Not evaluable or not assessed	7 (5%)	16 (11%)
<b>Overall response</b>		
Responders*	93 (60%; 95% CI† 0.522-0.682)	54 (35%; 95% CI† 0.278-0.434)
Odds ratio	2.795 (95% CI 1.75-4.56)	NA
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p value† versus control	<0.0001	NA
Very good partial response or better	49 (32%; 95% CI* 0.246-0.398)	13 (9%; 95% CI 0.046-0.141)
Odds ratio	5.026 (95% CI 2.514-10.586)	NA
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p value‡ versus control	<0.0001	NA
Responses were assessed by an independent response review committee in the intention-to-treat population. NA=not applicable. *Stringent complete response, complete response, very good partial response, or partial response. †Estimated using the Clopper-Pearson method. ‡Stratified by age (<75 years vs ≥75 years) and number of previous lines of treatment (2 or 3 vs >3). One-sided significance level was 0.025.		
Table 3: Response to therapy		

### Innsendt helseøkonomisk modell

Resultater fra ICARIA-MM-studien (datakutt oktober 2018) utgjør grunnlaget for den relative effekten av behandling med IsaPd sammenlignet med Pd i den innsendte helseøkonomiske modellen.

Utfallsmål for effekt inkludert i den helseøkonomiske modellen er PFS, PFS under behandling, OS og tid til seponering (TTD).

Følgende funksjoner ble testet for PFS, PFS under behandling, OS og TTD:

- Eksponentiell
- Weibull
- Loglogistisk
- Lognormal
- Gompertz
- Generalisert gamma
- Generalisert F
- *Restricted cubic spline* (RCS)-fordeling.

Både begrensede (restricted, R) modeller som er basert på en proporsjonalitet av effekten, samt ubegrensede (unrestricted, U) modeller, der funksjonene er tilpasset hver arm, var tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen. Valget av parametrisk funksjon ble basert på Bayesian information criteria (BIC), tidsavhengige hazard ratios (HR), visuell inspeksjon av Kaplan-Meier (KM) dataene samt klinisk vurdering av hva som anses sannsynlig.

### 3.4.1.1 Ekstrapolering av effektdata

For å ekstrapolere studieresultatene for effektmålene (PFS, OS) utover de observerte resultatene i ICARIA-MM-studien, har Sanofi brukt ulike fremgangsmåter for å estimere langtidsoverlevelse for IsaPd og Pd-armen. Kaplan-Meier-data for PFS er parametrisk fremskrevet, mens eksterne data ble brukt for å validere valget av parametrisk funksjon for OS i Pd-armen. På grunn av den høye andelen sensurerte overlevelseshdata har Sanofi brukt PFS som surrogat for OS for å validere OS-ekstrapolering i IsaPd-armen.

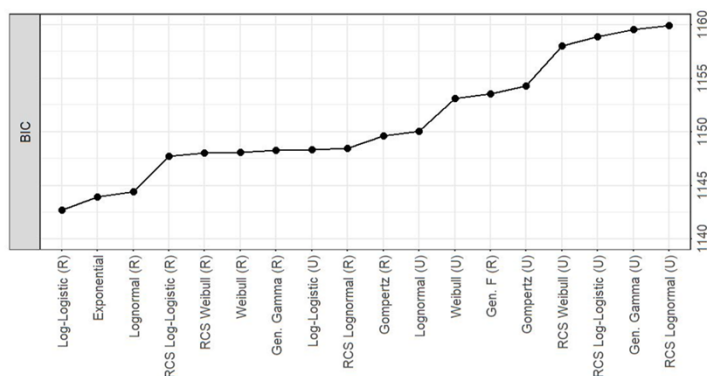
#### Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS, PFS under behandling og tid til seponering ble beregnet ved å parametrisk fremskrive de individuelle pasientdata fra ICARIA-MM.

Sanofi valgte å bruke en begrenset (restricted, (R)) loglogistisk distribusjon for IsaPd og Pd i hovedanalysen fordi den hadde den beste matematiske passformen (Tabell 12 og Figur 2).

Tabell 12. Parametrisk funksjon brukt for PFS for IsaPd og Pd, Sanofi sitt basecase

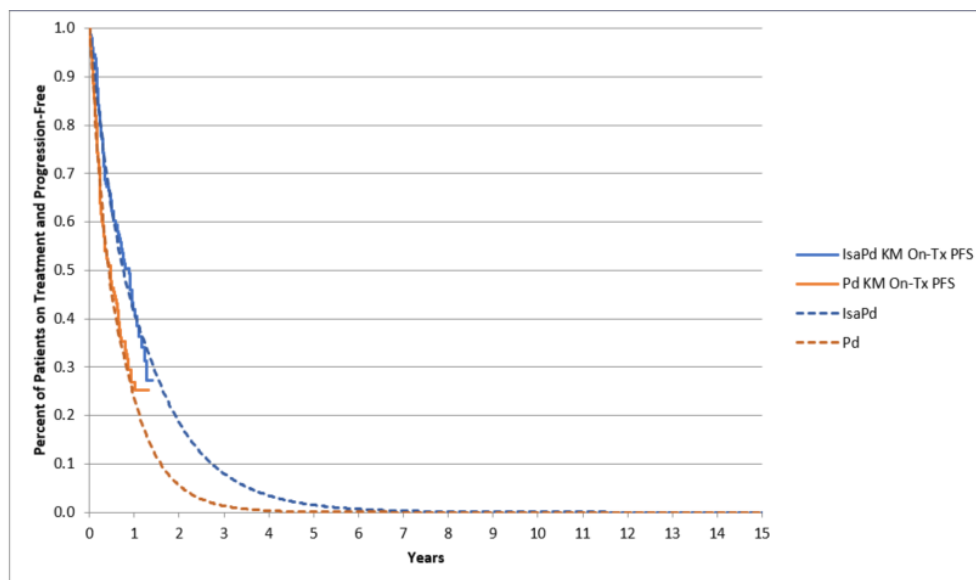
<b>Chosen distribution</b>	Log-logistic (restricted, R)
<b>BIC rank</b>	First
<b>Visual inspection</b>	Good visual fit to the observed KM survival curves
<b>Treatment effect</b>	Proportional odds model appropriate based on treatment effect diagnostics
<b>Clinical plausibility</b>	Although no external data are available to validate the long-term projections, distribution yields projection of PFS for Pd that are below 10% at three years, below 5% at five years and close to zero by 10 years, which are not unreasonable given the relatively poor prognosis of these patients.
<b>Comment</b>	Yields projection of benefit that is within the range of estimates from all distributions



Figur 2. Matematisk passform for de ulike parametriske funksjonene av PFS for 3L+ populasjonen i ICARIA-MM.



Ekstrapoleringen av den matematiske passformen av den loglogistiske funksjonen utover den observerte studieperioden kan sees i Figur 3.



Figur 3. Langtidsberegningen av PFS basert på den loglogistiske distribusjonen for IsaPd og Pd basert på 3L+ populasjonen i ICARIA-MM.

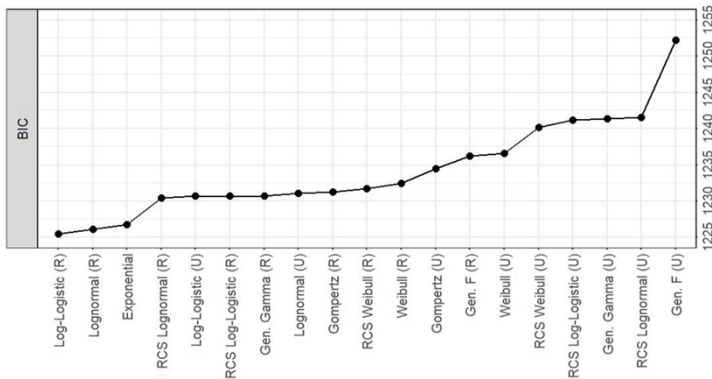
Det er ikke gjennomført noen ekstern validering av valget av parametrisk funksjon. Sanofi argumenterer med at det ikke finnes langtidsdata for den aktuelle populasjonen som kan bli brukt for å validere ekstrapoleringen av PFS-data fra ICARIA-MM.

### Ekstrapolering av PFS under behandling

En begrenset loglogistisk funksjon ble også brukt for IsaPd og Pd for PFS under behandling i Sanofi sin basecase-analyse (Tabell 13 og Figur 4).

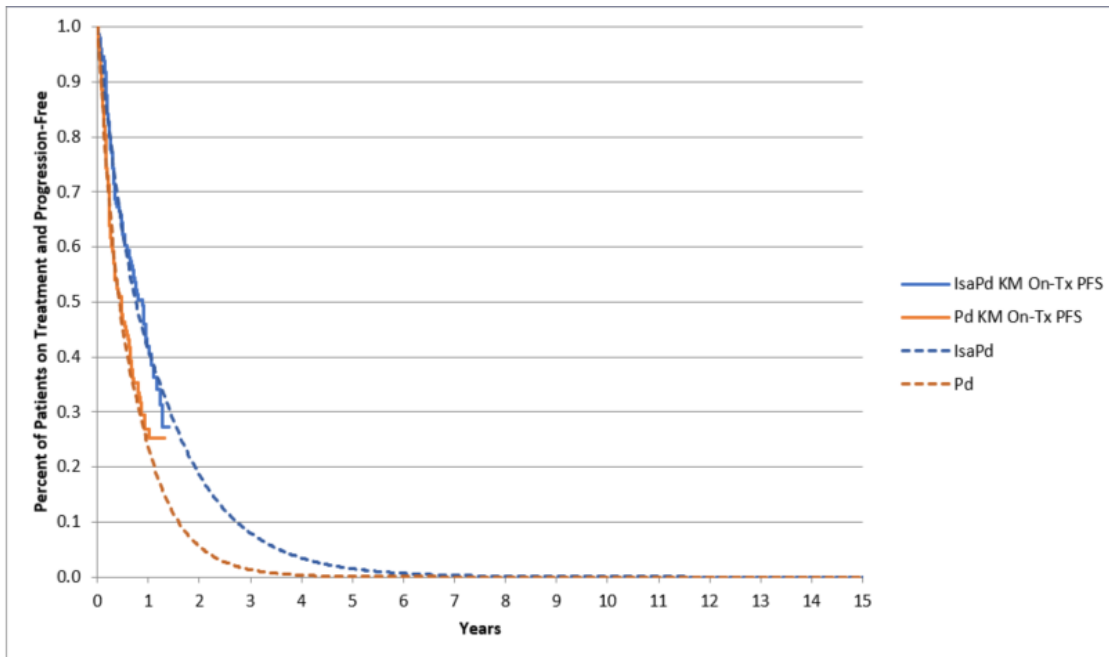
Tabell 13. Parametrisk funksjon brukt for PFS under behandling for IsaPd og Pd, Sanofi sitt basecase

<b>Chosen distribution</b>	Log-logistic (R)
<b>BIC rank</b>	First
<b>Visual inspection</b>	Relatively good visual fit to the observed KM curves
<b>Treatment effect</b>	AFT treatment effect consistent with treatment effect diagnostics
<b>Clinical plausibility</b>	No external data are available to assess clinical plausibility of long-term projections
<b>Comment</b>	Predicted restricted mean survival time (RMST) for Pd, IsaPd, and the difference between IsaPd and Pd that are in the middle of the ranges of estimates from the various distributions considered.



Figur 4. Matematisk passform for parametriske funksjoner av PFS under behandling for 3L+ populasjonen i ICARIA-MM.

Den parametriske funksjonen for PFS under behandling for den observerte studieperioden samt ekstrapoleringen utover studieperioden kan sees i Figur 5.



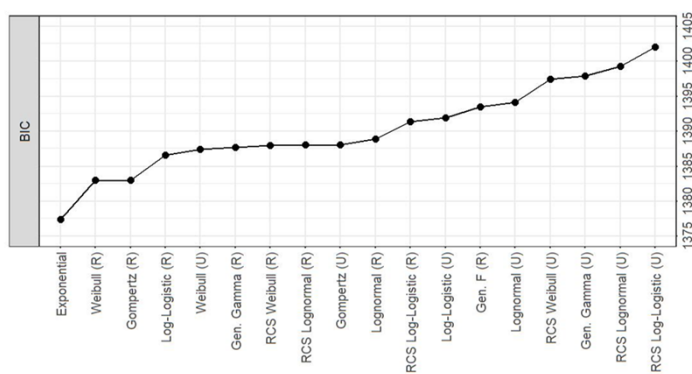
Figur 5. Langtidsberegningen av PFS under behandling basert på den loglogistiske funksjonen for IsaPd og Pd basert på 3L+ populasjonen i ICARIA-MM.

### Ekstrapolering av tid til seponering (TTD)

En eksponentiell funksjon ble brukt for å modellere tid til seponering for IsaPd og Pd.

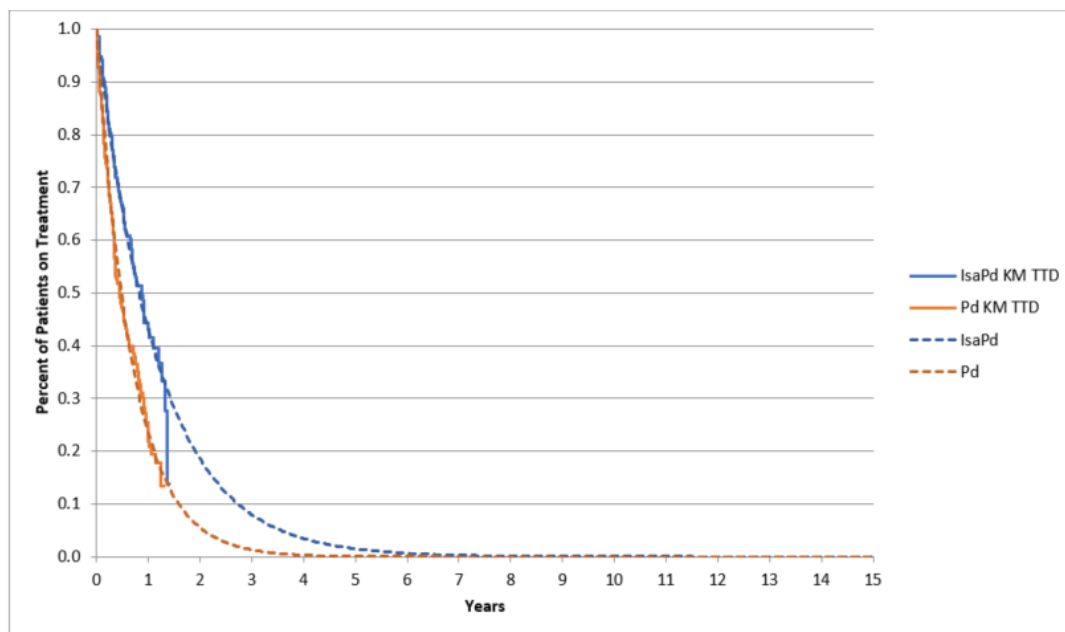
Tabell 14. Parametrisk funksjon brukt for tid til seponering under behandling for IsaPd og Pd, Sanofi sitt basecase

<b>Chosen distribution</b>	Exponential
<b>BIC rank</b>	First
<b>Visual fit</b>	Projection yields good visual fit to the observed KM survival curves
<b>Treatment Effect</b>	Test of linearity of Schoenfeld residuals not statistically significant suggesting PH assumption is reasonable
<b>Clinical plausibility</b>	No long-term data to assess clinical plausibility
<b>Comment</b>	RMST at 15 years for IsaPd is at low end of range of estimates and therefore will yield relatively low estimates of costs and favorable IKER for IsaPd.



Figur 6. Matematisk passform for parametriske distribusjoner av tid til seponering av behandling for 3L+ populasjonen i ICRIA-MM.

Tid til seponering basert på den beste matematiske passformen for den observerte studieperioden samt ekstrapoleringen utover studieperioden basert på BIC kan sees i Figur 7.



Figur 7. Langtidsberegningen av tid til seponering basert på den log-logistiske distribusjonen for IsaPd og Pd basert på 3L+ populasjonen i ICARIA-MM.

### Ekstrapolering av totaloverlevelse (OS)

Overlevelsesarmene har blitt matematisk tilpasset hver for seg («unrestricted» modeller), fordi det i dette tilfellet ble vurdert å være plausibelt at overlevelseskurvene følger ulike baner på grunn av de signifikant forskjellige farmakologiske egenskapene for IsaPd og Pd. Dette ble ifølge Sanofi gjort basert på tilbakemelding fra Evidence Review Group (ERG) i England.

Den matematiske tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data ble først undersøkt. På grunn av den høye sensuren (Tabell 15) og umodne data (median OS ble ikke nådd), har Sanofi imidlertid brukt eksterne data for å validere valget av en basecase parametriske funksjon. Sanofi har valgt eksponentiell for IsaPd og Weibull for Pd.

Tabell 15. Nivå av sensur

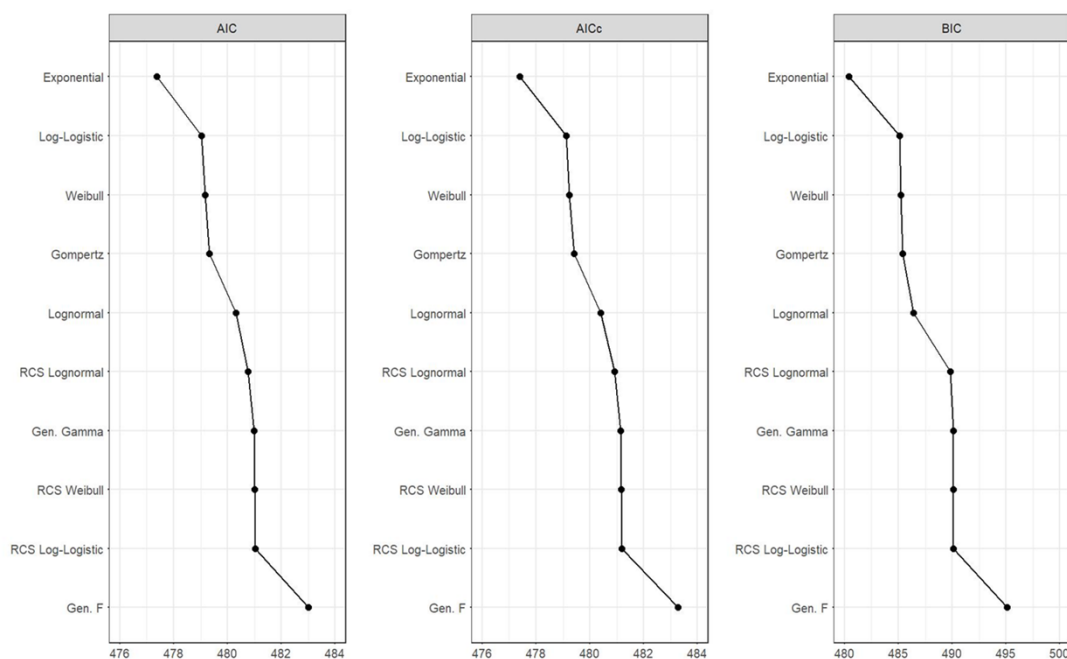
Treatment	Klinisk studie	% sensurert
IsaPd	ICARIA-MM, ITT	72%
Pd	ICARIA-MM, ITT	63%
IsaPd	ICARIA-MM, fjerdelinje	79%
Pd	ICARIA-MM, fjerdelinje	60%
Daratumumab monoterapi	SIRIUS GEN501, fjerdelinje	42%

### Ekstrapolering av OS i Pd-armen

Et sammendrag av valg av matematisk passform og rangeringen av de ulike matematiske passformene kan sees i Tabell 16 og Figur 8.

Tabell 16. Parametrisk distribusjon brukt for OS for Pd, Sanofi sitt basecase

<b>Chosen distribution</b>	Weibull
<b>BIC rank</b>	Third
<b>Visual inspection</b>	Good visual fit to the observed KM survival curves
<b>Clinical plausibility</b>	Projections of OS for Pd consistent with long-term OS data for Pd arm of MM-003 given better prognosis of patients in 3L+ subgroup of ICARIA-MM compared with MM-003 demonstrated by comparison of observed PFS and OS curves for Pd arms of two studies. Long-term experience with Pd at 4L in UK shows good fit to Weibull distribution.
<b>Comment</b>	The top six best fitting distributions all tend to have good visual fit to the KM curves for the Pd-arm.



Figur 8. Matematisk passform for parametriske distribusjoner OS for 3L+ populasjonen i ICARIA-MM, Pd-armen

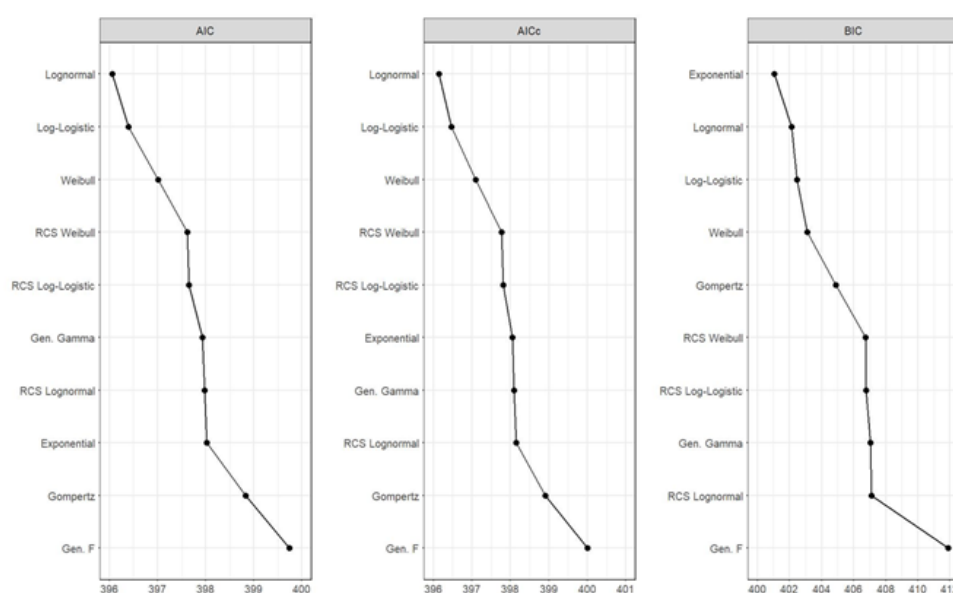
Valget av parametrisk modell ble validert basert på erfaringen med Pd som fjerdelinjebehandling i UK. I samråd med kliniske eksperter i UK besluttet Sanofi at Weibull-distribusjonen var den mest plausible, siden den viser en lignende langtidsoverlevelse som tidligere Pd-studier blant rrMM-pasienter.

### Ekstrapolering av OS i IsaPd-armen

Et sammendrag av valg av matematisk passform og rangeringen av de ulike matematiske passformene kan sees i Tabell 17 og Figur 9. Den eksponentielle funksjonen hadde den beste matematiske tilpasningen (dvs. lavest BIC) til IsaPd KM-data.

Tabell 17. Parametrisk distribusjon brukt for OS for IsaPd, Sanofi sitt basecase

<b>Chosen distribution</b>	Exponential
<b>BIC rank</b>	First
<b>Visual inspection</b>	Acceptable, though possibly underestimate OS for IsaPd at the tail of the distribution.
<b>Clinical plausibility</b>	No external data are available to assess clinical plausibility of long-term projections
<b>Comment</b>	Two alternative methods were conducted to validate the choice of distribution, and both demonstrated that the base case extrapolation using the exponential estimator is likely to be valid.



Figur 9 Matematisk passform for parametriske distribusjoner OS for 3L+ populasjonen i ICARIA-MM, IsaPd-armen

### Bruk av PFS som surrogat for OS i IsaPd-armen for validering

På grunn av den høye andelen sensurert overlevelsesdata har Sanofi brukt PFS som surrogat for OS for å validere OS-ekstrapolering i IsaPd-armen.

Sanofi har brukt et forhold mellom median PFS og median OS fra publikasjoner av Dimopoulos (17) og Felix (18) for å etablere PFS:OS-ratio (Tabell 18). Dimopoulos et al. er basert på rrMM, mens Felix et al. er basert på antall tidligere behandlingslinjer. Gitt at studiene inkludert i Dimopolous et al. sin litteraturgjennomgang ble publisert før 2017, er det lite sannsynlig at studien inkluderer anti-CD38-behandlinger. Sanofi har derfor også utforsket PFS:OS-forhold basert på daratumumab monoterapi fra SIRIUS og GEM501, se Tabell 19 (12, 13). Sanofis litteraturgjennomgang antyder at forholdet mellom PFS og OS sannsynligvis ligger mellom 1,7 og 5,0. Sanofi bruker forholdstallet 2,9, som er median OS dividert på median PFS fra publikasjonen av Dimopoulos et al 2017, i sitt basecase, og har utforsket de gjenværende forholdstallene i sensitivitetsanalyser.

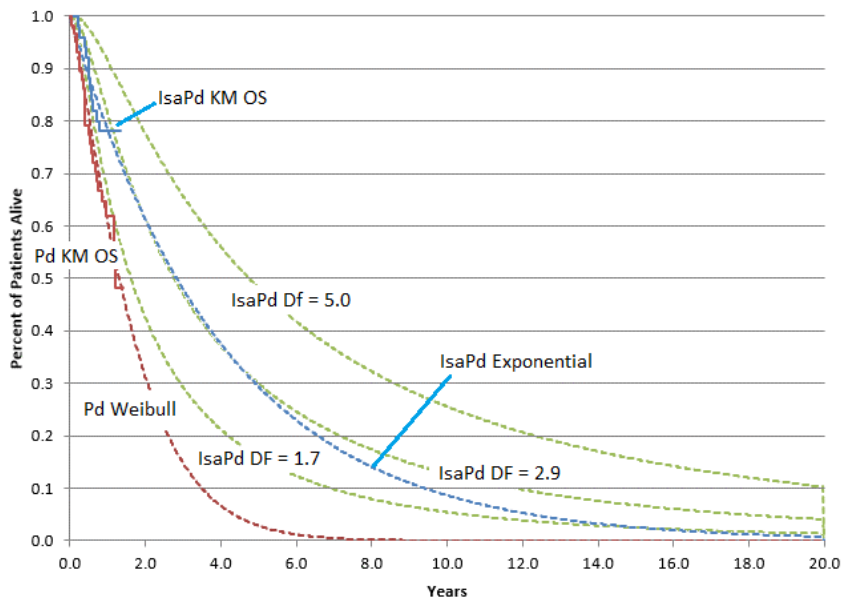
Tabell 18. Forholdet mellom PFS og OS basert på litteraturgjennomgangen i myelomatose (Felix et al, og Dimopoulos et al. )

Study	Mean of Median PFS (months)	Mean of Median OS (months)	Ratio PFS:OS	Scope of the literature review
Felix et al. 2013 (18)	22.5	39.1	1.7	All studies published between January 1970 and February 2011 that assessed OS in MM using TTP, PFS, or EFS as a primary endpoint. 153 studies included: (230 treatment arms, 22,696 patients and mean study duration of 3.8 years)
Dimopoulos et al. 2017 (17)	8.26	24.34	2.9	RCTs published between 1970 to 2017 including RRMM patients. 22 RCTs were included (42 treatment arms, 7,884 patients)

Tabell 19 Forholdet mellom PFS og OS i daratumumab-studiene som rapportert i Usmani 2020 (basert på 36,6 måneders oppfølging) og Usmani 2016 (12, 13)

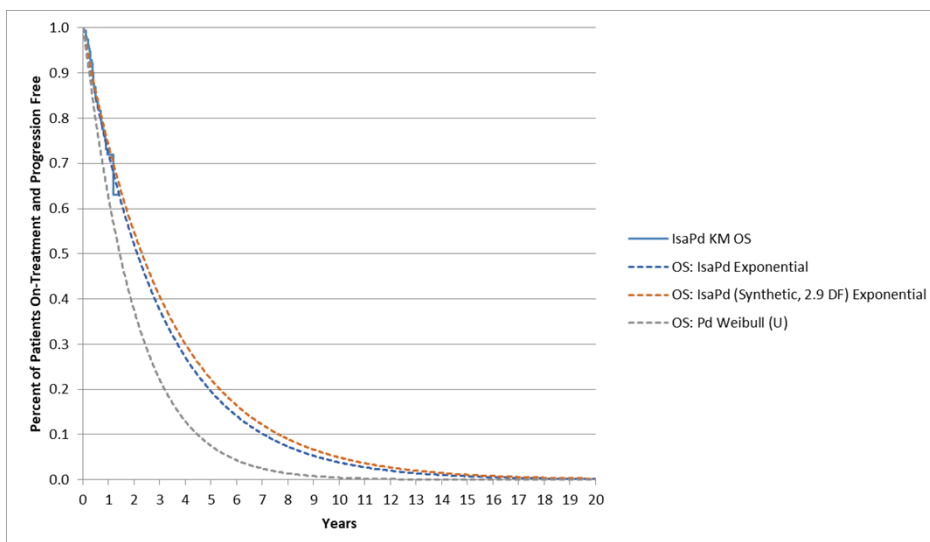
Trial	N	Percent	Median PFS	Median OS	Ratio PFS:OS
SIRIUS	106	72%	3.7	18.6	5.0
GEN501	42	28%	5.6	25.3	4.5
Combined	148	100%	4.2	20.5	4.8

Sanofi bruker forholdstallet på 2,9 som en *deceleration* factor (DF) på PFS-fordelingen for IsaPd for å framskrive OS. Dette betyr at tiden til OS-hendelsen er 2,9 ganger lengre enn tiden til PFS-hendelsen. Figur 10 nedenfor viser at den resulterende OS-kurven (IsaPd DF = 2,9, i grønt) ligner OS-kurven for IsaPd ekstrapolert med eksponentiell (blå). Andre testede forhold (DF lik 5,0 basert på SIRIUS og 1,7 basert på Felix et al) resulterte i OS-ekstrapolering som vesentlig skiller seg fra OS KM-kurven for IsaPd.



Figur 10 OS framskrivning avledet ved å bruke deceleration faktorer (1,7, 2,9, og 5,0) (grønn) sammen med eksponentiell tilpasning for IsaPd (blå) og Weibull-ekstrapolering for Pd (rød)

Sanofi har også brukt en annen metode for å validere OS-ekstrapolering; en delvis syntetisk KM-estimator. Oppsummert ble de sensurerte OS-dataene for IsaPd beregnet ved å multiplisere PFS med en *deceleration* faktor. Denne nye tilpasningen av den eksponentielle kurven til de delvis syntetiske KM-dataene sammenlignes med den opprinnelige eksponentielle kurven som er vist i Figur 11. Sanofi har inkludert Weibull-tilpasningen til Pd-dataene for referanse.



Figur 11 Tilpassingen av en eksponentiell funksjon til observerte OS KM-data for IsaPd (blå) samt delvis syntetiske KM-data (oransje)

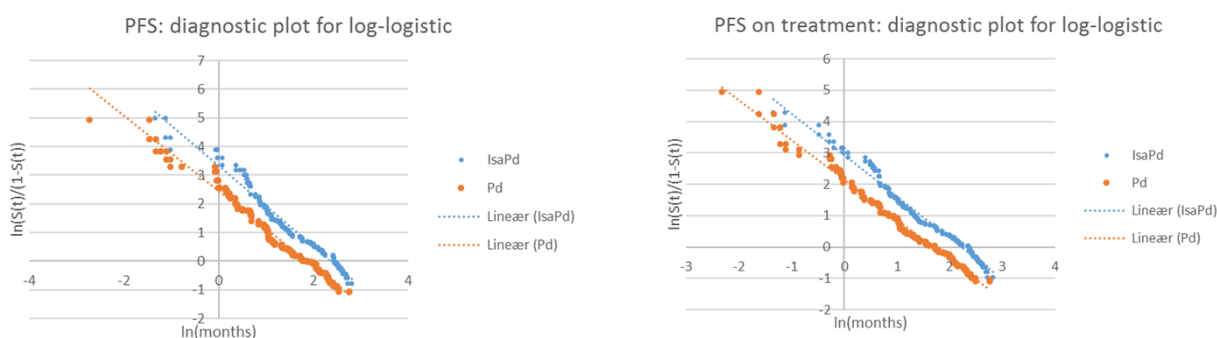


### Legemiddelverkets vurdering

Sanofi har tilpasset parametriske funksjoner til PFS, PFS under behandling, TTD og OS. Seks standard parametriske funksjoner samt *restricted cubic spline* (RCS)-funksjoner var tilgjengelige i den helseøkonomiske modellen. Både begrensede (restricted, R) modeller som er basert på en proporsjonalitet av effekten, samt ubegrensede (unrestricted, U) modeller der funksjonene er tilpasset hver arm, var tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen. Sanofi har presentert en rekke diagnostiske plott (f.eks. hasardsplott og log-kumulativ hasardsplott) som hjalp til med å styre valget av den parametriske funksjonen (Appendiks 4).

### Ekstrapolering av PFS og PFS under behandling

Sanofi valgte en begrenset loglogistisk modell for å ekstrapolere PFS og PFS under behandling. Selv om valget av loglogistisk støttes av dets matematiske tilpasning og form av hasardsfunksjonen (Appendiks 4), var det ikke klart for Legemiddelverket hvorfor firmaet valgte begrenset loglogistisk. Begrepet "begrenset" indikerer at de to armene er modellert sammen med en parameter som indikerer behandlingseffekten. Loglogistisk er en *accelerated failure time* modell der det antas proporsjonalitet i odds. Sanofi har ikke levert data som understøtter denne antagelsen i henhold til retningslinjene (f.eks. Quantile-Quantile-plott eller plott av log survival odds vs. log (time) (19)). Siden PFS KM-data var tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen, har Legemiddelverket transformert overlevelsessannsynlighet per måned ( $S(t)$ ) til log survival odds og vurdert kurvens linearitet. Figur 12 viser at *log survival odds* mot log (tid) er lineære og parallelle, noe som støtter valget av begrenset loglogistisk. Legemiddelverket godtar derfor Sanofis ekstrapolering av PFS og PFS under behandling i analysen av IsaPd versus Pd.



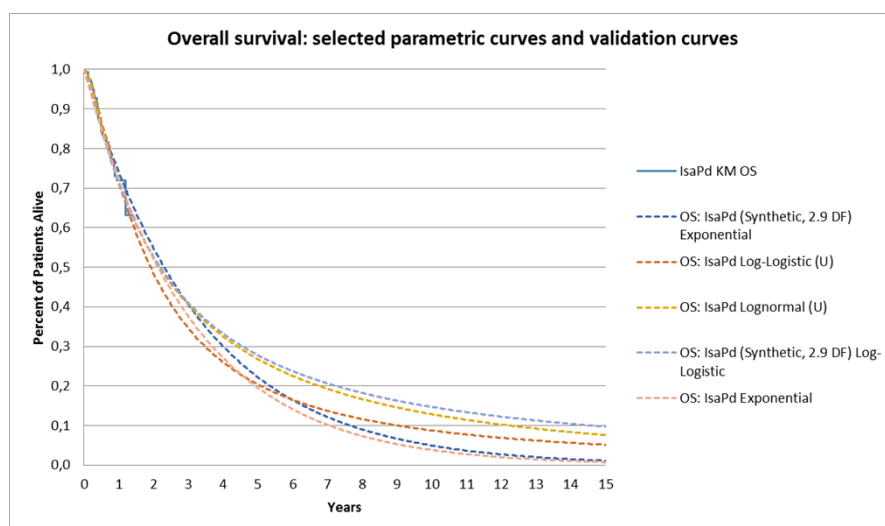
Figur 12 Legemiddelverket plottet *log survival odds* mot *log (tid)* for å evaluere egnetheten til begrenset loglogistisk modell for PFS (venstre) og PFS ved behandling (høyre).

### Ekstrapolering av TTD (tid til seponering)

Legemiddelverket er enig i Sanofis valg av en eksponentiell funksjon for TTD-ekstrapoleringen. Hasardsplottet (Appendiks 4) for TTD viser ikke noe tydelig mønster over tid, og det log-kumulativ hasardsplottet viser en rett linje. Den eksponentielle kurven har også den beste matematiske passformen og en god visuell passform.

### Ekstrapolering av OS (total overlevelse)

Sanofi valgte eksponentiell funksjon for IsaPd. Eksponentiell hadde den beste matematiske passformen når det gjelder BIC (dvs. laveste poengsum), tett fulgt av lognormal og loglogistisk. Lognormal og loglogistisk hadde den beste passformen når det gjelder AIC, men eksponentiell hadde en av de dårligste pasningene når det gjaldt AIC. Forskjellen mellom AIC og BIC er at BIC straffer (dvs. legger til poeng) mer komplekse funksjoner som lognormal og loglogistisk. Valget av eksponentiell, men også loglogistisk, kan ytterligere støttes av formen for hasardsfunksjonen (Appendiks 4). Sanofi har i tillegg validert valget av eksponentiell med OS-kurver basert på PFS:OS-forhold hentet fra litteraturen. Legemiddelverket bemerker at loglogistisk også vil passe inn under denne valideringen (Figur 13).

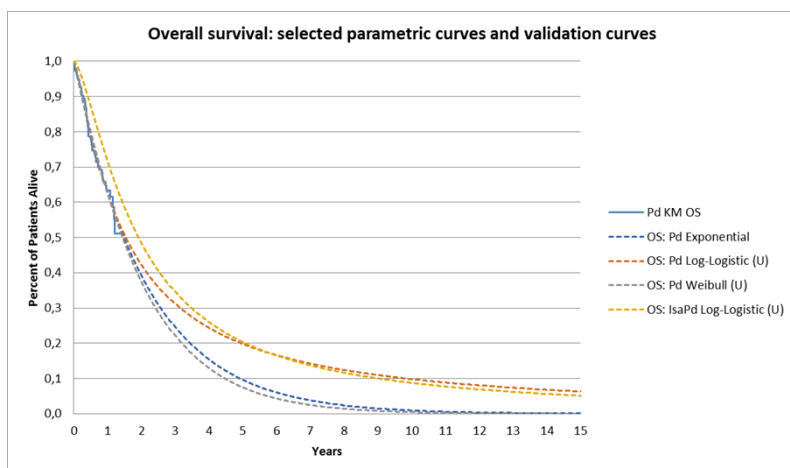


Figur 13: OS KM-kurve for IsaPd sammen med utvalgte parametriske kurver (eksponentiell, loglogistisk og lognormal) og valideringskurver basert på delvis syntetiske KM-kurver (syntetisk, DF på 2,9). Legemiddelverket valgte loglogistisk som base case for IsaPd.

Selv om matematisk tilpasning er en viktig del av evalueringen, må klinisk sannsynlighet vektlegges når data er umodne. Figur 13 viser et bredt spekter av langsiktige ekstrapolasjoner. 10-års overlevelse med den eksponentielle funksjonen for IsaPd er 4 % sammenlignet med 9 % med loglogistisk. Ved behandling med karfilzomib + lenalidomide + deksametason i 2. linje vurderte Legemiddelverket 10-års overlevelse til omtrent 15 % (20). Ved behandling med daratumumab monoterapi i 3. linje vurderte Legemiddelverket 10-års overlevelse til omtrent 7 % (7). Karfilzomib-evalueringen var imidlertid basert på ASPIRE-studien med median tidligere behandlingslinjer på 2, mens daratumumab-evaluering var basert på GEM501 og SIRIUS med median tidligere behandlingslinjer på 5. Siden antallet tidligere behandlingslinjer er en viktig prognostisk faktor (14) kan det være rimelig å anta at den 10-årige overlevelsen med IsaPd (median tidligere behandlingslinjer på 3 i ICARIA-MM) vil være større enn 7 %, men under 15 %. Legemiddelverket har derfor valgt en mer optimistisk ubegrenset loglogistisk funksjon for IsaPd OS-ekstrapolering.

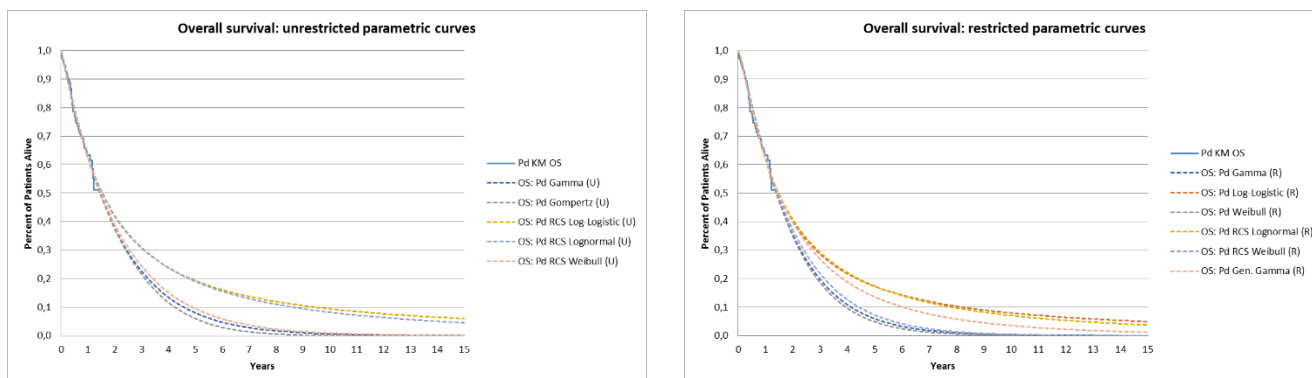
Sanofi valgte Weibull for OS-ekstrapolering i Pd-armen. Valget av forskjellige funksjoner kan forsvares om det er forskjellige virkningsmekanismer mellom armene. Eksponentiell, loglogistisk og Weibull var rangert som de tre beste matematiske passformene (i form av AIC og BIC). Valget av de tre funksjonene kan støttes med formen for hasardsfunksjonen (Appendiks 4). Ekstrapolering med eksponentiell eller Weibull

resulterte i ingen overlevende etter 10 år, noe som er et urealistisk utfall siden det er anslått at 10-års overlevelse i 2. linje med karfilzomib er 15 % (20). Bruken av loglogistisk resulterte i 10-års overlevelse på 10 %, som er større enn OS anslått med loglogistisk i IsaPd-armen. Oppsummert mener Legemiddelverket at ingen av de tre funksjonene gir klinisk plausible ekstrapolasjoner (Figur 14).



Figur 14 OS KM-kurve for Pd sammen med valgte parametriske kurver (eksponensiell, loglogistisk og Weibull) og loglogistisk kurve for IsaPd.

Siden ingen av de parametriske modellene produserer klinisk plausible overlevelseskurver, har Legemiddelverket tatt en pragmatisk tilnærming for å velge en funksjon og har ignorert den matematiske tilpasningen av parametriske funksjoner. En slik tilnærming kan rettferdiggjøres ettersom OS-dataene i ICARIA-MM er umodne (median OS ikke nådd, 63% sensurering). Alle tilgjengelige funksjoner ble plottet sammen og en funksjon som har en 10-års overlevelse mellom 0 % og 9 % ble valgt. Blant alle begrensede og ubegrensede funksjoner, var det bare valg av begrenset generalisert gamma som resulterte i en plausibel ekstrapolering av OS i Pd-armen (10-års overlevelse på 3,5 %) (Figur 15). Legemiddelverket har derfor valgt å bruke begrenset generalisert gamma for ekstrapolering av OS i Pd-armen som basecase i sin analyse av IsaPd versus Pd.

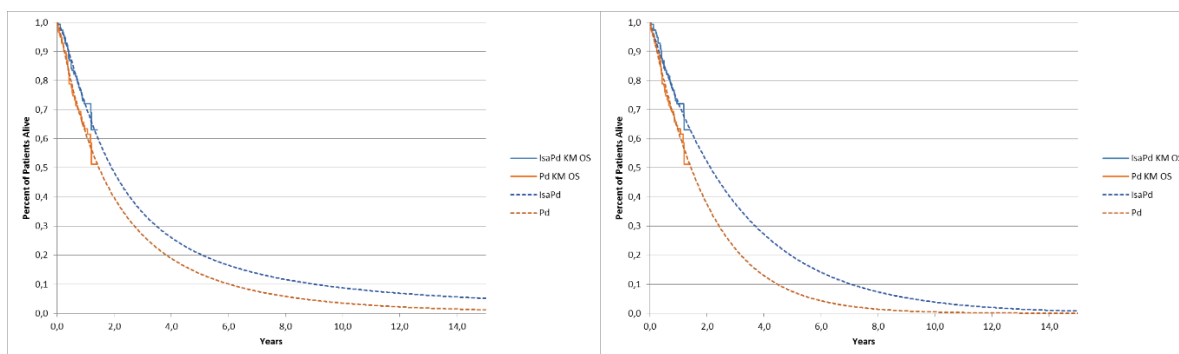


Figur 15 Søk etter sannsynlig ekstrapolering av OS i Pd-armen; ubegrensede funksjoner (venstre) og begrensede funksjoner (høyre). Legemiddelverket valgte begrenset generalisert gamma som base case.

Legemiddelverkets vurdering har tatt utgangspunkt i datakuttet som inngår i publikasjonen som danner grunnlaget for metodevurderingen (oktober 2018). Median oppfølgingstid var da 11,6 måneder. Det foreligger nå oppdaterte overlevelsedata fra et datakutt i oktober 2020, etter en median oppfølgingstid på 35 måneder (21). Median OS er rapportert til 24,6 måneder i IsaPd-armen og 17,7 måneder i Pd-armen (HR 0,76 [95 % KI: 0,58 – 1,01],  $p=0,0280$ ).

### **Oppsummering Legemiddelverkets vurdering av ekstrapolering av effektdata for IsaPd vs Pd:**

Legemiddelverket godtar begrenset loglogistisk for PFS (og PFS ved behandling), samt eksponentiell for TTD-ekstrapolering. Ekstrapolering av OS med eksponentiell i IsaPd-arm og Weibull i Pd-armen aksepteres ikke. Legemiddelverket mener at valget av ubegrenset loglogistisk i IsaPd-armen og begrenset generalisert gamma i Pd-armen gir mer sannsynlige langsiktige fremskrivninger av OS (Figur 16).



Figur 16 OS-ekstrapolering: sammenligning av Legemiddelverkets base case (venstre) med Sanofis base case (høyre).

## 3.4.2 Bivirkninger

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Studiepopulasjonen for evaluering av sikkerhet av IsaPd bestod av alle pasienter i ICARIA-MM som hadde mottatt minst én dose av legemidlene de var randomisert til (152 pasienter i IsaPd-armen og 149 pasienter i Pd-armen). Siste evaluering av sikkerhet ble gjort 30 dager etter administrasjon av siste dose studielegemiddel. De hyppigste bivirkningene og hematologiske laboratorieavvik er oppsummert i Tabell 20 (datakutt sikkerhet november 2018).

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hyppigere blant pasienter behandlet med IsaPd enn pasienter behandlet med Pd (61,8 % vs. 53,7 %). Sanofi oppgir at insidensen for alvorlige bivirkninger var tilsvarende mellom behandlingsarmene dersom det justeres for eksponering (1,36 og 1,30 i insidensrate per pasientår for hhv. IsaPd og Pd). Fatale bivirkninger forekom hos 7,9 % i IsaPd-armen og 9,4 % i Pd-armen. Seponering grunnet bivirkninger var 7,2 % for IsaPd vs. 12,8 % for Pd.

Tabell 20: Bivirkninger observert i ICARIA-MM (9)

	Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone (n=152)			Pomalidomide plus dexamethasone (n=149)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
<b>Most common adverse events (in <math>\geq 15\%</math> of patients with isatuximab, worst grade)</b>						
Infusion reaction*	56 (38%)	2 (1%)	2 (1%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	43 (28%)	5 (3%)	0	26 (17%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	39 (26%)	3 (2%)	0	29 (20%)	1 (<1%)	0
Bronchitis	36 (24%)	5 (3%)	0	13 (9%)	1 (<1%)	0
Pneumonia	31 (20%)	23 (15%)	2 (1%)	26 (17%)	20 (13%)	2 (1%)
Fatigue	26 (17%)	6 (4%)	0	32 (22%)	0	0
Back pain	25 (16%)	3 (2%)	0	22 (15%)	2 (1%)	0
Constipation	24 (16%)	0	0	26 (17%)	0	0
Asthenia	23 (15%)	5 (3%)	0	27 (18%)	4 (3%)	0
Dyspnoea	23 (15%)	6 (4%)	0	15 (10%)	2 (1%)	0
Nausea	23 (15%)	0	0	14 (9%)	0	0
<b>Other adverse events of interest</b>						
Second primary malignancy†	6 (4%)	--	--	1 (<1%)	--	--
<b>Haematological laboratory abnormalities (worst grade in evaluable patients)</b>						
Neutropenia	146/152 (96%)	37/152 (24%)	92/152 (61%)	137/147 (93%)	57/147 (39%)	46/147 (31%)
Thrombocytopenia	127/152 (84%)	22/152 (15%)	25/152 (16%)	118/147 (80%)	14/147 (10%)	22/147 (15%)
Anaemia	151/152 (99%)	48/152 (32%)	0	145/147 (99%)	41/147 (28%)	0

Data are n (%). Analysis was done in the safety population. \*As reported by the investigator in the specific form of an adverse event, including infusion-related reaction, cytokine release syndrome, and drug hypersensitivity. †Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone group: one patient with myelodysplastic syndrome, one patient with post-radiation angiosarcoma, and four patients with squamous cell carcinoma of the skin. Pomalidomide plus dexamethasone group: one patient with squamous cell carcinoma of the skin. All patients continued treatment after complete surgical excision except the patient with myelodysplastic syndrome.

**Table 4: Treatment-emergent adverse events and haematological laboratory abnormalities**

	Daratumumab 16 mg/kg (n=106)	
	Any grade	Grade 3 or 4
Fatigue	42 (40%)	3 (3%)
Anaemia	35 (33%)	25 (24%)
Nausea	31 (29%)	0
Thrombocytopenia	27 (25%)	20 (19%)
Neutropenia	24 (23%)	13 (12%)
Back pain	23 (22%)	3 (3%)
Cough	22 (21%)	0 (0%)

Data are number (%).

**Table 3: Most common ( $\geq 20\%$ ) treatment-emergent adverse events**

### Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer bivirkninger grad 3 eller høyere og som minst 5 % av pasientene opplever. Bivirkninger for IsaPd og Pd var fra ICARIA-MM (clinical study report ICARIA-MM, Sanofi 2019). Hematologiske laboratorieverdier ble kun registrert som bivirkninger dersom de førte til behandlingsavbrudd og/eller dosejustering og/eller oppfylte et alvorlighetskriterium.

### Legemiddelverkets vurdering

Sanofi har kun inkludert alvorlige bivirkninger som oppleves av over 5% av den aktuelle pasientpopulasjonen, og Legemiddelverket godtar dette. Bivirkningene genererer kostnader i den helseøkonomiske modellen. Det er ikke inkludert noe nyttetap som følge av bivirkninger i Sanofi sitt basecase av IsaPd mot Pd, se neste avsnitt.

*Legemiddelverket godtar bivirkningene inkludert i den helseøkonomiske modellen.*

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I ICARIA-MM ble helserelatert livskvalitet for pasienter behandlet med IsaPd eller Pd målt med det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Data ble samlet inn ved at pasientene besvarte spørreskjema i starten av hver behandlingssyklus. De innsamlede verdiene ble brukt for å estimere nyttevekter for de ulike helsetilstandene angitt i Tabell 21.

ved bruk av «generalized estimating equations (GEE)». Kovariater i regresjonene inkluderte baseline nyttevekter, behandlingsarm, helsetilstand, på eller av behandling, og hvorvidt pasienten døde innen 84 dager. For å bli inkludert i analysen måtte pasienten ha gjennomført en vurdering av sin livskvalitet ved baseline, samt ha gjennomført minst én vurdering til etter baseline. Nyttvekter for helsetilstandene ble etablert ved hjelp av «goodness-of-fit»-statistikk samt en subjektiv vurdering av klinisk plausibilitet.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

I innsendt helseøkonomisk modell tas det utgangspunkt i EQ-5D-5L-data fra ICARIA-MM. Nyttvekter for de ulike helsetilstandene for PFS og OS ble estimert som beskrevet over for hver av de to behandlingsarmene i Sanofi sitt basecase (IsaPd og Pd). EQ-5D-5L-verdiene ble transformert til EQ-5D-3L verdier (22) og UK-tariffer ble brukt. Oversikt over nyttevektene i de ulike helsetilstandene for IsaPd og Pd kan sees i Tabell 21.

*Tabell 21. Oversikt over nyttevektene i de ulike helsetilstandene i modellen for IsaPd og Pd*

	EQ-5D-3L Value (95% CI)	Instrument	Tariff (value set) used	Comments
<b>Progression free survival (PFS) on treatment (IsaPd)</b>				
ICARIA-MM	0.712 (0.684, 0.739)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L
<b>PFS off treatment (IsaPd)</b>				
ICARIA-MM	0.516 (0.401, 0.631)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L
<b>PFS on treatment (Pd)</b>				
ICARIA-MM	0.711 (0.681, 0.741)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L
<b>PFS off treatment (Pd)</b>				
ICARIA-MM	0.556 (0.445, 0.668)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L

<b>Post progression survival (PPS) on treatment</b>				
ICARIA-MM	0.678 (0.644, 0.711)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L
<b>PPS off treatment</b>				
ICARIA-MM	0.591 (0.547, 0.636)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L
<b>Terminal decrement (12 weeks prior to death)</b>				
ICARIA-MM	-0.156 (-0.230, -0.082)	EQ-5D-5L	UK	Base case utility in the model – crosswalked from 5L to 3L

Det er antatt i analysen fra Sanofi at tap av livskvalitet som følge av bivirkninger blir ivaretatt av livskvalitetsverdiene fra ICARIA-MM for IsaPd og Pd. Modellen inkluderer et helsetap på 0,156 QALY de siste 12 ukene av pasientens liv.

### Legemiddelverkets vurdering

Livskvalitetsdata innsamlet i ICARIA-MM ble benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen. I den opprinnelige modellen var det inkludert arm-spesifikke nyttevekter for IsaPd og Pd, der helserelatert livskvalitet i helsetilstanden *PFS under behandling* var noe høyere for pasienter behandlet med IsaPd enn for pasienter behandlet med Pd, mens det motsatte var tilfelle i helsetilstanden *PFS av behandling*. I hht. Legemiddelverkets retningslinjer (19), bør det være godt begrunnet og dokumentert dersom armspesifikke nyttevekter skal kunne aksepteres i metodevurderinger, og forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom behandlingsarmene må ha en klinisk forklaring. Sanofi hadde ingen klinisk forklaring på hva forskjellen i nytte mellom IsaPd- og Pd-armene skyldtes. Legemiddelverket mener det er like sannsynlig at forskjellene skyldes tilfeldigheter eller bias som følge av et åpent studiedesign, som at de reflekterer reelle ulikheter i livskvalitet mellom pasienter på de to behandlingsalternativene. Sanofi ble derfor anmodet om å oppdatere modellen med like nyttevekter for samtlige behandlingsarmer. I den oppdaterte modellen ble livskvalitetsvektene samlet inn for pasienter randomisert til IsaPd brukt både i IsaPd- og Pd-armen. Denne endringen er i favør IsaPd. Legemiddelverket godtar Sanofis tilnærming, men bemerker at det ville vært mer rimelig å benytte data basert på alle pasienter inkludert i studien da dette ville gitt mer robuste estimater. Tilsvarende fremgangsmåte vil ikke uten videre kunne aksepteres i fremtidige metodevurderinger.

Sanofi har ikke inkludert fratrekk i livskvalitet grunnet bivirkninger i analysen av IsaPd versus Pd, og mener redusert livskvalitet som følge av bivirkninger ivaretas av nyttevektene samlet inn i studien. Siden Legemiddelverket har bedt om like nyttevekter i samtlige armer og det er litt flere bivirkninger i IsaPd-armen kan denne tilnærmingen være til fordel IsaPd. Legemiddelverket mener likevel dette er en akseptabel tilnærming i denne saken.

Legemiddelverket har ikke vurdert Sanofis antagelse om et helsetap på 0,156 QALY de siste 12 ukene av pasientenes liv, da dette i svært liten grad påvirker IKER, se kapittel 4.2.3. Tilsvarende antakelser vil ikke uten videre kunne aksepteres i fremtidige metodevurderinger.

Tabell 22 viser en oversikt over livskvalitetsvekter Legemiddelverket har brukt i tidligere metodevurdering for behandling av rrMM i tredjelinje. Livskvalitetsvektene fra ICARIA-MM-studien er høyere enn i

metodevurderingen av daratumumab. Legemiddelverket har gjennomført en scenarioanalyse hvor nyttevektene fra metodevurderingen av daratumumab ble benyttet for å belyse i hvilken grad valg av nyttevekter påvirker resultatet av analysen. Scenarioet er beskrevet i kapittel 4.2.3. Det bemerkes at pasientpopulasjonen i de to metodevurderingen kan være noe ulik.

*Tabell 22: Livskvalitetsvekter benyttet for relevant pasientpopulasjon i tidligere metodevurderinger i Norge*

Metodevurdering	Populasjonen livskvalitetsvektene gjelder for	Legemiddelverkets hovedanalyse
Sarclisa (ID2019_137)	R/R myelomatosepasienter som har hatt 2 tidligere behandlinger	On therapy progression-free: <b>0,712</b> Off therapy progression-free <b>0,556</b> On therapy post-progression: <b>0,678</b> Off therapy post-progression: <b>0,591</b>
Daratumumab (ID2016_026)	metodevurderingen gjelder f.o.m tredjelinjebehandling med daratumumab hos pasienter med R/R myelomatose.	Pre-progression: <b>0,650</b> Post-progression: <b>0,536</b>

*Legemiddelverket godtar i hovedsak Sanofis modellering av helsenytte, men velger å bruke ikke-armspesifikke nyttevekter fra ICARIA-MM.*



## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I hovedanalysen til Sanofi ble IsaPd sammenlignet med Pd i en kostnadseffektivitetsanalyse. På forespørsel fra Legemiddelverket ble modellen oppdatert med MAIC-tilpassede overlevelseskurver for IsaPd og data basert på en populasjonsjustert indirekte sammenligning av effekter fra ICARIA-MM og SIRIUS (9, 10, 12). Dette fordi Legemiddelverket også ønsket en kostnad-effektivitetsanalyse av IsaPd sammenliknet med data. Grunnet stor usikkerhet knyttet til estimater for relativ effekt av IsaPd vs. data, mener Legemiddelverket at den etterspurte helseøkonomiske analysen av IsaPd vs data er lite egnet som beslutningsgrunnlag og vil ikke beskrive analysen ytterligere. Se vurdering i kapittel 2.

Resultatene av kostnadseffektivitetsanalysen er presentert som en inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER), dvs. merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) eller som merkostnad per vunne leveår (life years gained, LYG).

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Sanofi har levert en kostnadseffektivitetsmodell utviklet fra studiedata fra ICARIA-MM. Modellen er oppsummert i Tabell 23.

Tabell 23. Oppsummering av Sanofis basecase-analyse

Populasjon	Voksne med rrMM som har mottatt minst 2 tidligere behandlinger inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer (3L-behandling)
Tidshorisont	15 år – tilsvarende livstid
Intervensjon	Isatuksimab + pomalidomid + deksametason (IsaPd)
Komparator	Pomalidomid + deksametason (Pd)
Utfallsmål	Inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv – kun direkte medisinske kostnader inngår i analysen
Diskonteringsrate	4 % for kostnader og nytte
Kostnadsår	Norske kroner (NOK) 2021

Modellen er tilpasset norske forhold. Den innleverte økonomiske analysen er gjennomført ved hjelp av en partition-survival-tilnærming med fem gjensidig ekskluderende helsetilstander:

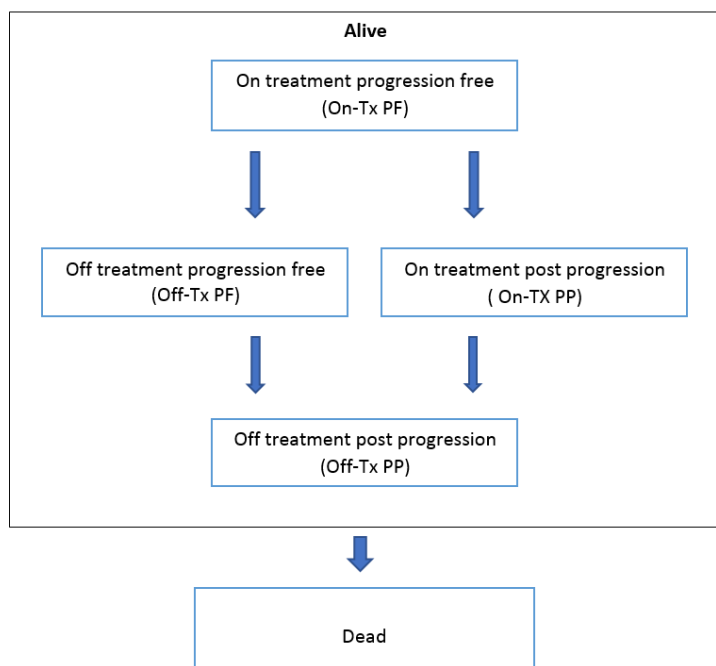
- **Progresjonsfri overlevelse (PFS, på behandling)** – Pasientsimuleringen starter i dette stadiet, og pasienten oppholder seg i dette helsestadiet så lenge de er på behandling og ikke opplever sykdomsprogresjon eller død
- **Progresjonsfri overlevelse (PFS, av behandling)** – I dette stadiet har pasienten avsluttet behandling, men sykdommen har ikke progrediert.

- **Progrediert sykdom (på behandling)** – Dette er helsestadiet pasienten flytter til når sykdommen progredierer, men de fortsatt mottar behandling. En pasient som har progrediert kan ikke flytte tilbake til progresjonsfri overlevelse.
- **Progrediert sykdom (av behandling)** – Her flytter pasienter som har progrediert og ikke lenger mottar behandling. En pasient som har progrediert kan ikke flytte tilbake til progresjonsfri overlevelse.
- **Død** – Dette er en absorberende tilstand.

Pasienten må oppholde seg i en av de fem helsetilstandene til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasienten enten forbli i samme helsetilstand eller flytte seg til en av de andre helsetilstandene. Det er tid-til-hendelses-kurvene (OS, PFS, TTD) som definerer andelen pasienter som befinner seg i en gitt helsetilstand til enhver tid. Parametriseringen av kurvene og framskrivningen av disse er beskrevet og vurdert i kapittel 3.4.1.

De ulike helsestadiene genererer ulike kostnader og nyttevekter for pasientene. Data for effekt, helserelatert livskvalitet og bivirkninger er basert på data fra ICARIA-MM. Kostnader er basert på norske legemiddelpriser, DRG-satser og enhetskostnadsbasen til Legemiddelverket, og er videre beskrevet i kapittel 4.1.2.

Figur 17 viser en forenklet skjematisk oversikt over modellen og de ulike helsestadiene.



Figur 17. Skjematisk oversikt over den helseøkonomiske modellen til Sanofi

Etter sykdomsprogresjon vil pasienten motta påfølgende behandling.

Modellen benytter en sykluslengde på 1 uke for å best tilpasse dosering- og administrasjonskostnadene av både intervensjon- og komparatorbehandlingen. Modellens tidshorisont er 15 år, som ble antatt tilstrekkelig for å modellere gjenværende livsløp til 66 år gamle pasienter som behandles for myelomatose i tredjelinje eller senere.

Sanofi har gjennomført en intern validering av modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Sanofi har valgt en «partition-survival» (PS)-modell til å estimere kostnadseffektiviteten av IsaPd. Modellstrukturen er tilstrekkelig beskrevet i innlevert dokumentasjon. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling med IsaPd sammenlignet med Pd til behandling i 3L+ av pasienter med rrMM. «Partition-survival»-modeller er brukt i flere tidligere metodevurderinger og er hyppig brukt for onkologiske preparater. Legemiddelverket vil likevel belyse at størrelsen på modellen (40 megabyte) er langt over det som skal være nødvendig i en PS-modell i Excel og gjorde modellen svært tungvinn og lite transparent å operere.

Modellen har heller ikke, så vidt Legemiddelverket vet, gjennomgått en ekstern validering, kun en intern validering. Legemiddelverket avdekket en rekke feil i modellen, som #REF-feil i kalkuleringen av bakgrunnsverlevelse, hard-koding i formler for ressursbruk samt manglende referanser. Dette er feil som det ifølge Sanofi var kontrollert for i deres interne validering. Ingen av de avdekkede feilene hadde stor påvirkning på resultatet av analysen. Likevel, en ekstern validering kunne avdekket slike feil før dokumentasjonen ble sendt inn.

*Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.*

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Den helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse utført i et helsetjenesteperspektiv. Kostnader og effekter er diskontert 4 % årlig. Modellen har en tidshorisont på 15 år, noe som tilsvarer livstid for pasientpopulasjonen i analysen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Analyseperspektivet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket har vurdert tidshorisont sammen med valg av kurvefunksjon og mener at relevante forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom behandlingsarmene er fanget opp i analysen. Kortere tidshorisont er utforsket i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

*Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.*

## 4.1.2 Kostnader (input data)

### 4.1.2.1 Innsendt dokumentasjon

Sanofi har i sitt basecase inkludert kostnader for legemiddelbruk, administrering av legemidler, blodtransfusjon, konsultasjoner og oppfølging, laboratorietester, behandlingkostnader for bivirkninger, kostnader for påfølgende behandling og kostnader i forbindelse med livets slutt.

Kostnadene er basert på Legemiddelverkets prisdatabase, relevante DRG-koder og litteraturen.

#### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene er tatt fra Legemiddelverkets kostnadsdatabase og basert på maksimal AUP uten mva (Tabell 24). Fordi pomalidomid (Imnovid) går av patent i løpet av de nærmeste årene, reduserte Sanofi kostnaden for pomalidomid med 55% fra år 2 i modellen. Styrke og dosering for IsaPd og Pd brukt i analysen er gjengitt i Tabell 25. Gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,8 m<sup>2</sup> og en vekt på 73,3 kg er lagt til grunn for doseringen, basert på pasientkarakteristika fra ICARIA-MM. Legemiddelsvinn ble inkludert i analysen for legemidler som er basert på vekt eller kroppsoverflate, ved å runde opp til nærmeste hele hetteglass eller nærmeste hele antall tabletter. Alle legemidler og kostnader ble justert for doseintensitet (Tabell 25).

Tabell 24. Legemiddelpriser som inngår i Sanofis analyse, oppgitt i NOK maks AUP uten mva.

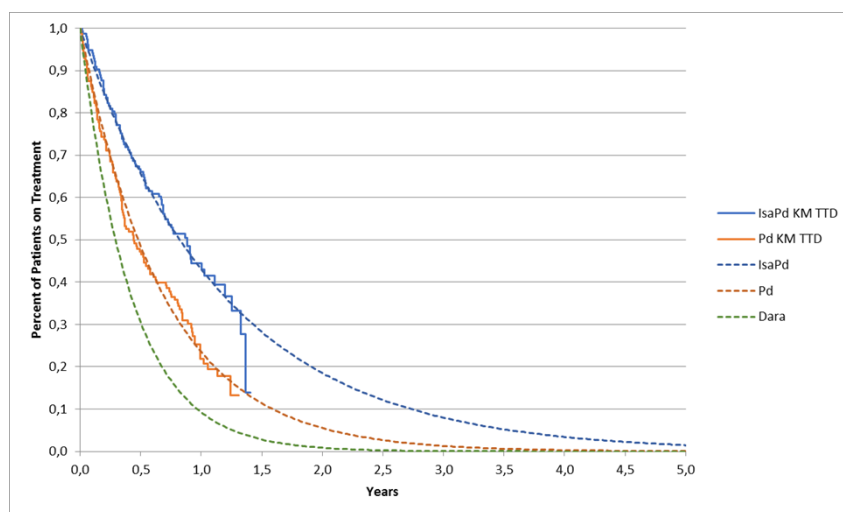
Legemiddel	Kostnad per pakning (uten mva)	Antall per pakning	mg per enhet
Isatuksimab	6 327	1	100
Pomalidomid			
- År 1	78 079	21	4
- År 2 <sup>a</sup>	35 135	21	4
Deksametason, oral	1 236	10	40

<sup>a</sup> Prisreduksjon grunnet utgått patent er antatt å være 55% fra år 2

Tabell 25. Doseringsplan IsaPd, Pd og dara i Sanofis analyse

Regime	Legemiddel	Behandlings-sykluser	Dose	Behandlinger per 28-dagers periode	Relativ doseintensitet
IsaPd	Isatuksimab	1	10 mg/kg	4	89.67%
		2+	10 mg/kg	2	89.67%
	Pomalidomid	All	4 mg/dag	21	79.80%
	Deksametason	All	40 mg/dag	4	79.80%
Pd	Pomalidomid	All	4 mg/dag	21	86.63%
	Deksametason	All	40 mg/dag	4	86.63%
Dara	Daratumumab	1-2	16 mg/kg	4	99,10%
		3-4	16 mg/kg	2	99,10%
		5+	16 mg/kg	1	99,10%

Median behandlingstid var 41 uker i IsaPd-armen mot 24 uker i Pd-armen. Ved datakutt ble 42,2 % i IsaPd-armen og 22,9 % i Pd-armen fortsatt behandlet med de respektive kombinasjonsbehandlingene. Tid til seponering ble ekstrapolert utover den observerte studieperioden. De ekstrapolerte kurvene av tid-til-seponering for IsaPd, Pd og data kan sees i Figur 18. For hver modellsyklus ble andelen som fortsatt ble behandlet med henholdsvis IsaPd eller Pd multiplisert med de respektive tilhørende legemiddelkostnadene.



Figur 18. Langsiktige eksponentielle framskrivninger av tid-til-seponering for 3L+ populasjonen i ICARIA-MM

Kostnader for påfølgende behandling er inkludert i modellen som en engangssum for hver behandlingsarm. Kostnader for påfølgende behandling ble beregnet ved å multiplisere andelen av pasienter i hver arm i ICARIA-MM som mottok påfølgende behandling i løpet av studieperioden med en vektet kostnad for de 10 vanligste legemidlene som ble administrert som påfølgende behandling i studien (Tabell 26). Kostnadene for påfølgende behandlinger i Sanofis analyse er presentert i Tabell 27.

Tabell 26. Andel av pasienter som mottar de 10 vanligste påfølgende behandlingene i ICARIA-MM og som inngår i Sanofis analyse

Behandling	IsaPd	Pd
Bendamustin	14,94%	8,77%
Bortezomib	20,69%	18,42%
Karfilzomib	22,99%	16,67%
Daratumumab	6,90%	39,47%
Etoposide	6,90%	1,75%
Talidomid	0,00%	2,63%
Lenalidomid	8,05%	5,26%
Melfalan	10,34%	3,51%
Panobinostat	3,45%	1,75%
Pomalidomid	5,75%	7,89%

Tabell 27. Kostnader for påfølgende behandlinger i Sanofis analyse

Legemiddel	Kostnad per pakke (NOK)	Antall per pakning	mg per enhet
Bendamustin	12 532	5	100
Bortezomib	9 201	1	3,5
Karfilzomib	11 877	1	60
Daratumumab	19 425	1	400
Etoposide	145	1	100
Talidomid	3 346	28	50
Lenalidomid	48 233	21	25
Melfalan	594	25	2
Panobinostat	38 319	6	20
Pomalidomid	78 079	21	100

Doseringen og varigheten av de ulike legemidlene gitt som påfølgende behandling kan sees i Tabell 28, og er basert på godkjente preparatomtaler. Gjennomsnittsvarigheten av påfølgende behandling er basert på data fra *Kantar Health Study of treatments in RRMM in Western Europe*, som hovedsakelig er basert på data fra UK. Det ble antatt i analysen at tid til seponering for påfølgende behandling fulgte en eksponentiell kurve.

Tabell 28. Påfølgende behandling, dosering og behandlingens lengde i Sanofis analyse

Legemiddel	Sykluser	Dose	Antall behandlinger per syklus	Uker per syklus	Gjennomsnittlig behandlingens lengde (sykluser)
Bendamustin	All	60 mg/m <sup>2</sup>	2	4	6
Bortezomib	1-8	1.3 mg/m <sup>2</sup>	4	3	7
Karfilzomib	1	20 mg/m <sup>2</sup>	2	4	1
	1	27 mg/m <sup>2</sup>	4	4	1
	2-12	27 mg/m <sup>2</sup>	6	4	7
Daratumumab	1+2	16 mg/kg	4	4	2
	3-6	16 mg/kg	2	4	3
	7+	16 mg/kg	1	4	5
Etoposide	All	40 mg/m <sup>2</sup>	4	4	2
Talidomid	All	200 mg/dag	42	1	4
Lenalidomid	All	25 mg/dag	21	4	9
Melfalan	All	150 mg/m <sup>2</sup>	4	6	4
Panobinostat	1-8	20 mg/dag	6	3	7

Pomalidomid	All	4 mg/dag	21	4	9
-------------	-----	----------	----	---	---

### Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader for legemidler i Sanofis innsendte analyse er basert på normaltariiffen (23), onkologianbud (24), samt Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (25).

Tabell 29. Administrasjonskostnader i Sanofis analyse

Administrasjon	Kostnad (NOK)	Begrunnelse/ kilde
Oral <sup>a</sup>	702	Konsultasjon med spesialist, tariff 3ad
Injeksjon	175	Fra LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER
IV	1 392	Fra "enhetskostnadsdatabasen"

<sup>a</sup>Gjelder kun første dose

### Kostnader for premedisinering, blodtransfusjon og oppfølging

Pasientene i IsaPd og Pd-armen mottok acetylsalisylsyre i forbindelse med hver Pd-behandling. I tillegg fikk de som ble behandlet med isatuksimab premedisinering med 40 mg deksametason, 650 – 1000mg paracetamol, H2-antagonister og 50mg og 25 – 50mg difenhydramin. Premedisinering til isatuksimab ble gitt ukentlig i syklus 1, og annenhver uke fra og med syklus 2. Kostnadene for premedisinering er beskrevet i Tabell 30. Premedisinering utgjør NOK 143 i syklus 1 og NOK 19,5 fra og med syklus 2.

Tabell 30. Kostnad for premedisinering, maksimal AUP uten mva, i Sanofis analyse

Legemiddel	Kostnad per pakke	Antall per pakke	mg per enhet
Acetylsalisylsyre	64,64	100	75
<i>Isatuksimab premedisinering</i>			
Deksametason 40 mg <sup>a</sup>	1 236,08	10	40
Paracetamol 1 g	64,48	100	1000
H2 antagonist 50 mg	57,92	5	50
difenhydramin 50 mg	43,52	30	10

Andelen av pasienter i henholdsvis IsaPd og Pd-armen som mottok blodtransfusjoner eller behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor er hentet fra ICARIA-MM, se Tabell 31. Kostnadene ble hentet fra DRG-databasen for 2020 og Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (Tabell 32).

Tabell 31. Andelen 3L+ pasienter som mottar blodtransfusjoner i Sanofis analyse

Behandling	Granulocyttkoloni-stimulerende faktor (GSK)	Transfusjon av røde blodceller	Blodplatetransfusjon
<i>IsaPd</i>			
% av pasienter som mottar behandling	69%	30%	14%
Gjennomsnittlig antall behandlinger	4,4	3,2	3,5
<i>Pd</i>			

% av pasienter som mottar behandling	53%	34%	15%
Gjennomsnittlig antall behandlinger	4,7	3,0	2,4

Tabell 32. Kostnader av blodtransfusjon i Sanofis analyse

Behandling	Enhetskostnad	Referanse
GSK (Neupogen - 0.96 mg/ ml)	1 061	Kostnad per sprøyte = AUP ekskl. mva/ 5
Transfusjon av røde blodceller	3 939	DRG 816R
Blodplatetransfusjon	5 634	DRG 81P

Sanofis oversikt over kostnader av oppfølging og overvåking av pasienter er gjengitt i Tabell 33. Ressursbruken er basert på metodevurderingsrapporten av daratumumab til NICE (26), og ble validert av kliniske eksperter i UK. Det ble antatt månedlige oppfølgingsbesøk til spesialist med tilhørende tester.

Tabell 33. Oppfølgingskostnader i Sanofis analyse

Tjeneste	Kostnad (NOK)	Kilde
Legebesøk	702	Tariff 3ad (Normaltariffen)
Fullstendig blodtellingstest	125,15	Testen inneholder følgende; B-Erytrocytter, B-Leukocytter, B-Trombocytter, B-Retikulocytter, MCV (27)
Biokjemi	129,25	Testen inneholder følgende: S-Kalsium, S-Klorid, S-Kreatinin, fS-Glukose, S-Kalium, S-Natrium (27)

### Kostnader for bivirkninger

Kostnadene for bivirkninger ble beregnet ved å multiplisere andelen som hadde bivirkninger i hver arm i ICARIA-MM med den tilhørende kostnaden, hentet fra DRG-registeret for 2020 (Tabell 34).

Tabell 34. Kostnader for bivirkninger i Sanofis analyse

Bivirkning	DRG /kilde	Kostnad (NOK)
Abdominal distensjon	183	24 324
Akutt nyreskade	316	73 476
Anemi	816R	4 535
Asteni	917A	1 924
Dehydrering	980X	6 184
Diaré	917A	1 924
Dyspné	399	40 128
Febril nøytropeni	297	33 394
Flatulens	980X	6 184
Hyperglykemi	980X	6 184
Hyperkalsemi	917A	1 924
Hypofosfatemi	980X	6 184
Hypokalemi	980X	6 184
Hyponatremi	980X	6 184
Hypotensjon	416N	109 160
Infeksjon i nedre luftveier	917A	1 924



Influensa	416N	109 160
Kvalme	464	28 905
Leukopenia	980X	6 184
Lungebetennelse	980X	6 184
Lymfopeni	917A	1 924
Magesmerter	183	24 324
Nøytropeni	297	33 394
Ryggsmerter	980X	6 184
Sepsis	917A	1 924
Septisk sjokk	980X	6 184
Synkope	90	37 929
Trombocytopeni	980X	6 184
Utmattelse	917A	1 924
Øvre luftveisinfeksjon	90	37 929

#### 4.1.2.2 Legemiddelverkets vurdering

Etter Legemiddelverkets vurdering er de viktigste kostnadene inkludert i analysen. Det er benyttet maksimal AUP uten mva for samtlige legemidler i analysen i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelkostnadene utgjør hoveddelen av de totale kostnadene i analysen, og resultatene av analysen er dermed sensitive for endring i legemiddelkostnader og behandlingsvarighet. Legemiddelverket har oppdatert legemiddelprisene til dagens gjeldende priser der det var aktuelt (kun små justeringer fra det som ble levert av Sanofi), se Tabell 35. Enkelte av legemiddele som inngår i analysen har konfidensielle LIS-priser, og Legemiddelverket har derfor også gjennomført en analyse med slike rabatterte priser for alle legemidler der dette foreligger. Legemiddelverket har også oppdatert enkelte andre kostnader som ikke var tilstrekkelig forklart enten i modell eller i annen innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har oppdatert IV-kostnaden fra NOK 1 392 til NOK 2 973 og injeksjonskostnadene fra NOK 175 til NOK 219 i samsvar med oppdaterte kostnader i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (25).

Sanofi antar en prisreduksjon for pomalidomid på 55 % fra år 2 i modellen, og begrunner dette med at patentet til pomalidomid utgår om ett år. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger noen søknader for markedsføringstillatelse av generiske preparater for pomalidomid, og vil derfor i sin hovedanalyse ikke spekulere i hvorvidt, og i tilfelle når, generiske legemidler for pomalidomid eventuelt vil bli introdusert i det norske markedet – og ei heller spekulere i hvor stor prisreduksjonen eventuelt blir. Dette er i tråd med Legemiddelverket sin praksis. Legemiddelverket godtar derfor ikke en prisreduksjon av pomalidomid i hovedanalysen, men inkluderer en scenarioanalyse hvor effekten av en eventuell prisreduksjon for pomalidomid utforskes (se Kapittel 4.2.3).

Tabell 35 oppsummerer kostnadsparametrene som Legemiddelverket har oppdatert i sin hovedanalyse.

Tabell 35: Kostnader oppdatert i Legemiddelverkets hovedanalyse

Kostnadsparameter	I Sanofis basecase (NOK)	I Legemiddelverkets hovedanalyse (NOK)
Pomalidomid år 1 (pakningspris 21x4 mg, maksimal AUP ekskl. mva)	78 079	80 351
Pomalidomid fra år 2+ (pakningspris 21x4 mg, maksimal AUP ekskl. mva)	35 135	80 351
Deksametason (pakningspris 10x40 mg, maksimal AUP ekskl. mva)	1 236	1 092
Lenalidomid (pakningspris 21x25 mg, maksimal AUP ekskl. mva)	48 233	52 306
Melfalan (pakningspris 25x2 mg, maksimal AUP ekskl. mva)	594	267
IV-administrasjon	1 392	2 973
Injeksjonskostnader	175	219

Sanofi har påpekt at en stor del av kostnadene i IsaPd-armen kommer fra pomalidomid fordi median behandling på IsaPd var 41 uker mot 24 uker i Pd-armen i ICARIA-MM-studien, og at dermed en stor del av merkostnadene ikke skyldes kostnaden av isatuksimab, men pomalidomid. Pomalidomidkostnadene utgjør ca. 1,3 millioner NOK i IsaPd-armen og ca. 735 000 NOK i Pd-armen. Legemiddelverket anser det ikke som rimelig å se bort ifra disse merkostnadene av pomalidomid i analysen siden hensikten med analysen er å inkludere alle relevante kostnader forbundet med behandling av IsaPd, og anser den estimerte mereffekten av IsaPd som et resultat av kombinasjonsbehandlingen totalt sett, ikke av isatuksimab isolert sett. Legemiddelverket ser derfor ikke bort fra pomalidomidkostnadene i analysen.

Legemiddelverket mener det er en styrke at etterfølgende behandling er basert på data fra ICARIA-MM, men med et datakutt etter 11,6 måneder median oppfølging er det usannsynlig at hele omfanget av påfølgende behandlinger er fanget opp, og da især i IsaPd-armen hvor median behandlingstid var 41 uker. Daratumumab er den påfølgende behandlingen som utgjør den største kostnaden, og står for 40 % av påfølgende behandling i Pd-armen og 7 % av påfølgende behandling i IsaPd-armen. Dette forklarer forskjellen i kostnad for påfølgende behandling på 324 000 i IsaPd-armen mot 647 000 i Pd-armen. I det seneste datakuttet fra ICARIA-MM (oktober 2020) fremkommer det at 24 % fikk daratumumab som påfølgende behandling etter isatuksimab, mens tilsvarende tall var 58 % for pasienter behandlet med Pd (21). Det er usikkert hvordan dette vil praktiseres i norsk klinisk praksis, da kunnskapen rundt effekten av å gi flere anti-CD38-behandlinger etter hverandre er begrenset. Tilbakemeldingen fra norske klinikere er at daratumumab sannsynligvis ikke vil bli gitt til pasienter som allerede har blitt behandlet med isatuksimab, men at dette foreløpig er usikkert. Legemiddelverket godtar derfor Sanofis beregning av påfølgende behandling.

*Legemiddelverket godtar i hovedsak Sanofis input data, men oppdaterer legemiddelkostnader og administrasjonskostnader, og godtar ikke en 55 % rabatt for pomalidomid fra år 2 i analysen.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets basecase-analyse

Resultatene fra Sanofis basecase-analyse av IsaPd mot Pd er presentert i Tabell 36. De deterministiske resultatene fra Sanofis analyse viste at IsaPd er forventet å generere en helsegevinst på 0,67 QALYs og 1,04 leveår mot Pd per pasient, til en merkostnad på 1,5 millioner kroner. Dette gir en IKER på 2,2 millioner NOK basert på maks AUP eks. mva.

Tabell 36. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for IsaPd vs. Pd. Basert på maks AUP ekskl. mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	IsaPd	Pd	Differanse
Totale kostnader	2 846 005	1 357 239	1 488 767
Totale QALYs	1,746	1,079	0,667
Totale leveår	2,795	1,750	1,045
Merkostnad per vunnet QALY			2 231 153
Merkostnad per vunnet leveår			1 425 263

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen analyse av IsaPd mot Pd. Forutsetningene er som i Sanofis analyse, men med følgende endringer:

- Endret OS-ekstrapoleringen for IsaPd-armen fra eksponentiell til ubegrenset loglogistisk
- Endret OS-ekstrapoleringen for Pd-armen fra Weibull til begrenset generalisert gamma
- Livskvalitetsvekter fra IsaPd-armen i ICARIA-MM ble brukt i begge armer i analysen. Sanofi har selv endret dette i siste innsendte versjon av den helseøkonomiske modellen, etter innspill fra Legemiddelverket. Effekten av endringen på IKER er derfor ikke inkludert i Tabell 37 under. Endringen var i favør IsaPd.
- Startalder i modellen ble økt fra 66 til 70 år
- IV- og injeksjonskostnader oppdatert i hht. enhetskostnadsdatabasen
- Sanofis antagelse om 55 % reduksjon i pomalidomidprisene fra år 2 fjernes
- Alle legemiddelpriser er oppdatert til dagens gjeldende nivå. Legemiddelverket har også utført en analyse der rabatterte LIS-priser er benyttet for alle legemidler der dette er aktuelt.

Effekten av hver av endringene på resultatet av analysen er presentert i Tabell 37.

Tabell 38 oppsummerer resultatet av Legemiddelverkets analyse av IsaPd mot Pd.

Tabell 37. Endringer i Legemiddelverkets analyse sammenlignet med Sanofi sitt basecase for IsaPd vs Pd. Endringene er kumulative.

Parameter	Sanofis basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (maksimal AUP)	Endringer i IKER (LIS-AUP)
Ekstrapolering av OS	IsaPd = Eksponentiell Pd = Weibull	Loglogistisk (U)  Generalisert gamma (R)	3.4.1.1	+ ca. 562 000	██████████
Startalder	66 år	70 år	3.1	ca. 0	██████████
IV- og injeksjonskostnader	1 392 og 175	2 973 og 219	4.1.2	+ ca. 84 000	██████████
Pomalidomid-pris fra år 2	maksimal AUP: 35 135 LIS AUP: ██████████	maksimal AUP: 80 351 LIS AUP: ██████████	4.1.2	+ ca. 368 000	██████████
Oppdaterte legemiddelpriser	Se  Tabell 35	Se  Tabell 35	4.1.2	+ ca. 24 000	

Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår IsaPd og Pd. Basert på maksimal AUP ekskl. mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Per pasient. Diskonterte tall.

	IsaPd	Pd	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 291 955	1 547 460	1 744 494
Totale QALYs	1,933	1,401	0,532
Totale leveår	3,115	2,300	0,815
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 279 104
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 141 050

Sanofi har tilbudt en konfidensiell rabatt på isatuksimab, samt at flere av de andre legemidlene i analysen har LIS-pris. Resultatet fra Legemiddelverkets analyse av IsaPd mot Pd ved bruk av tilbudt rabattert pris uten mva for isatuksimab, og LIS-priser uten mva for andre legemidler som inngår i analysen, er vist i Tabell 39.

Tabell 39: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår IsaPd og Pd. Basert på tilbudt rabattert pris eks. mva for isatuksimab og LIS-pris eks. mva der det foreligger for alle andre legemidler som inngår i analysen. Per pasient. Diskonterte tall.

	IsaPd	Pd	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	1,933	1,401	0,532
Totale leveår	3,115	2,300	0,815
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████████

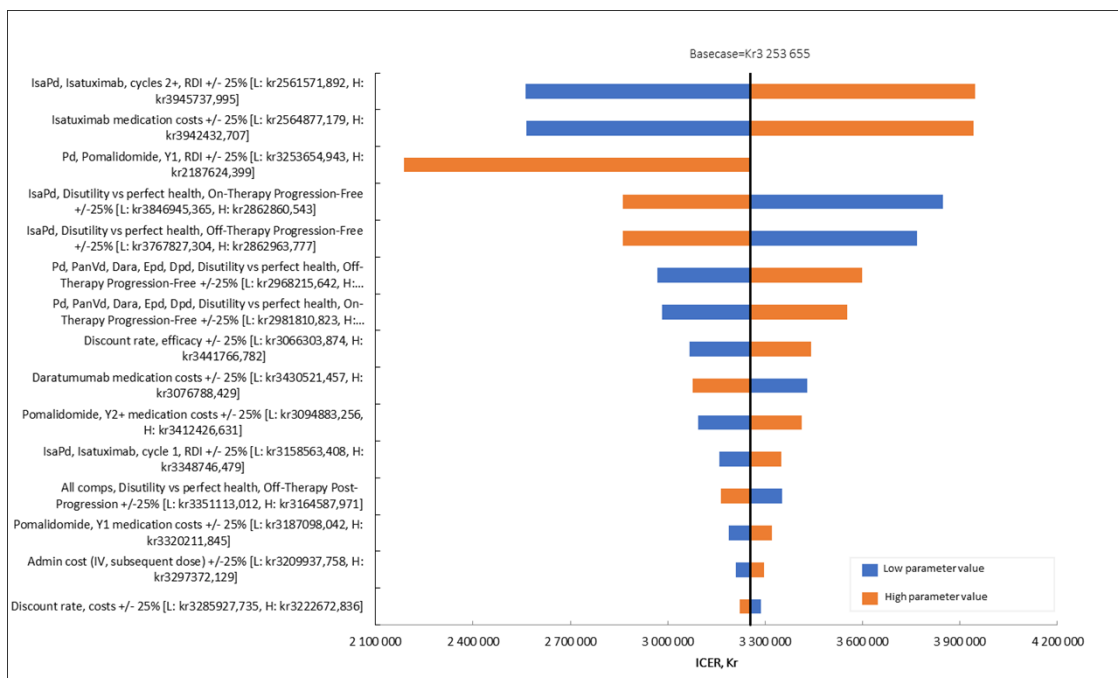
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår				
------------------------------------	--	--	--	--

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

For å belyse betydningen ulike valg i modellen har på resultatene, har Legemiddelverket gjennomført utvalgte scenarioanalyser. Legemiddelverket har utført disse analysene på de parameterne og forutsetningene som det er heftet størst usikkerhet til. Samtlige sensitivitets- og scenarioanalyser presentert her er utført for IsaPd mot Pd.

#### Enveis-sensitivitetsanalyse

I enveis sensitivitetsanalysen testes virkningen hver enkeltparameter har på resultatet. Det er lagt til grunn en 25 % usikkerhetsmargin rundt hver parameter (Figur 19). Doseintensitet og kostnad av isatuximab og pomalidomid har størst innvirkning på IKER.



Figur 19: Enveis sensitivitetsanalyse IsaPd vs. Pd

#### Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets analyse av IsaPd mot Pd ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 40.

Tabell 40: Scenarioanalyser IsaPd vs. Pd

Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario	Kapittel	IKER i scenarioanalysene (Maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Doseintensitet  IsaPd: Isatuksimab: 89,67% Pomalidomid: 79,80% Deksametason: 79,80%  Pd: Pomalidomid: 86,63% Deksametason: 86,63%	Doseintensitet 100 % for alle legemidler	Se 3.2	+ ca. 259 000	██████████
Påfølgende behandling fra ICARIA-MM	100 % daratumumab som påfølgende behandling i Pd-armen	Se 3.3	- ca. 1 374 000	██████████
Nyttevekter fra ICARIA-MM	Benyttet livskvalitetsvekter fra tidligere metodevurdering av daratumumab	Se 3.4.3	+ ca. 125 000	██████████
Tidshorisont 15 år	Tidshorisont 5 år	Se 4.1.1	+ ca. 3 113 000	██████████
Tidshorisont 15 år	Tidshorisont 10 år	Se 4.1.1	+ ca. 1 079 000	██████████
Ingen prisreduksjon	55% prisreduksjon for pomalidomid fra år 2	Se 4.1.2	- ca. 368 000	██████████
Nyttevekter: «terminal decrement» siste 12 uker av en pasients liv	Ingen «terminal decrement»	Se 3.4.3	+ ca. 3500	██████████

#### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Beregnet merkostnad for IsaPd sammenlignet med Pd i Legemiddelverkets analyse er:

Basert på maksimal AUP uten mva for samtlige legemidler som inngår i analysen:

3 279 104 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

2 141 050 NOK per vunnet leveår.

Basert på tilbudt rabattert pris uten mva for isatuksimab og LIS-priser uten mva der det foreligger for andre legemidler som inngår i analysen:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████████ NOK per vunnet leveår

Dersom prisen for pomalidomid reduseres i fremtiden grunnet patentutløp og generisk konkurranse, vil IKER bli lavere enn beregnet. Tar man utgangspunkt i Sanofis antakelse om 55 % prisreduksjon for pomalidomid fra år to, vil IKER reduseres til om lag 2,9 millioner NOK i analysen basert på maksimal AUP ekskludert mva (██████████ basert på LIS AUP ekskludert mva).

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Legemiddelverket har basert seg på Sanofis innsendte budsjettanalyse, men har endret på noen av forutsetningene ved denne etter å ha snakket med norske klinikere. Blant annet er det totale antallet myelomatosepasienter i tredje behandlingslinje oppjustert noe. Legemiddelverket har også lagt til grunn at Pd og dara monoterapi vil fortrenses i like stor grad dersom IsaPd innføres, mens Sanofi har antatt at det i hovedsak er Pd som vil erstattes. Sanofi har i sin analyse lagt til grunn at pomalidomidprisen vil reduseres med 55 % i løpet av budsjettperioden grunnet patentutløp og mulighet for generisk konkurranse. Legemiddelverket har vurdert at det er usikkert når det vil foreligge generisk konkurranse og hvor stor prisreduksjon dette eventuelt vil føre til, og har ikke akseptert antakelsen om prisreduksjon i sin budsjettanalyse. Legemiddelverket vil likevel vise hva budsjettkonsekvensene blir dersom Sanofis antakelser om prisreduksjon legges til grunn.

For fullstendig informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser beskrevet i Appendiks 2, har det blitt estimert at å behandle 110 myelomatosepasienter med IsaPd i tredje linje eller senere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca 194 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva for alle legemidler som inngår i analysen. Med utgangspunkt i tilbudt rabattert pris for isatuximab inkludert mva og LIS-pris inkludert mva der det foreligger for andre legemidler som inngår i analysen, estimeres budsjettkonsekvensene til [REDACTED] i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom Sanofis antakelse om fremtidig prisreduksjon for pomalidomid aksepteres, men alt annet holdes likt som i Legemiddelverkets budsjettanalyse, vil estimerte budsjettvirkninger i det femte budsjettåret være om lag 149 millioner NOK basert på maksimal AUP inkludert mva, og [REDACTED] basert på LIS AUP inkludert mva.

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen sett bort fra budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett og for helse- og omsorgssektoren samlet, da de antas å være av liten betydning sammenlignet med spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Eventuelle andre



utgifter eller innsparinger for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgssektoren vil sannsynligvis ha lite å si for de totale budsjettvirkningene, sett opp mot de høye legemiddelkostnadene.

## 6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

### *Legemiddelverket har vurdert nytte:*

Relativ effekt av kombinasjonsbehandling med isatuksimab, pomalidomid og deksametason (IsaPd) sammenlignet med behandling med pomalidomid og deksametason (Pd) er vist i ICARIA-MM, en randomisert, multisenter, ublindert, fase III-studie av pasienter med relapserende og refraktær myelomatose (rrMM) fra tredje behandlingslinje (n=307). Median oppfølgingstid ved datakutt (oktober 2018) var 11,6 måneder. Det ble vist en statistisk signifikant bedring i median PFS (vurdert av en blindet uavhengig komite) for pasienter behandlet med IsaPd vs. Pd (11,5 måneder [95% KI 8,9 - 13,9] for IsaPd vs. 6,5 måneder [4,5 - 8,3] for Pd; hasard ratio (HR) 0,596 [0,44 - 0,81], analysen var stratifisert på alder og antall tidligere behandlingslinjer). Overlevelsesdata var svært umodne ved datakutt, og median overlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Henholdsvis 28 % (43/154) og 36 % (56/153) av pasientene i IsaPd og Pd-armen hadde dødd ved datakutt, og en interimanalyse ga en HR for OS på 0,687 [95% KI 0,461 – 1,023]. Det foreligger nå oppdaterte overlevelsesdata fra et datakutt i oktober 2020, etter en median oppfølgingstid på 35 måneder. Median OS er rapportert til 24,6 måneder i IsaPd-armen og 17,7 måneder i Pd-armen (HR 0,76 [95 % KI: 0,58 – 1,01], p=0,0280).

Det er noe usikkerhet knyttet til størrelsen av effektforskjellen mellom IsaPd og Pd som fremkommer i studien grunnet ulikheter i prognostiske faktorer og åpent studiedesign. Om denne er mindre enn det som er lagt til grunn i denne metodevurderingen, vil kostnadseffektiviteten være dårligere enn beregnet. Dersom den relative effekten av IsaPd kontra Pd er høyere enn estimatene fra den indirekte effektsammenligningen antyder, vil kostnadseffektiviteten være bedre enn beregnet.

Daratumumab monoterapi (dara) er også en relevant komparator i norsk klinisk praksis. Datagrunnlaget for å etablere relativ effekt av IsaPd mot dara er imidlertid svært begrenset. På forespørsel fra Legemiddelverket har Sanofi levert en indirekte effektsammenligning, hvor effekten av IsaPd fra ICARIA-MM og effekten av dara fra en ublindert, enarmet fase II-studie (SIRIUS) sammenlignes ved hjelp av en matchet justert indirekte sammenligning (MAIC). PFS for IsaPd ble estimert å være signifikant bedre enn for dara (HR 0,52 [95 % KI 0,38 – 0,71]), mens det ikke ble funnet signifikante forskjeller i OS for IsaPd versus dara (HR 0,97 [95 % KI 0,62 – 1,53]). Den indirekte sammenlikningen har vesentlige mangler fordi pasientpopulasjonene i studiene som sammenliknes er svært ulike, spesielt mht. antall tidligere behandlingslinjer og hvilke behandlinger pasientene var dokumentert refraktære mot. Disse behandlingsrelaterte faktorene har det ikke vært mulig å justere for på en god måte uten at hovedandelen av pasientene i IsaPd-armen fra ICARIA-MM ekskluderes fra analysene. Det er derfor knyttet betydelig usikkerhet til størrelsen av den relative kliniske effekten basert på den indirekte sammenlikningen. Tatt i betraktning at det foreligger data fra en direkte sammenlignende studie av IsaPd mot Pd, er Legemiddelverkets totalvurdering at en kostnad-per-QALY-analyse av IsaPd mot dara ikke er egnet som beslutningsgrunnlag for hvorvidt IsaPd bør innføres eller ikke, og har vurdert det som hensiktsmessig å kun benytte Pd som komparator i sin analyse.

### *Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

I Legemiddelverkets analyse av IsaPd vs. Pd er IKER om lag 3,3 millioner NOK, basert på maksimal AUP

uten mva. IKER basert på konfidensielle LIS-priser uten mva er om lag [REDACTED]. Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med behandling med IsaPd kontra Pd, og legemiddelpriser for både isatuksimab og pomalidomid er av stor betydning for IKER. Sanofi har påpekt at en stor del av kostnadene i IsaPd-armen kommer fra pomalidomid ettersom median behandlingstid var lengre i IsaPd-armen kontra Pd-armen i den kliniske studien som ligger til grunn, og at en stor del av merkostnadene dermed ikke skyldes kostnaden av isatuksimab, men pomalidomid. Pomalidomidkostnadene utgjør ca. 1,3 millioner NOK i IsaPd-armen og ca. 735 000 NOK i Pd-armen (maksimal AUP uten mva). Legemiddelverket anser det ikke som rimelig å se bort fra disse merkostnadene av pomalidomid i analysen siden hensikten med analysen er å inkludere alle relevante kostnader forbundet med behandling av IsaPd, og anser den estimerte mereeffekten av IsaPd som et resultat av kombinasjonsbehandlingen totalt sett, ikke av isatuksimab isolert sett. Dersom prisen for pomalidomid reduseres i fremtiden grunnet patentutløp og generisk konkurranse, vil IKER bli lavere enn beregnet. Tar man utgangspunkt i Sanofis antakelse om 55 % prisreduksjon for pomalidomid fra år to, vil IKER reduseres til om lag 2,9 millioner NOK i analysen basert på maksimal AUP uten mva ([REDACTED] basert på LIS AUP uten mva).

Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten av å innføre IsaPd fra tredje behandlingslinje, i henhold til godkjent indikasjon og bestilling (Nye metoder ID2019\_137). I Sanofis innsendte helseøkonomiske modell var det også mulig å analysere kostnadseffektiviteten av å innføre IsaPd i fjerde behandlingslinje. Pasienter med myelomatose opplever kortere perioder i remisjon og kortere behandlingsvarighet med legemidler utover i sykdomsforløpet. Generelt vil derfor legemiddelkostnadene i et gitt behandlingsregime reduseres når det gis i senere behandlingslinjer. Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av effektdokumentasjonen eller antakelsene, bl.a. knyttet til framskrivning av overlevelseshdata, som ligger til grunn i Sanofis innsendte analyse avgrenset til bruk i fjerdelinje, men mener at kostnadseffektiviteten sannsynligvis vil være noe bedre for denne populasjonen. Gitt de høye legemiddelprisene, synes det imidlertid for Legemiddelverket at IKER også for fjerdelinjepopulasjonen sannsynligvis vil være høyere enn hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

#### *Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og refraktær myelomatose for 70 år gamle pasienter behandlet med Pd har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

Det vites ikke sikkert hva som er gjennomsnittsalderen for pasienter aktuelle for behandling med IsaPd i norsk klinisk praksis. Mange av de eldste pasientene vil sannsynligvis dø tidligere i behandlingsforløpet, og klinikere Legemiddelverket har konferert anslår at pasienter aktuelle for behandling med IsaPd i tredje linje eller senere vil være fra 66-75 år. Dersom gjennomsnittsalderen er lavere enn Legemiddelverket har lagt til grunn, vil APT være noe høyere enn beregnet.

#### *Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

Usikkerhetsmomentene som er av størst betydning for IKER er knyttet til ekstrapolering av overlevelseshdata, legemiddelpriser for isatuksimab og pomalidomid, relativ doseintensitet, samt hvordan

en eventuell innføring av IsaPd kan påvirke valg av påfølgende behandling. Det er også usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som årlig kan være aktuell for metoden i årene fremover, dersom metoden innføres.

Studiedata fra ICARIA-MM som er brukt i analysen hadde en median oppfølgingstid på kun 11,6 måneder. Dermed inkluderer både Sanofis og Legemiddelverkets analyser svært umodne OS-data med hhv. 72 % og 63 % sensur for IsaPd og Pd ved studieslutt. Dette fører til stor usikkerhet rundt ekstrapoleringen av langtidsoverlevelsen, og valg av parametrisering og framskriving har stor betydning for resultatene av analysen. Parametriseringen Legemiddelverket mener gir mest klinisk sannsynlige framskrivninger av overlevelse, fører til en økning i IKER på ca. 560 000 NOK basert på maksimal AUP uten mva (ca. [redacted] basert på LIS AUP uten mva), sammenlignet med Sanofis valg for kurveframskriving. I tillegg til at data fra ICARIA-MM er umodne, var studiedesignet uten blinding for pasienter og behandlere, som kan føre til bias i PFS og TTD. Det foreligger nå oppdaterte overlevelsedata fra et datakutt i oktober 2020, etter en median oppfølgingstid på 35 måneder (21). Median OS er rapportert til 24,6 måneder i IsaPd-armen og 17,7 måneder i Pd-armen (HR 0,76 [95 % KI: 0,58 – 1,01], p=0,0280).

Prisen for både isatuksimab og pomalidomid er av stor betydning for IKER, og IKER reduseres dersom legemiddelprisene synker. Det er usikkert om, og når, det vil foreligge generisk konkurranse for pomalidomid, og hva legemiddelprisen da eventuelt vil bli. Legemiddelverket vil i sin hovedanalyse derfor ikke spekulere i hvorvidt, og i tilfelle når, generiske legemidler med pomalidomid eventuelt vil bli introdusert i det norske markedet, ei heller spekulere i hvor stor prisreduksjon dette fører til. Likevel fremheves det at usikkerheten rundt fremtidig legemiddelpris for pomalidomid kun trekker i en retning. Om, og når, kostnaden for pomalidomid reduseres, vil IKER bli lavere enn estimert i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere et anslag for IKER og budsjettkonsekvenser dersom Sanofis antakelser om fremtidig prisreduksjon for pomalidomid legges til grunn, men forutsetningene ellers er som i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Sanofi har lagt til grunn at doseintensiteten av pomalidomid vil være noe lavere for pasienter som får kombinasjonsbehandling med IsaPd enn for pasienter på Pd, basert på observert doseintensitet i den kliniske studien. En av klinikerne Legemiddelverket har snakket med, mener at dette synes rimelig. Legemiddelverket har derfor godtatt Sanofis modellering av doseintensitet. Dersom relativ doseintensitet er høyere i norsk klinisk praksis enn lagt til grunn i analysen, vil dette kunne bidra til at IKER er høyere enn beregnet.

Det er usikkert hvordan behandling med IsaPd vil kunne påvirke valg av påfølgende behandling. En av klinikerne Legemiddelverket har snakket med mener at IsaPd vil erstatte både Pd og dara i sekvens. Dette ivaretas delvis i analysen ved at 40 % av pasientene i Pd-armen som fortsetter på behandling mottar daratumumab som påfølgende behandling, mens tilsvarende andel i IsaPd-armen kun er 7 %. Legemiddelverket har videre belyst dette i en scenarioanalyse. Dersom alle gjenværende pasienter i Pd-armen får daratumumab som påfølgende behandling, reduseres IKER betydelig. Det bemerkes imidlertid at også pasienter som blir behandlet med IsaPd vil kunne få kostbar påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon, og at dette må tolkes med varsomhet. Med en oppfølgingstid på median 11,6 måneder er det usannsynlig at hele omfanget av påfølgende behandlinger er fanget opp, spesielt i IsaPd-armen hvor median behandlingsslengde var 41 uker. Tilbakemeldingen fra klinikerne er at daratumumab

sannsynligvis ikke vil bli valgt som påfølgende behandling etter isatuksimab i dag, men det er usikkert hvordan dette vil vurderes i fremtiden da kunnskapen rundt effekten av å gi flere anti-CD38-behandlinger etter hverandre er begrenset.

Påfølgende behandling kan også være av betydning for budsjettvirkningene. Hverken Legemiddelverket eller Sanofi har inkludert kostnader til påfølgende behandling i budsjettberegningene. Dette kan være i disfavør IsaPd da behandlingsvarigheten for IsaPd er betydelig lengre enn behandlingsvarigheten lagt til grunn for Pd og dara. Samtidig vil også pasientene som får IsaPd kunne få (kostbar) påfølgende behandling på et senere tidspunkt.

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuell for metoden. Legemiddelverket har, som i Sanofis innsendte budsjettanalyse, tatt utgangspunkt i en årlig økning i pasientgrunnet. En av klinikerne Legemiddelverket har snakket med mener imidlertid at pasientantallet kan komme til å synke 1-2 år etter metoden eventuelt innføres, fordi det blir vanligere å gi daratumumab i tidligere linjer samt at opphenting av pasienter fra senere linjer vil avta. Om dette er tilfelle, vil budsjettkonsekvensene bli lavere enn Legemiddelverket har estimert etter noen år. Klinikernes anslag for antall pasienter som vil bli behandlet med IsaPd dersom metoden innføres, er basert på en antakelse om at behandling med isatuksimab ikke vil være aktuell for pasienter som tidligere har blitt behandlet med daratumumab. Dersom det viser seg at IsaPd vil bli brukt også hos pasienter som tidligere har mottatt behandling med daratumumab, vil antallet pasienter aktuell for behandling kunne være høyere enn Legemiddelverket har lagt til grunn i sine budsjettberegninger. Budsjettvirkningene av å innføre metoden kan i så fall være større enn Legemiddelverket har estimert. På den andre siden er myelomatosefeltet stadig i endring, og innføring av nye behandlingsregimer i fremtiden vil kunne påvirke antall pasienter aktuell for behandling med IsaPd. Eksempelvis er det bestilt en metodevurdering av Sarclisa i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd) fra andre behandlingslinje (ID2021\_009). Dersom denne innføres, vil antallet pasienter aktuell for behandling med IsaPd i tredjelinje eller senere sannsynligvis være mindre enn lagt til grunn her.

#### *Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 100 pasienter årlig vil behandles med IsaPd dersom metoden innføres. Basert på dette, samt forventet årlig økning i pasientgrunnet, har Legemiddelverket estimert at i det femte budsjettåret kan 110 pasienter i tredjelinje eller senere behandles med IsaPd til en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca 194 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva (██████████ basert på LIS AUP inkludert mva).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og det er flere momenter som kan bidra til at de reelle budsjettvirkningene kan avvike fra det som er estimert, se forrige avsnitt. Dersom prisen for pomalidomid reduseres i fremtiden grunnet patentutløp og generisk konkurranse, vil budsjettvirkningene bli lavere enn beregnet. Med Sanofis antakelse om 55 % prisreduksjon for pomalidomid, vil budsjettvirkninger i det femte budsjettåret være om lag 149 millioner NOK basert på maks AUP inkludert mva, og ██████████ basert på LIS AUP inkludert mva.

Statens legemiddelverk, 08-02-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ingrid Albert  
Ania Urbaniak  
Kaspar Nieland

## REFERANSER

---

1. Kreftlex. Benmargskreft (myelomatose) [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>.
2. Norsk Elektronisk Legehandbok (NEL). Myelomatose [updated 23.10.2020. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose/>.
3. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Sarclisa [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_no.pdf).
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Imnovid [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_no.pdf).
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, IS-2930 2020 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>.
7. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose 2017 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Darzalex\\_myelomatose\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Darzalex_myelomatose_2017.pdf).
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Darzalex [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf).
9. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study *Lancet*. 2019;394(10214).
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-19.
12. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e447-e55.
13. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.

14. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252-64.
15. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *PHARMACOECONOMICS*. 2010;28(10):935-45.
16. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2020.
17. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, et al. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*. 2019;20(9):A408.
18. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2013;13:122.
19. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [updated 20.05.2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.
20. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose. 2016.
21. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel JF, Beksac M, Spicka I, Leleu X, et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) versus Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl):8017-.
22. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
23. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. 2019.
24. Sykehusinnkjøp. Avtaler for onkologi og kolonistimulerende legemidler 2019 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/legemidler#les-mer-om-hver-enkelt-anbefaling-her>.
25. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabasen [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Single Technology Appraisal - Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/history>.; 2018.
27. Fürst. Prislister Fürst medisinsk laboratorium. 2018.
28. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
29. Szabo A, Iversen K, Möller S, Plesner T. The Clinical Course of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Retrospective, Single-Center, Real-World Study. *Clinical Hematology International*. 2019.



30. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
31. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, Hussein M, Weiss L, Nagarwala Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2014;4(11):e257-e.
32. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-87.
33. Felleskatalogen. SPC bortezomib (Velcade) 2019 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/velcade-janssen-565043>].
34. Felleskatalogen. SPC Bendamustin (Levact) 2018 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/levact-astellas-569337>].
35. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*: The Cochrane Collaboration; 2011.
36. Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report 4 [2nd edition]*. York: Centre for Reviews and Dissemination (CRD); 2001.
37. National Institute for Health and Care Excellence. *Single technology appraisal (STA): Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence [Updated April 2017]*. London: NICE; 2015.
38. Australian Government Department of Health and Aging. *Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.3)*. Canberra: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); 2008 December.
39. Phillipppo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. *NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE*. 2016.
40. Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2014;34(3):343-51.
41. Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2013;33(6):743-54.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med pomalidomid og deksametason i kombinasjon (Pd).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at gjennomsnittsalderen for norske pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje behandlingslinje er 70 år, basert på informasjon fra norske klinikere, se Kapittel 3.1.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALYs_A$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>3</sup>. Tabell 42 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALYs_A - P_A$

Tabell 41: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	70
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	12,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	2,5
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>10,4</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling med Pd tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

## Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>2</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>3</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>4</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>5</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>6</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (28), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>7</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>8</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>9</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>10</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>2</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>]

<sup>3</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>4</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>5</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>6</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>7</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>8</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>9</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>10</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell 42: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

---

### A2.1 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Sarclisa (isatuksimab) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene for behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose etter minst 2 tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling
- B) Sarclisa (isatuksimab) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

#### A2.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Sanofi har levert separate budsjettanalyser for tredje og fjerde behandlingslinje for å estimere budsjettvirkninger av å innføre Sarclisa (isatuksimab) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (IsaPd). Behandlingen vurderes innført fra tredje linje, og vil derfor kunne benyttes både i tredje behandlingslinje, i fjerde linje og i påfølgende linjer. Valg av behandling styres blant annet av hvilken behandling den individuelle pasient har mottatt tidligere, og dette blir vanskeligere å anslå jo lengre ut i behandlingslinjene en kommer ettersom mange faktorer spiller inn. Dersom IsaPd innføres fra tredje linje, er det imidlertid forventet at hovedtyngden av pasienter som er aktuelle for behandlingen vil motta denne nettopp i tredje linje. Som en forenkling har Legemiddelverket i sin vurdering av budsjettvirkninger derfor kun tatt utgangspunkt i Sanofis innsendte budsjettanalyse for tredje behandlingslinje. Det er derfor forutsetningene ved denne analysen som beskrives videre, med mindre annet er spesifisert.

Legemiddelverkets anslag for antall pasienter som er forventet å motta IsaPd dersom metoden innføres, tar likevel høyde for at noen pasienter vil motta behandlingen i senere linjer.

#### Antall pasienter totalt i tredje behandlingslinje

Sanofi har kun lagt til grunn nye pasienter med myelomatose i sine budsjettberegninger (insidens), og har basert seg på Kreftregisterets rapporter om insidenstill og årlig prosentvis økning i insidens i årene 2015-2018 for å anslå antall nye pasienter med myelomatose i Norge de neste fem årene. Videre har de tatt utgangspunkt i en publikasjon fra Szabo et al., som var en retrospektiv studie som gjennomgikk behandlingsforløpet til 303 myelomatosepasienter ved Velje sykehus i Danmark fra 2006 - 2016 (29), for å estimere antall pasienter i hver behandlingslinje. Sanofi antar at 10 % av pasientene i hver linje vil delta i kliniske studier, og har trukket disse fra det totale pasientgrunnet. Dette resulterer i et pasientestimat på 192 i tredje behandlingslinje i 2021 (år 1 i Sanofis budsjettanalyse), se Tabell A2.1. Det er lagt til grunn en årlig prosentvis økning på 3 % i antall pasienter i årene fremover (basert på økning i insidens mellom 2015-2018, Kreftregisteret).

Tabell A2.1 Sanofis anslag for antall pasienter i hver behandlingslinje ved myelomatose

Patients	Year 2021	First possible full year of access to patients
Newly diagnosed	497	Cancer Registry of Norway + 3% growth per year
1L	398	10% are unable to start treatment (29), 10% in clinical trial
2L	274	21% reduction, Szabo et al, cohort 2011-2016, 10% in clinical trial
3L	192	20% reduction, Szabo et al, cohort 2011-2017, 10% in clinical trial
4L	134	20% reduction, Szabo et al, cohort 2011-2018, 10% in clinical trial

**Legemiddelverkets vurdering:**

Med bakgrunn i tilbakemeldinger fra klinikerne Legemiddelverket har snakket med, synes Sanofis estimater for antall pasienter i tredje behandlingslinje å være noe lavt sammenlignet med det som observeres i norsk klinisk praksis. Dette kan skyldes at Sanofi kun har tatt utgangspunkt i insidenstall. Det forventes at også noen pasienter vil være aktuelle for behandling fra tredjelinje flere år etter at de ble diagnostisert med myelomatose. Klinikere Legemiddelverket har konferert med anslår at om lag 350 pasienter årlig er aktuell for tredjelinjebehandling, og Legemiddelverket oppjusterer derfor antall pasienter i budsjettanalysen deretter. Sanofis antakelse om en årlig økning i pasientgrunnet på 3 % aksepteres. Legemiddelverkets anslag for totalt antall pasienter i tredjelinje per år over den neste femårsperioden kan sees i Tabell A2.5 og A2.6.

**Konkurrerende behandlingsregimer og markedsandeler dersom IsaPd ikke innføres**

Behandlingsregimene inkludert i Sanofis budsjettanalyse, samt andel pasienter på hver av disse i tredje og fjerde behandlingslinje, er presentert i Tabell A2.2. Dette er basert på en markedsanalyse gjort av IQVIA i 2019 på forespørsel fra Sanofi. Sanofi antar at markedsandelene vil være uforandret de neste fem årene dersom IsaPd ikke innføres.

Tabell A2.2: Dagens markedsandeler i tredje og fjerde behandlingslinje (Sanofi)

Treatment regimen	Market share 3L	Market share 4L
Pomalidomide and dexamethasone (Pd)	18%	13%
Carfilzomib and dexamethasone (Kd)	9%	40%
Daratumumab monotherapy (dara mono)	27%	20%
Lenalidomide and dexamethasone (Rd)	27%	-
Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd)	18%	7%
Bortezomib and dexamethasone (Vd)	-	13%
Bendamustine	-	7%

**Legemiddelverkets vurdering:**

IQVIA-undersøkelsen gikk ut til norske behandlere i november/ desember 2019 med spørsmål om hvilket behandlingsregime deres myelomatosepasient mottok akkurat da, og i hvilken behandlingslinje pasienten befant seg. Markedsandelene i tredje behandlingslinje er kun basert på 11 svar (11 pasienter).

Legemiddelverket vurderer at dette er lite robuste data, som ikke nødvendigvis sier så mye om den reelle

behandlingssituasjonen blant norske myelomatosepasienter i tredjelinje i dag. En av klinikerne Legemiddelverket har snakket med, mener at inkluderte behandlingsregimer og fordelingen av markedsandeler mellom disse ser relativt fornuftig ut og sannsynligvis stemmer greit overens med virkeligheten. En annen kliniker har flere innvendinger og mener bl.a. at pomalidomid i kombinasjon med deksametason gis i mindre grad i tredje linje enn Sanofi legger til grunn, men i større grad i fjerde linje. Vedkommende mener også at karfilzomib i kombinasjon med deksametason gis i mye større grad i tredje linje enn det fremkommer av Tabell A2.2. Det bemerkes imidlertid at det er vanskelig å anslå dette, blant annet fordi noen pasienter vil komme til tredje/ fjerde behandlingslinje flere år etter at de mottok behandling i tidligere linjer, og dermed vil ha blitt behandlet etter tidligere behandlingstradisjoner, noe som igjen vil styre valg av type behandling i tredje eller fjerde linje.

Legemiddelverket vurderer at hvilke markedsandeler som legges til grunn for hver av behandlingsregimene i budsjettanalysen er av mindre betydning for det endelige resultatet, da det er hvilke legemiddelkombinasjoner IsaPd erstatter (helt eller delvis) som vil være utslagsgivende for størrelsen på estimerte budsjettkonsekvenser. Budsjettvirkningen utgjør differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene der IsaPd innføres vs. der IsaPd *ikke* innføres, og markedsandelene vil i hovedsak være like i de to scenariene (foruten andelen som fortrenses av at behandlingen innføres). Legemiddelverket godtar derfor Sanofis antakelse om markedsandeler i tredjelinje i mangel på sikrere data, og legger dette til grunn i sin budsjettanalyse. Det bemerkes imidlertid at dette ikke er grundig vurdert, og ikke uten videre kan benyttes i senere metodevurderinger.

#### Forventet markedsopptak av IsaPd dersom behandlingen innføres

I Sanofis budsjettberegninger er det lagt til grunn at IsaPd vil bli brukt hos 28 % av pasientene i tredjelinje fra det andre til og med det femte budsjettåret. Sanofi har ikke gitt noen begrunnelse for dette.

#### *Legemiddelverkets vurdering:*

Etter å ha oppjustert antallet pasienter totalt i tredjelinje som beskrevet over, tilsvarer Sanofis estimerte markedsandel på 28 % for IsaPd 101 pasienter i det andre budsjettåret (første år med fullt opptak). Dette korresponderer med tilbakemeldingen Legemiddelverket har fått fra norske klinikere om at omtrent 100 pasienter årlig antas å bli behandlet med IsaPd dersom behandlingen innføres. Klinikernes pasientestimat inkluderer imidlertid både pasienter som vil få kombinasjonsbehandlingen i tredje linje (majoriteten) og pasienter i senere linjer. Anslaget på 101 pasienter i år to synes derfor noe høyt for tredjelinje isolert sett, men legges likevel til grunn i Legemiddelverkets budsjettanalyse da Legemiddelverket har forenklet analysen noe og antar at budsjettanalysen gjelder for tredje og senere behandlingslinjer samlet. Til sammenligning har Sanofi levert separate budsjettanalyser for tredje og fjerde behandlingslinje, med anslag på at 55 tredjelinje-pasienter og 32 fjerdelinje-pasienter vil behandles med IsaPd i det andre budsjettåret, dvs. 87 pasienter totalt i tredje og fjerde linje.

Legemiddelverket godtar Sanofis estimer for forventet markedsandel for IsaPd (28 %), da dette gir estimer for antall pasienter på IsaPd i tredje og senere behandlingslinjer som korresponderer godt med anslag fra norske klinikere, etter å ha oppjustert antall pasienter totalt sett.



Konkurrerende behandlingsregimer og markedsandeler dersom IsaPd innføres – grad av fortregning  
Sanofi antar at IsaPd helt eller delvis vil erstatte samtlige behandlinger som i dag blir gitt i tredje behandlingslinje. De har lagt til grunn at IsaPd fullstendig vil fortrenge behandling med Pd fra det andre året etter innføring, og dette utgjør 18 % av det totale markedet i tredjelinje. I tillegg estimeres det at IsaPd, fra det andre budsjettåret, vil ta ytterligere 2,5 % av markedet fra hver av de andre legemiddelregimene som inngår i analysen, dvs. 10 % av markedet totalt fra andre behandlingsregimer enn Pd. Se tabell A2.2 for de aktuelle behandlingsregimene som inngår.

*Legemiddelverkets vurdering:*

Legemiddelverket vurderer at det ikke er rimelig at Pd fortrenses fullstendig dersom IsaPd innføres, slik Sanofi legger til grunn. Tilbakemeldingen fra norske klinikere har vært noe variert angående i hvilken rekkefølge de ulike behandlingene vil gis og hvilken behandling som i størst grad vil fortrenses dersom IsaPd innføres, men det synes å være en generell konsensus om at behandlingen i all hovedsak vil være aktuell for pasienter som ellers ville ha blitt behandlet med daratumumab monoterapi eller pomalidomid i kombinasjon med deksametason (Pd), eller begge i påfølgende linjer. Videre er tilbakemeldingen at det ikke er sannsynlig at noen av disse behandlingene vil erstattes fullstendig. Hvor stort markedsopptak IsaPd vil ha fra hver av disse er usikkert, men som en forenkling har Legemiddelverket i sin budsjettanalyse lagt til grunn at opptaket fra Pd og daratumumab monoterapi er like stort. Klinikere har gitt tilbakemelding om at det er lite sannsynlig at andre behandlingsregimer vil fortrenses i særlig grad. For å forenkle budsjettanalysen, legger Legemiddelverket derfor til grunn at IsaPd kun vil ta markedsandeler fra dara monoterapi og Pd dersom kombinasjonen innføres.

Gitt at IsaPd sin markedsandel fra år to anslås å være 28 % (som i Sanofis analyse), medfører Legemiddelverkets endringer at 14 prosentpoeng kommer fra Pd (18 i Sanofis analyse) og 14 prosentpoeng kommer fra daratumumab monoterapi (2,5 i Sanofis analyse). Ingen markedsandeler tas fra øvrige legemiddelkombinasjoner (2,5 prosentpoeng per legemiddelkombinasjon i Sanofis analyse).

Legemiddelverkets anslag for antall pasienter som forventes å bli behandlet med IsaPd, samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene etter innføring, presenteres i Tabell A2.3. Dette gjelder for situasjonen der IsaPd besluttes å tas i bruk. Dersom legemiddelkombinasjonen til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell A2.4.

*Tabell A2.3: Legemiddelverkets anslag for antall pasienter som forventes å motta de ulike behandlingsregimene fra tredjelinje, over de neste fem årene, dersom IsaPd innføres. Markedsandeler i parentes.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>IsaPd</b>	49 (14)	101 (28)	104 (28)	107 (28)	110 (28)
<b>Dara mono</b>	71 (20)	48 (13)	49 (13)	50 (13)	52 (13)
<b>Pd</b>	39 (11)	14 (4)	15 (4)	15 (4)	16 (4)
<b>Andre regimer</b>	192 (55)	198 (55)	204 (55)	210 (55)	216 (55)
<b>Totalt</b>	350 (100)	361 (100)	371 (100)	382 (100)	394 (100)

Tabell A2.4: Legemiddelverkets anslag for antall pasienter som forventes å motta de ulike behandlingsregimene fra tredjelinje, over de neste fem årene, dersom IsaPd ikke innføres. Markedsandeler i parentes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>IsaPd</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Dara mono</b>	95 (27)	98 (27)	101 (27)	104 (27)	107 (27)
<b>Pd</b>	63 (18)	65 (18)	67 (18)	69 (18)	71 (18)
<b>Andre regimer</b>	192 (55)	198 (55)	204 (55)	210 (55)	216 (55)
<b>Totalt</b>	350 (100)	361 (100)	372 (100)	383 (100)	394 (100)

#### Oppsummering estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket legger Sanofis budsjettanalyse til grunn, men gjør følgende endringer:

- Beregner budsjettkonsekvenser samlet for bruk i tredje og senere linjer, med utgangspunkt i Sanofis analyse for tredjelinje
- Det totale antallet myelomatosepasienter i tredjelinje i det første budsjettåret oppjusteres fra 192 til 350
- Dersom IsaPd innføres, antas det at metoden delvis vil erstatte daratumumab monoterapi og Pd. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert andre behandlingsregimer i sin budsjettanalyse, slik Sanofi har gjort
- Anslaget for IsaPd sitt markedsopptak fra Pd dersom metoden innføres nedjusteres fra 9 % til 7 % i det første budsjettåret, og fra 18 % til 14 % i påfølgende budsjettår
- Anslaget for IsaPd sitt markedsopptak fra daratumumab monoterapi dersom metoden innføres oppjusteres fra 1,25 % til 7 % i det første budsjettåret, og fra 2,5 % til 14 % i påfølgende budsjettår

#### **A2.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient**

Sanofi har inkludert legemiddel- og administrasjonskostnader (maksimal AUP inkl. mva, uten diskontering) i budsjettanalysen, og det er tatt hensyn til svinn (kostnad for hele hetteglass og helt antall tabletter er lagt til grunn). Dosering er i henhold til godkjente preparatomtaler, foruten for deksametason (20 mg ukentlig i innsendt budsjettanalyse vs. 40 mg ukentlig anbefalt). Sanofi har ikke gjort noen antakelser om ulik doseintensitet mellom behandlingene som inngår. Behandlingslengde er basert på studiedata for de ulike legemidlene, og er mindre enn ett år for de fleste av de inkluderte behandlingsregimene, se Tabell A2.5. Det er ikke inkludert kostnader til påfølgende behandling. Sanofi har antatt at prisen for pomalidomid (Imnovid) vil reduseres med 55 % fra år to grunnet patentutløp og mulighet for generisk konkurranse.

Tabell A2.5: Behandlingslengde for de ulike behandlingsregimene inkludert i Sanofis budsjettanalyse

Treatment regimen	Treatment length	Source
Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone (IsaPd)	41 weeks	ICARIA-MM
Pomalidomide and dexamethasone (Pd)	24 weeks	ICARIA-MM
Carfilzomib and dexamethasone (Kd)	39.9 weeks	Dimopoulos, Moreau (30)
Daratumumab monotherapy (dara mono)	14.78 weeks	Usmani, Weiss (13)
Lenalidomide and dexamethasone (Rd)	209 weeks	Dimopoulos, Swern (31)
Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd)	58.26 weeks	Spencer, Lentzsch (32)
Bortezomib and dexamethasone (Vd)	8 weeks	Felleskatalogen (33)
Bendamustine	12 weeks	Felleskatalogen (34)

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket godtar i hovedsak Sanofis fremgangsmåte for å beregne legemiddelkostnader per pasient, men gjør noen endringer:

- Kun legemiddelutgifter inkluderes i Legemiddelverkets estimat for budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, dvs. at administrasjonskostnader ikke tas med i analysen, jf. Legemiddelverkets retningslinjer (19).
- Kun IsaPd, Pd og dara mono inkluderes i Legemiddelverkets analyse, jf. tidligere avsnitt om konkurrerende behandlingsregimer.
- Alle legemiddelpriser oppdateres til dagens gjeldende priser (maksimal AUP inkludert mva.). Legemiddelverket utfører også en analyse der LIS AUP inkludert mva. benyttes for inkluderte legemidler.
- Legemiddelverket legger til grunn at doseringen av deksametason når gitt i kombinasjon med pomalidomid, med eller uten isatuximab, er 40 mg ukentlig.
- 55 % reduksjon i pomalidomidprisen fra år to legges ikke til grunn i Legemiddelverkets analyse, da det er usikkert når det eventuelt vil foreligge generisk konkurranse og hvor stor prisreduksjon dette vil føre til. Legemiddelverket vil likevel vise hva budsjettkonsekvensene blir dersom Sanofis antakelser om prisreduksjon legges til grunn.

Tabell A2.6: Legemiddelpriser i Legemiddelverkets budsjettanalyse (NOK)

Handelsnavn (virkestoff)	Pakningsstørrelse	Dosering	Dose per administrasjon*	Maksimal AUP Inkl. mva.	Kost per dose (inkl. svinn)	Kost per syklus (28 dager)
Sarclisa (isatuksimab)	Hetteglass 1x5 mL, 20 mg/mL	10 mg/kg (iv) ukentlig i syklus 1, deretter annenhver uke	733 mg  Inkl svinn: 800 mg	7 908,50	63 268	Syklus 1: 253 072  Fra syklus 2: 126 536
Imnovid (pomalidomid)	Kapsler 4 mg, 21 stk	4 mg (po) på dag 1-21 i hver syklus a 28 dager	4 mg	100 439 ,30	4 783	100 439
Neofordex (deksametason)	Tabletter 40 mg, 10 stk	40 mg ukentlig	40 mg	1 365,00	137	546
Darzalex (daratumumab)	Hetteglass 1x20 mL, 20 mg/mL	16 mg/kg (iv) ukentlig i uke 1-8, annenhver uke i uke 9-24, hver fjerde uke fra uke 25	1172,8 mg  Inkl svinn: 1200 mg	24 281	72 843	Syklus 1+2: 291 372  Syklus 3-6: 145 686  Fra syklus 7: 72 843

\*Med utgangspunkt i følgende pasientegenskaper: 73,3 kg/ BSA 1,8

Tabell A2.7: Legemiddelutgifter per pasient per år (Legemiddelverkets analyse). Basert på maksimal AUP inkl. mva, uten diskontering. Administrasjonskostnader er ikke inkludert, heller ikke antakelser om prisreduksjon for pomalidomid.

Isatuksimab, pomalidomid og deksametason	2 498 633
Pomalidomid og deksametason	605 912
Daratumumab monoterapi	874 116

Tabell A2.8: Legemiddelutgifter per pasient per år (Legemiddelverkets analyse). Basert på LIS AUP inkl. mva, uten diskontering, og Sanofis antakelser om dosering, svinn og behandlingsslengde. Administrasjonskostnader er ikke inkludert, ei heller antakelser om prisreduksjon for pomalidomid.

Isatuksimab, pomalidomid og deksametason	██████████
Pomalidomid og deksametason	██████████
Daratumumab monoterapi	██████████

### A2.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell A2.9 og Tabell A2.10. Legemiddelverkets analyse inkluderer kun pasienter aktuell for behandling med IsaPd, Pd eller dara mono. Totale legemiddelkostnader for behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje er derfor større i virkeligheten enn hva som fremkommer i tabellene under. Ettersom Legemiddelverket antar at andre behandlingsregimer ikke vil fortrenses i nevneverdig grad dersom IsaPd innføres, er imidlertid ikke dette av betydning for estimering av budsjettvirkningene (differansen mellom scenariet der IsaPd får refusjon og scenariet der IsaPd ikke får refusjon).

Tabell A2.9: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av å innføre isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason fra tredje behandlingslinje (i millioner NOK, basert på maks AUP inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPd får refusjon	208	303	312	321	331
IsaPd ikke refundert	121	125	129	133	137
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	86	178	183	188	194

Tabell A2.10: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (i millioner NOK, basert på LIS AUP inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPd får refusjon					
IsaPd ikke refundert					
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>					

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle myelomatosepasienter fra tredjelinje med IsaPd vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på 194 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen, og [REDACTED] basert på LIS AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

I Sanofis innsendte budsjettanalyse, med de forutsetninger som er beskrevet i ovenstående avsnitt, er estimerte budsjettvirkninger av å innføre IsaPd 72 millioner NOK for tredjelinje og 45 millioner NOK for fjerdelinje, dvs. 118 millioner NOK totalt (basert på maksimal AUP inkludert mva) i det femte budsjettåret. I budsjettåret med de største estimerte budsjettkonsekvensene (år to i Sanofis analyse pga fullt markedsoptak men ingen prisreduksjon av pomalidomid enda), er estimerte budsjettvirkninger for tredje og fjerde linje samlet 139 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva).

Dersom Sanofis antakelse om fremtidig prisreduksjon for pomalidomid aksepteres, men alt annet holdes likt som i Legemiddelverkets budsjettanalyse, vil estimerte budsjettvirkninger være lavere fra år tre enn hva som fremkommer i tabellene over. I det femte budsjettåret vil estimerte budsjettvirkninger være om lag 149 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva), og [REDACTED] (basert på LIS AUP inkludert mva).

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen sett bort fra budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett og for helse- og omsorgssektoren samlet da de antas å være av liten betydning sammenlignet med spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Eventuelle andre utgifter eller innsparinger for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgssektoren vil sannsynligvis ha lite å si for de totale budsjettvirkningene, sett opp mot de høye legemiddelkostnadene.

## APPENDIKS 3: MATCHING ADJUSTED INDIRECT COMPARISON (MAIC) OF ISAPd WITH DARATUMUMAB

*Dette appendikset inneholder kun en beskrivelse av dokumentasjon innlevert av Sanofi. For Legemiddelverkets vurdering av den innsendte MAICen, henvises det til Kapittel 2.1.2.*

### Documentation submitted by Sanofi Aventis

#### Selected studies

Sanofi Aventis has conducted a systematic literature review (SLR) of the efficacy and safety of isatuximab and other relevant comparators for the treatment of RRMM. This SLR was undertaken according to the principles of systematic reviewing embodied in the Cochrane handbook (35) and guidance published by the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (36). The methods also conformed to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal submission requirements (37). A feasibility assessment of the potential for a network meta-analysis (NMA) highlighting any key sources of heterogeneity was presented in a comprehensive report. Sanofi Aventis has also conducted a matching adjusted indirect comparison (MAIC) of IsaPd with Daratumumab (Dara, 16mg) monotherapy, which is of interest for this HTA. This assessment will therefore focus on this particular comparison.

Prospective phase II-IV randomised controlled trials (RCTs) were eligible for inclusion in the SLR. Phase I clinical trials, non-comparative, retrospective studies, observational studies and case reports were not eligible for inclusion in the SLR. The systematic review was limited to studies published in the English language since 2000. Systematic reviews published in the last five years (since 2013) were checked to ensure that all their included studies had been identified and assessed for relevance. The following databases and information sources were searched:

Database / information source	Interface / URL
MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	Ovid SP
Embase	OvidSP
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Wiley Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	Wiley Cochrane Library
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	<a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a>
Health Technology Assessment (HTA) Database	<a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a>
ClinicalTrials.gov	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct">https://www.clinicaltrials.gov/ct</a>
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	<a href="http://www.who.int/ictcp/en/">http://www.who.int/ictcp/en/</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) website	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
Drugs@FDA	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/</a>
European Medicines Agency (EMA) website	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/</a>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) website	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>

Key conferences were also searched for reports of relevant studies. The searches were originally conducted in October 2018 then updated in June 2019. Two reviewers independently undertook the record selection, with a third reviewer adjudicating any disagreements.

The following studies for IsaPd and Dara were identified via SLR:

- ICARIA-MM (9) is a Phase III, prospective, multicentre, randomised, open-label trial assessing the efficacy and safety of IsaPd versus Pd only for the treatment of adult patients with RRMM who have received at least 2 prior lines of therapy, including lenalidomide and a proteasome inhibitor. This trial is currently ongoing.
- SIRIUS (10) is a Phase II, randomised, multicentre, open-label, two-part trial evaluating the safety and efficacy of Darotherapy in MM patients previously treated with at least three lines of therapy (including proteasome inhibitors (PIs) and IMiDs) or who are refractory to both a PI and IMiD.
  - In Part 1, 34 patients were randomly allocated to receive Dara at 8mg/kg or 16mg/kg. After the first interim analysis, the 8mg/kg dose was discontinued and all patients crossed over to the 16mg/kg dose. A second interim analysis was conducted after another 25 patients were treated with 16mg/kg for at least 8 weeks in Stage 2, Part 1.
  - Part 2 of the trial was an expansion cohort with patients treated with Dara 16mg/kg to determine safety and efficacy. Dose reductions were not permitted in Part 2, and patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity; long-term follow-up began after treatment discontinuation.

### Assessment of heterogeneity

To assess homogeneity between trials, Sanofi Aventis used the Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) advice on best practice for the conduct of indirect and mixed treatment comparisons (38). In particular, Sanofi assessed quality of methods employed in conducting randomised trials (i.e randomization, blinding, duration of follow-up, loss to follow-up, risk of bias), confounding factors in relation to participant populations (i.e patient characteristics), confounding factors in relation to circumstances (i.e location, date of trials), similarity of treatments (common reference and interventions) and outcome measures.

Tabell 43 Comparison of study design

	ICARIA-MM	SIRIUS
Funder	Sanofi	Janssen Research and Development
Objective	To demonstrate the benefit of IsaPd in the prolongation of PFS as compared to Pd in patients with RRMM	To assess Dara in patients with refractory MM and an unmet medical need
Trial design	International, multi-centre, <b>open-label</b> , phase III RCT	International, multi-centre, open label, two-part trial design: initial phase II RCT (part 1) then <b>single-arm</b> (expansion cohort; parts 1 and 2)
Location (Country: sites)	24 countries: 102 sites	Canada, USA, Spain: 26 sites
Date of trial	Enrolment from Jan 2017 to November 2018 (study ongoing)	Sept 2013 to present
Primary and secondary outcomes	Primary: PFS Secondary: ORR, OS, TTP, DoR, safety, HRQoL, MRD rate	Primary: ORR Secondary: DoR, PFS, OS, clinical benefit rate, AEs
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>At least 2 prior lines of anti-myeloma therapy</b>, which must include at least 2 consecutive cycles of Len and a PI (Bort, Car or Ixa) given alone or in combination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Received ≥3 prior treatment lines</b> that included a PI and an IMiD, or had disease double refractory to the most recent PI and IMiD they had received</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients must have failed treatment with Len and/or a PI (Bort, Car or Ixa)</li> <li>▪ Refractory to the last line of treatment.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Responded to at least one prior treatment regimen</li> <li>▪ Received an alkylating agent alone or in combination with other myeloma treatments</li> <li>▪ Refractory to the last line of treatment.</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pom 4mg on days 1 to 21 of each 28 day cycle, dex 40mg weekly</li> <li>▪ ISA 10mg/kg QW in the first cycle then every 2 weeks, Pom 4mg on days 1 to 21, dex 40mg weekly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dara, 16mg/kg QW for 8 weeks (cycles 1 and 2) then every Q2W for 16 weeks (cycles 3 to 6), then every 4 weeks</li> <li>▪ Dara, 8mg/kg every 4 weeks continuously</li> </ul>
Permitted concomitant treatments	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pre-infusion: 15-30 minutes (but no longer than 60 minutes) before infusion</li> <li>▪ Acetaminophen (650 to 1000 mg) or equivalent</li> <li>▪ Ranitidine (50 mg) or equivalent</li> <li>▪ Diphenhydramine (25 to 50mg) or equivalent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pre-infusion medications 1 hour before dosing:</li> <li>▪ Methylprednisolone (100mg then 60mg)</li> <li>▪ Paracetamol (650 to 1000mg)</li> <li>▪ Diphenhydramine (25 to 50mg) or equivalent anti-histamine drug</li> <li>▪ Post-infusion medications:</li> <li>▪ Oral methylprednisone 20mg or equivalent on the 2 days after all Dara infusions</li> <li>▪ Permitted concomitant therapies included full supportive care, including:</li> <li>▪ Colony stimulating growth factors</li> <li>▪ Erythropoietin</li> <li>▪ Transfusion and hydration for prevention of myeloma-related kidney disease</li> <li>▪ Additional therapies were recommended for patients with compromised pulmonary function, including:</li> <li>▪ Antihistamine</li> <li>▪ Short acting <math>\beta_2</math> adrenergic receptor agonist aerosol</li> <li>▪ Other recommended concomitant therapies included bisphosphonates for patients with evidence of lytic destruction of bone or with osteopenia; tumour lysis syndrome prophylaxis (e.g., hydration, allopurinol) for at-risk patients with high tumour burden; pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis; and herpes zoster reactivation prophylaxis</li> </ul>

AE – adverse event; CBR – clinical benefit rate; DOR – duration of response; HRQoL – Health-Related Quality of Life; MM – multiple myeloma; MRD – minimal residual disease; NR – not reported; ORR – objective response rate; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; RCT – randomised controlled trial; RRMM – relapsed and refractory multiple myeloma; TTP – time to progression; TTNT – time to next treatment; TTR – time to relapse; VGPR – very good partial response.

Tabell 44 Comparison of endpoints and results

Definition of PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time from the date of randomisation to the date of first documentation of progressive disease or the date of death from any cause, whichever comes first.</li> <li>▪ Progression and response determined according to IMWG criteria by a blinded IRC</li> <li>▪ Intention to treat (ITT) population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time between the date of first dose and either disease progression or death, whichever occurred first.</li> <li>▪ Relapse from complete response was not considered as disease progression</li> <li>▪ Progression and response determined according to IMWG criteria by a blinded IRC</li> <li>▪ All treated patients with <math>\geq 1</math> post-treatment response</li> </ul>
Median follow-up time (months)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11.56 for IsaPd and 11.73 for Pd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 9.3 (Jan 2015) for Dara 16mg</li> </ul>
Number analysed	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 154 for IsaPd and 153 for Pd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 106 for Dara 16mg</li> </ul>

PFS results: median PFS (95%CI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>11.53 (8.94- 13.90) for IsaPd</li> <li>6.47 (4.47- 8.28) for Pd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3.7 (2.8 - 4.6) for Dara 16mg</li> </ul>
Definition of OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>The time from randomization to the date of death from any cause, ITT population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time from the date of first dose of daratumumab to the date of death from any cause, ITT population</li> </ul>
OS results: median OS (95%CI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not reached</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>17.5 (13.7-not reached)</li> </ul>
OS results: KM % at 12months	<ul style="list-style-type: none"> <li>95.4% for IsaPd, 90.1% for Pd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>64.8% (51.2–75.5) for Dara 16mg</li> </ul>
Definition of ORR	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR criteria: proportion of patients with sCR, CR, VGPR and PR</li> <li>IRC assessed according to IMWG criteria, ITT population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR criteria: proportion of patients with sCR, CR, VGPR and PR</li> <li>IRC assessed according to IMWG criteria, ITT population</li> </ul>
% ORR	<ul style="list-style-type: none"> <li>60.4% for IsaPd, 35.3% for Pd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>29.2% for Dara 16mg</li> </ul>

Tabell 45 Risk of bias assessment

Trial identifier	Was the randomisation method adequate?	Was the allocation adequately concealed?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
ICARIA MM	Yes: Patients were randomised according to an interactive response system and stratified according to age and prior therapy.	Yes: A centralised interactive response system was used to allocate patients	Unclear: Authors stated that the baseline characteristics of the two groups were generally well balanced with the exception of gender and geographical region, but no statistical analysis conducted.	No: Open-label. Disease response assessments were evaluated based on radiological and central laboratory assessments by the IRC which was blinded to treatment group allocation.	Unclear: Higher rate of discontinuation due to disease progression in the Pd group: 57.5% vs 42.9% in the IsaPd group	No: There was no evidence of selective reporting. All specified outcomes were reported	Yes: the ITT analysis was reported and included all patients randomised for efficacy outcomes. Details of patient censoring also provided
SIRIUS	Yes for Part 1 stage 1 only  Central randomisation via an interactive web response system, with patients randomly allocated (1:1) to treatments by a computer-generated randomisation schedule produced under supervision by the vendor, which used permuted blocks and stratification by ISS stage and refractory status.	Unclear: No one was masked to treatment assignment, but use of an interactive web response system suggests that the person randomising was not able to predict the next allocation.	Unclear: Baseline characteristics only provided for patients randomised to the Dara 8 mg/kg group (n=18), and not those randomised to Dara 16 mg/kg (n=16). Baseline characteristics of the 106 patients who received at least one dose of Dara 16 mg/kg were reported instead.	No: Open label.  IRC assessed response outcomes and reviewed disease evaluations blinded to treatment allocation.	Yes: Treatment arm with 8 mg/kg Dara was discontinued following the first interim analysis (part 1 stage 1 of trial) because the overall response rate did not meet the pre-specified criteria for continuation.  Discontinuations from the 16 mg/kg Dara group were reported overall for parts 1 and 2 of the trial and for all patients who received at least one dose, including the expansion cohorts, not just patients randomised to treatment.	No: There was no evidence of selective reporting. All specified outcomes were reported	No: The primary efficacy data set comprised all patients who received at least one dose of Dara and had at least one post treatment evaluation for response. All treated patients were used for analysis of safety. The 3 patients who initially received Dara 8 mg/kg then crossed over to Dara 16 mg/kg were analysed according to their randomised treatment. Standard censoring methods were used to account for missing time to event analyses; no data imputation was conducted for ORR analysis with patients who did not have at least one post-treatment evaluation classed as not evaluable.

Tabell 46 Comparison of GENbaseline characteristics

Trial identifier	Treatment arm	Time since diagnosis Median years (range)	ISS disease stage n (%)	Cytogenetic features n (%)	Lab tests		
					Serum LDH levels	Albumin levels	Renal function (creatinine levels [mL/min])
ICARIA-MM	IsaPd	4.5 (0.6- 18.4)	I: 36 (23.4) II: 49 (31.8) III: 42 (27.3) Unknown: 27 (17.5)	Del17p, t(4;14) or t(14;16) Absent: 105 (68.2) Present: 23 (14.9) Unknown: 17 (11)	≤ULN: 106 (68.8)	NR	NR
	Pd	4.1 (0.5- 20)	I: 41 (26.8) II: 48 (31.4) III: 44 (28.8) Unknown: 20 (13.2)	Del17p, t(4;14) or t(14;16) Absent: 80 (52.3) Present: 33 (21.6) Unknown: 33 (21.6)	≤ULN: 1062 (66.7)	NR	NR
SIRIUS	Dara 16mg	4.8 (1.1 to 23.8)	I: 26 (25) II: 40 (38) III: 40 (38)	t (4; 14): 9 (10) del17p 16: (17) del13q: 30 (32)	NR	NR	≥60: 60 (57%) 30 to <60: 42 (40%) <30: 4 (4%)

				amp1q21: 23 (24)		
--	--	--	--	------------------	--	--

Trial identifier	Treatment arm	Number of prior lines of therapy Median (range)	Number of prior lines of therapy n(%)	Refractory to Len n (%)	Prior therapies n (%)
ICARIA-MM	IsaPd	3 (2-11)	2: 45 (29.2) 3: 52 (33.8) 4: 32 (20.8) 5: 7 (4.5) 6: 6 (3.9) 7: 7 (4.5) ≥8: 5 (3.2)	144 (93.5)	Cyclophosphamide: 86 (55.8) Melphalan: 120 (77.9) Bort: 150 (97.4) Car: 34 (22.1) Ixa: 18 (11.7) Len: 154 (100) Thal: 70 (45.5) Doxorubicin: 35 (22.7) Dex: 153 (99.4) Prednisolone: 20 (13) Prednisone:24 (15.6) Prior SCT: 83 (53.9)
	Pd	3 (2-10)	2: 45 (29.4) 3: 58 (37.9) 4: 28 (18.3) 5: 8 (5.2) 6: 10 (6.5) 7: 2 (1.3) ≥8: 2 (1.3)	140 (91.5)	Cyclophosphamide: 90 (58.8) Melphalan: 122 (79.7) Bort: 150 (98) Car: 22 (28.8) Ixa: 13 (8.5) Len: 153 (100) Thal: 71 (46.4) Doxorubicin: 27 (17.6) Dex: 149 (97.4) Prednisolone: 14 (9.2) Prednisone:35 (22.9) Prior SCT: 90 (58.8)
SIRIUS	Dara 16mg	5 (2- 14)	>3: 87 (82)	93 (88)	Bort: 105 (99) Car: 53 (50) Len: 105 (99) Pom: 67 (63) Thal: 47 (44) Dex: 106 (100) ASCT: 85 (80) Radiotherapy: 37 (34.9) Chemotherapy: 106 (100) Alkylating agents: 85 (80.2) Anthracyclines: 55 (51.9)

### Variables used in MAIC

A MAIC adjusts for differences in patient characteristics between the trials, and can be used to compare treatments that are not connected by a common comparator(s) – this is known as an unanchored MAIC. The first step is to identify the key patient characteristics (reported in both trials) that might function as effect modifiers. In the case of an unanchored MAIC, NICE recommends that all variables commonly reported in both trials be included as default, as characteristics that are not effect modifiers may still be prognostic variables (39). Patients from the ICARIA-MM trial are then re-weighted such that overall, their key characteristics match those in the comparator trial. Effectively, the patients in the ICARIA-MM trial are re-weighted according to the probabilities that they would have been included in SIRIUS. The response in the re-weighted ICARIA-MM arm, IsaPd, can then be compared to the observed response in the comparator arm.

Sanofi included the following variables in the MAIC against SIRIUS:

- Age (median)

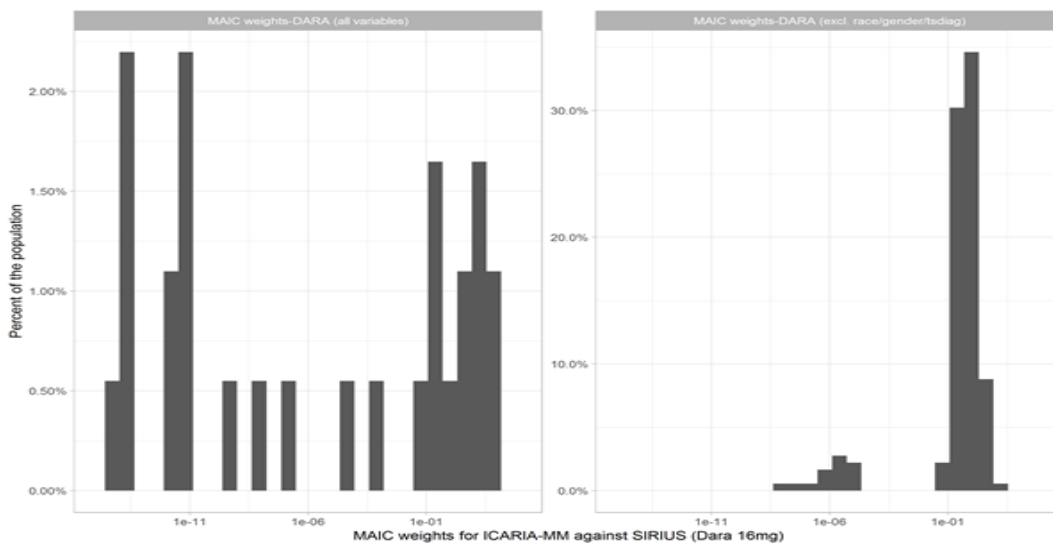
- **ECOG**
- Gender
- Ethnicity
- **The presence of t(4;14)**
- **The presence of DEL17p**
- **Creatinine clearance level, classified as above or below 60 MI/Min, or unknown.**
- **ISS stage at study entry**
- **Number of distinct prior lines (median)**
- Time since diagnosis (median)
- **Refractory to LEN**

When including all the variables, the model became saturated, leading to a very small effective sample size (ESS) of 5. After input from clinical expertise, it was considered that race, gender, and time since diagnosis were the least relevant variables. Removing these led to an ESS of 42 (limited matching), which is a drop from 154. The distribution of variables in the unweighted ICARIA-MM population, weighted ICARIA-MM and the target SIRIUS population is presented in table below. MAIC weights of ICARIA-MM against SIRIUS are presented in Figure 20. When restricted matching was used, most of the ICARIA-MM population was given a weight of about 0.1.

Tabell 47 Pre- and post-weighting covariate distribution for the MAIC comparing Icaria-MM vs SIRIUS

Variable	Original (ICARIA-MM)	Weighted (all vars)	Weighted (excl. Race, Gender, Time since diag.)	Target (SIRIUS)
Age (median)	68	71	63	63.5
Renal clearance <60 MI/Min	0.36	0	0.43	0.43
Renal clearance >=60 MI/Min	0.56	0.89	0.57	0.57
Renal clearance Unknown	0.08	0.11	0	0
Proportion with unknown del17bl status	0.91	1	0.85	0.85
Proportion with del17bl present	0.09	0	0.15	0.15
Proportion with ECOGBL=0	0.36	0.89	0.27	0.27
Proportion with ECOGBL=1	0.54	0.11	0.65	0.65
Proportion with ECOGBL=2	0.1	0	0.08	0.08
Prior lines of therapy (median)	3	3	5	5
Asian proportion	0.14	0		0.04
Black/African American proportion	0.01	0		0.14
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0.01	0		0
Proportion of unknown ethnicity	0.08	0.11		0.03
White proportion	0.77	0.89		0.79
Proportion with Unknown LEN status	0.06	0	0.01	0.01

Proportion with prior LEN	0.94	1	0.99	0.99
ISS Stage I	0.42	1	0.25	0.25
ISS Stage II	0.34	0	0.38	0.38
ISS Stage III	0.22	0	0.38	0.38
ISS Stage Unknown	0.02	0	0	0
Proportion female	0.42	0		0.51
Proportion male	0.58	1		0.49
Proportion with unknown t(4;14) status	0.92	0.91	0.92	0.92
Proportion with t(4;14) present	0.08	0.09	0.08	0.08
Time since diagnosis (median)	4.46	2.27		4.8



Figur 20 Histogram of MAIC weights for adjusting the ICARIA-MM population so that the covariate distribution is close to the SIRIUS population. All variables (left) and excluding race, gender, and time since diagnosis (right).

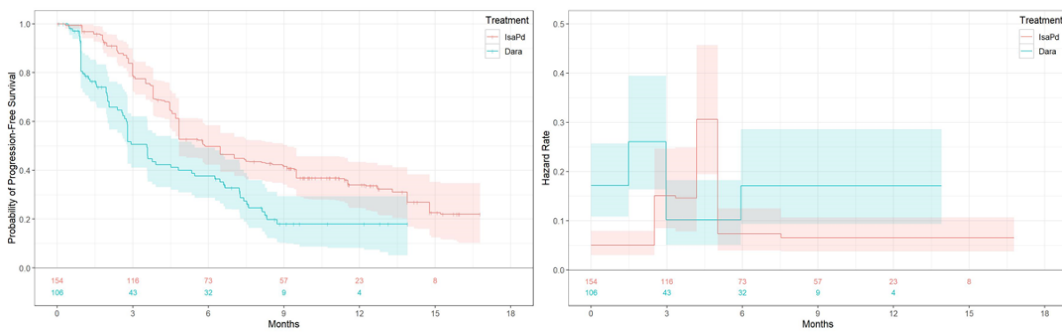
## MAIC results

Sanofi has presented various diagnostics plots (below) for proportionality of effect. Diagnostic plots for treatment effects were generated as plots of the negative log and the log-negative-log of survival probabilities against time (months) and the log of time. Additionally, diagnostic plots for the nature of treatment effects were produced using an extension of an approach proposed by Bagust and Beale and in accordance with recommendations from the NICE DSU TSD on survival analysis (40, 41). With this extended approach, an estimated treatment effect for each of four different treatment effect assumptions (i.e., constant shift in survival time, accelerated failure time, proportional hazards (PH), and proportional odds) were applied to failure times in the control group to obtain a counterfactual KM survival distribution for the control group reflecting the expected outcome had those patients received study treatment with the specified treatment effect assumption. The counterfactual control group

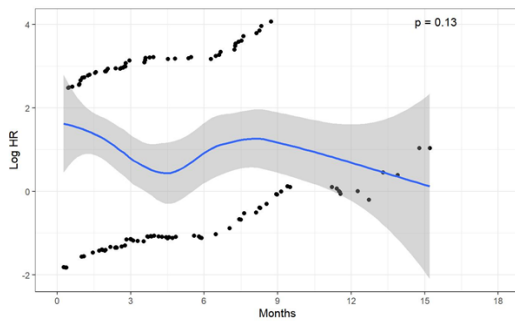
survival distributions were then compared with the observed survival distributions for the group receiving study treatment. If the treatment effect assumption is accurate, the two curves should overlap. This approach permits comparisons of different treatment effect assumptions on the same (natural) scale.

MAIC-adjusted PFS

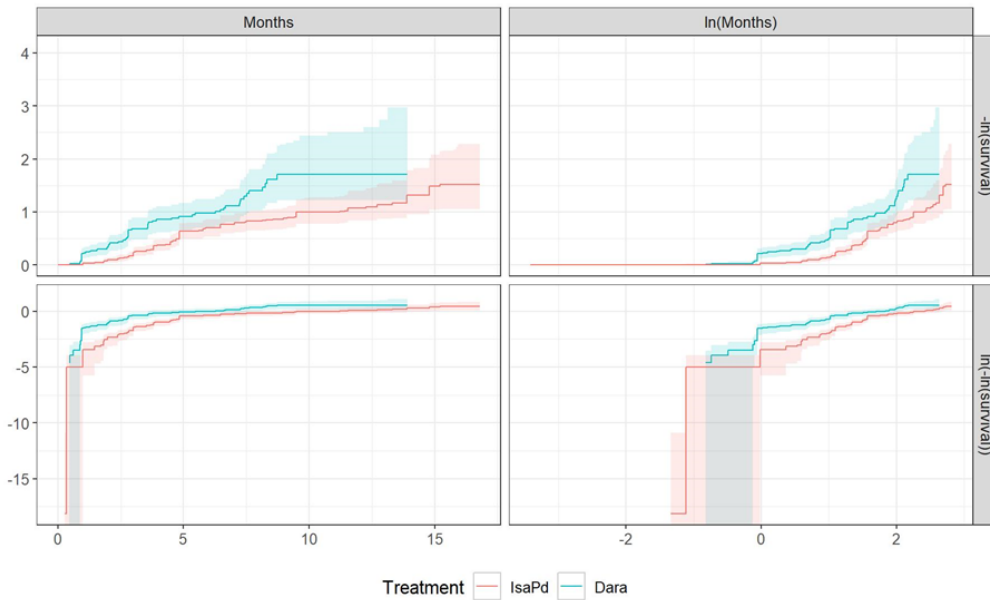
For PFS, Sanofi concluded that proportionality of effect holds.



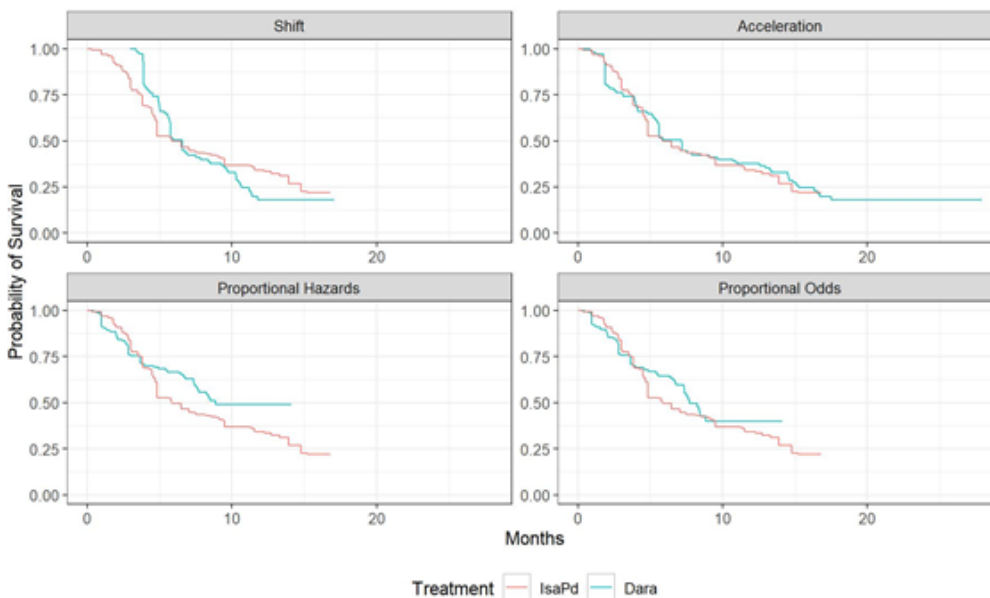
Figur 21 PFS KM survival distribution (left) and hazard rates (right).



Figur 22 Plot of Smoothed Curve fit to Schoenfeld Residuals for PFS for IsaPd versus Dara. Lack of significance and a lack of clear direction of the blue line could indicate proportional hazard.



Figur 23 Transformation diagnostics for MAIC-adjusted PFS of IsaPd vs Dara. Parallel lines in log cumulative hazard plot ( $\ln(-\ln(\text{survival}))$ ) could indicate proportional hazard.



Figur 24 Treatment Effect Overlay Diagnostic Plots. Curves should be overlaying for a constant treatment effect (shift, acceleration, proportional hazards or odds) to hold.

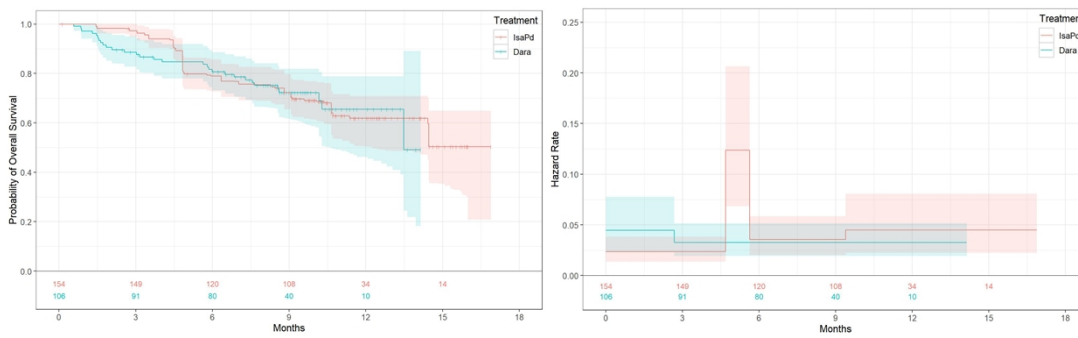
Results of the MAIC-weighted Cox proportional hazards regression on PFS for IsaPd versus Dara is shown below. Based on the 95% CIs, the difference in PFS between IsaPd and Dara is statistically significant in favour of IsaPd.

Tabell 48 Cox Regression on PFS for IsaPd versus Dara

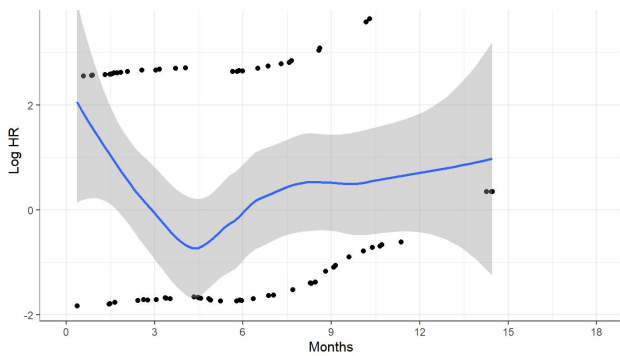
Parameter	Parameter Estimate	Standard Error	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
IsaPd vs. Dara	-0.648	0.159	0.523	0.383	0.714

MAIC-adjusted OS

For PFS, Sanofi concluded that proportionality of effect holds.

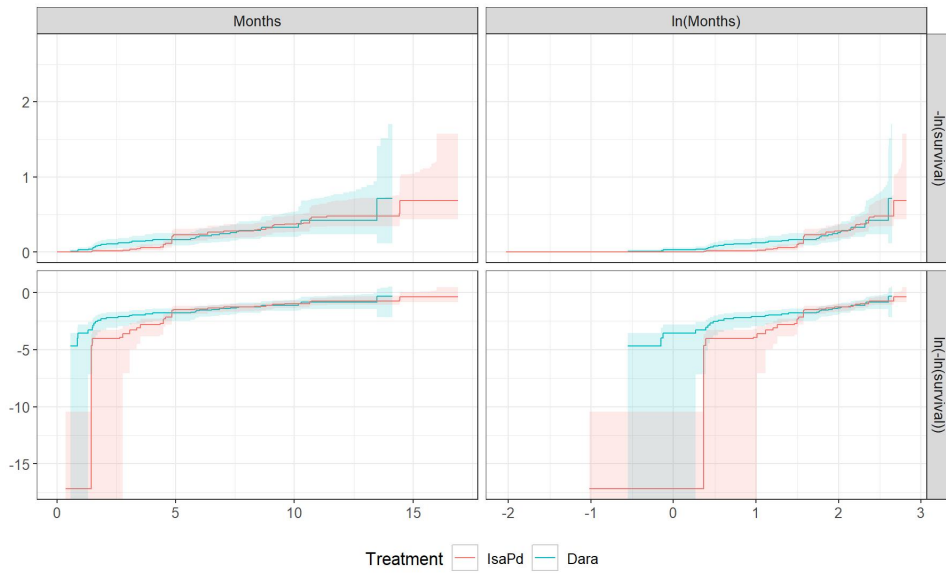


Figur 25 OS KM survival distribution (left) and hazard rates (right).

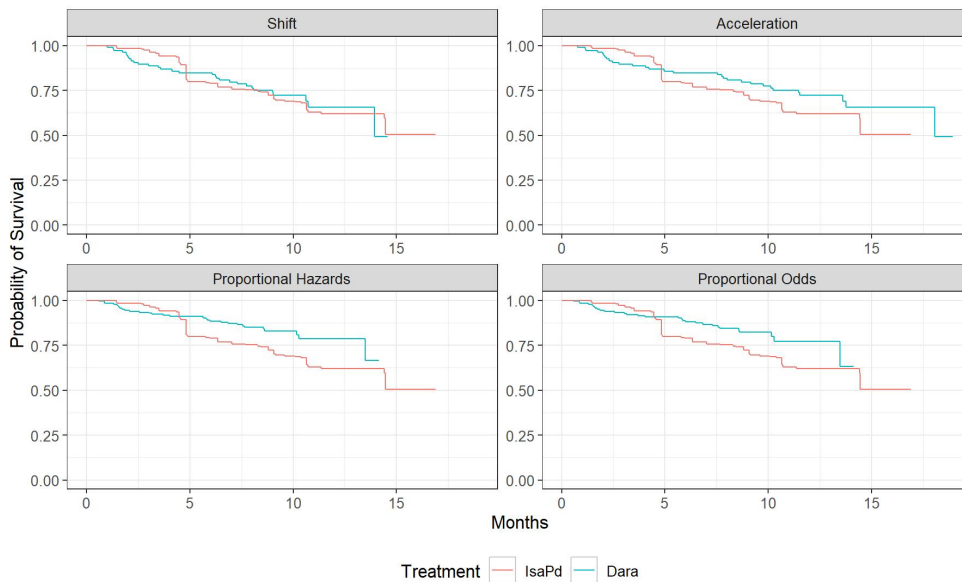


Figur 26 Plot of Smoothed Curve fit to Schoenfeld Residuals for OS for IsaPd versus Dara. Lack of significance and a lack of clear direction of the blue line could indicate proportional hazard.





Figur 27 Transformation diagnostics for MAIC-adjusted OS of IsaPd vs Dara. Parallel lines in log cumulative hazard plot ( $\ln(-\ln(\text{survival}))$ ) could indicate proportional hazard

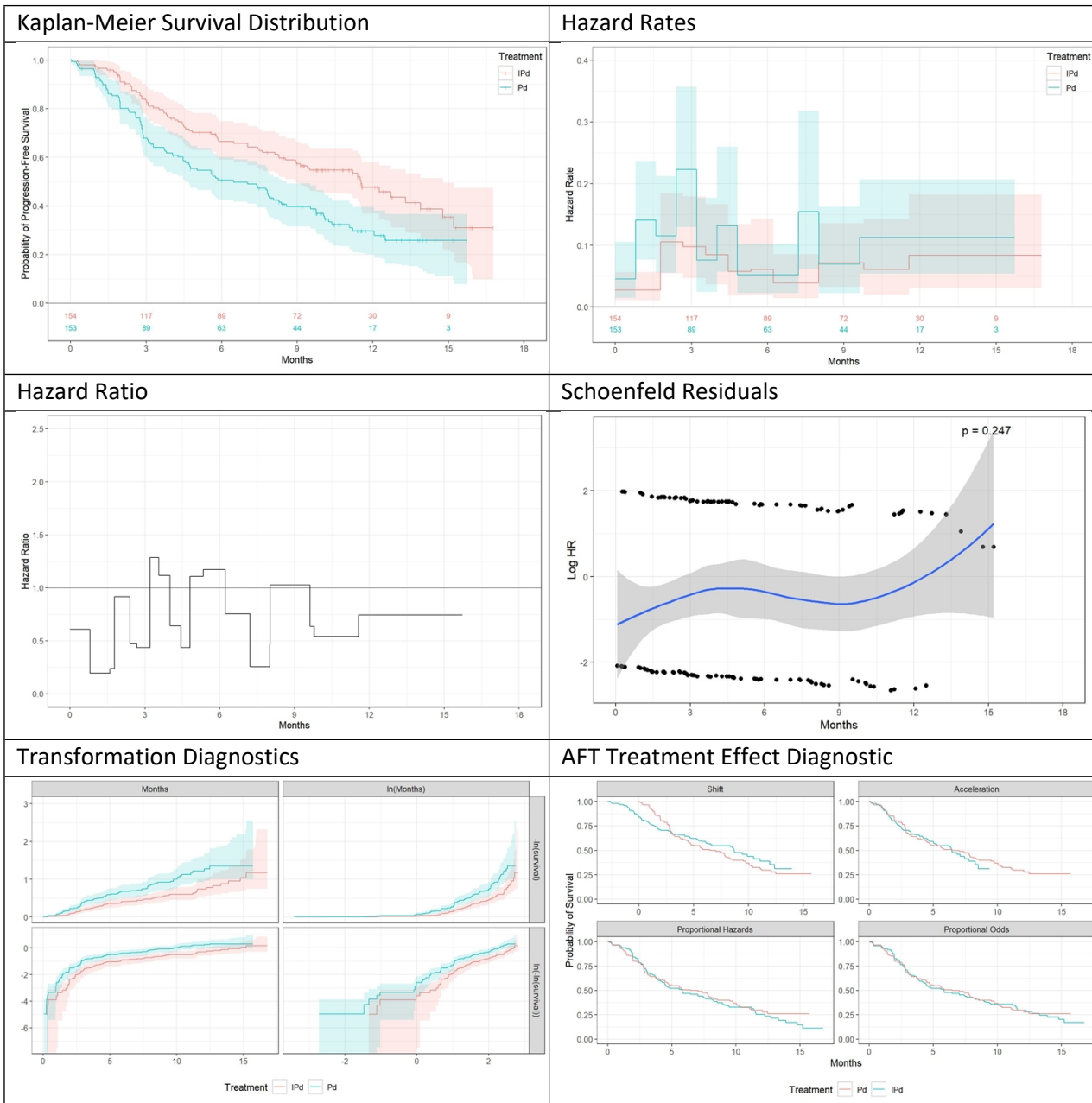


Figur 28 Treatment Effect Overlay Diagnostic Plots. Curves should be overlaying for a constant treatment effect (shift, acceleration, proportional hazards or odds) to hold.

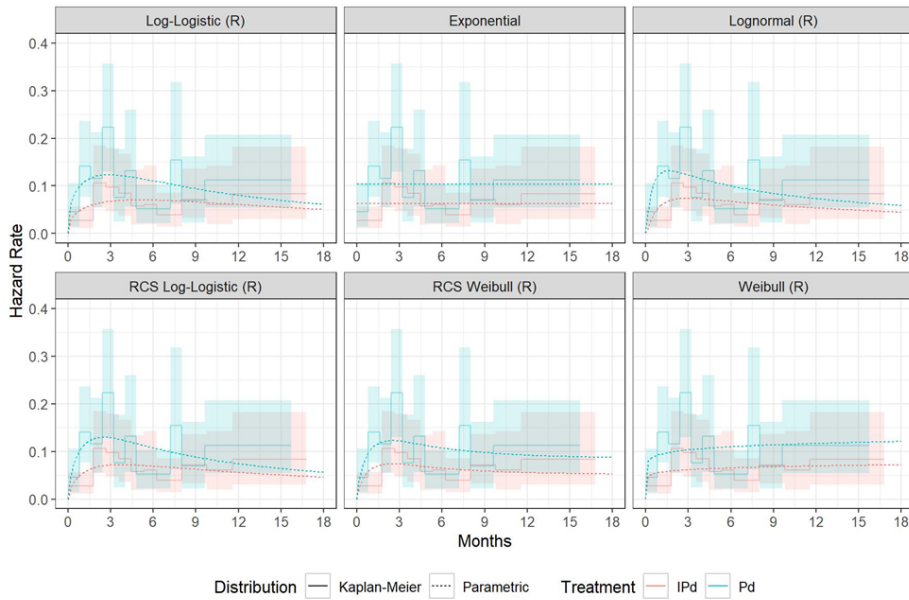
Results of the MAIC-weighted Cox proportional hazards regression on OS for IsaPd versus Dara is shown below. Based on the 95% CIs, the difference in OS between IsaPd and Dara is not statistically significant.

Tabell 49 Cox Regression on OS for IsaPd versus Dara

Parameter	Parameter Estimate	Standard Error	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
IsaPd vs Dara	-0.026	0.230	0.974	0.621	1.530

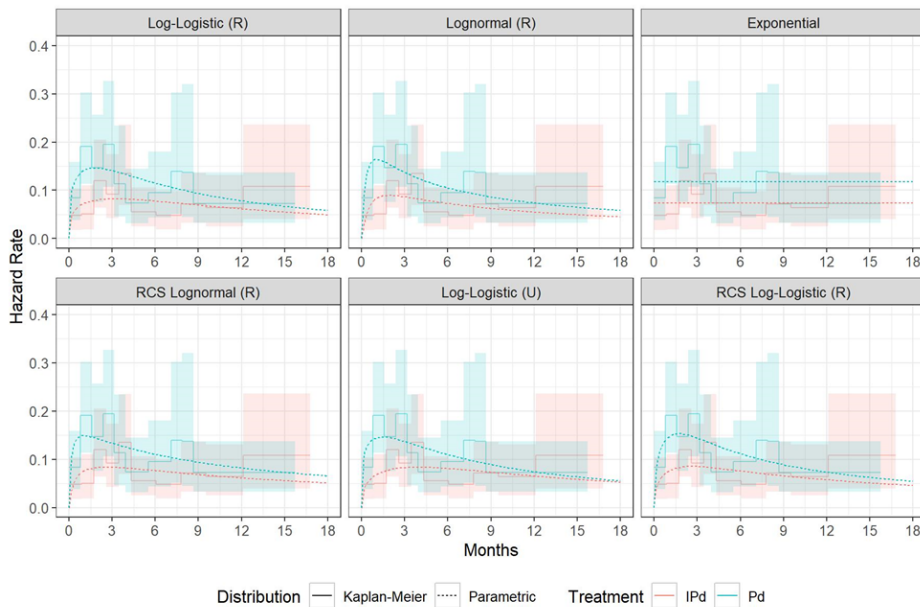


Figur 29 Progression-Free Survival for the 3L+ Population of ICARIA-MM, by Randomized Treatment

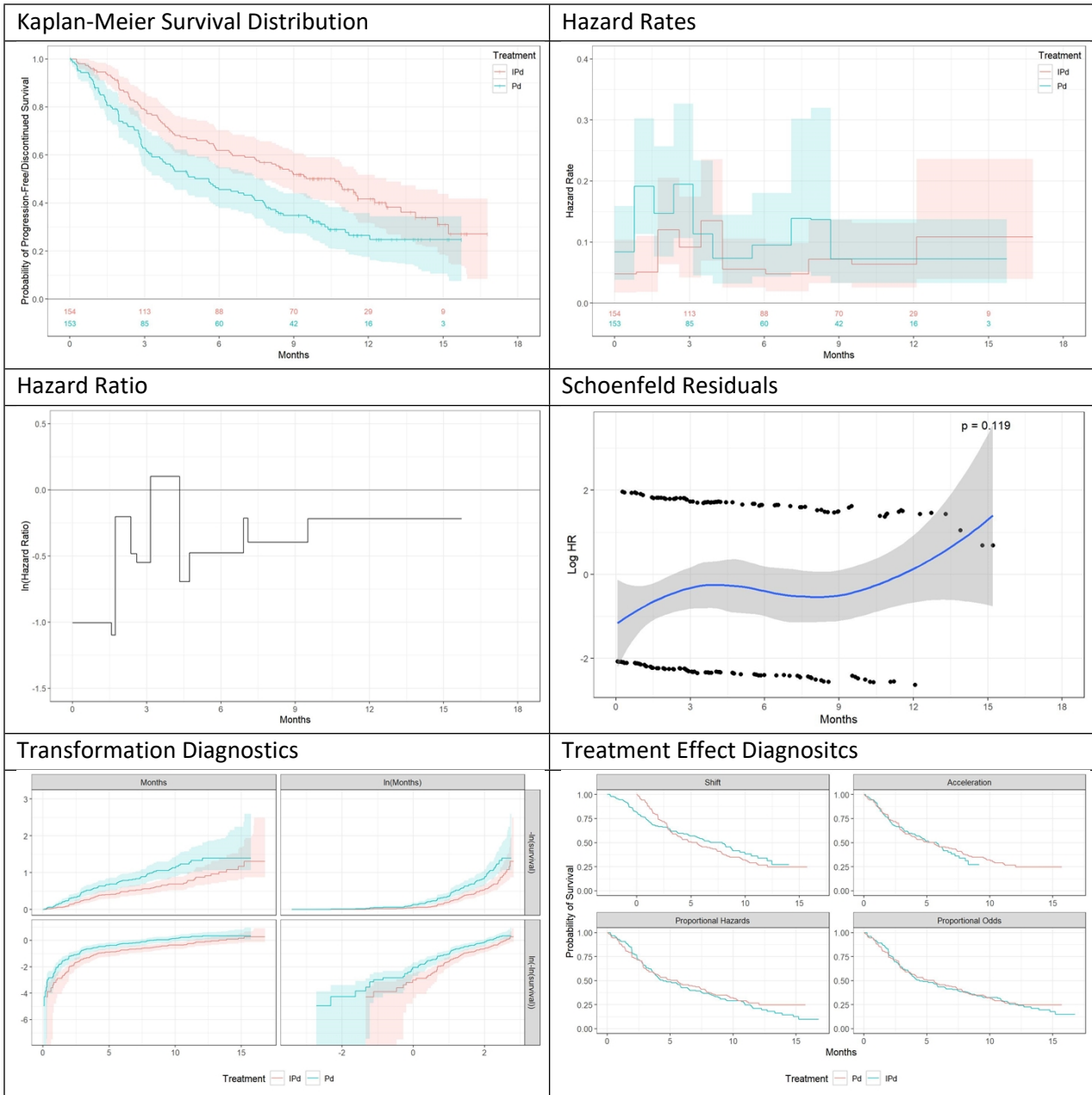


Figur 30 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to PFS for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

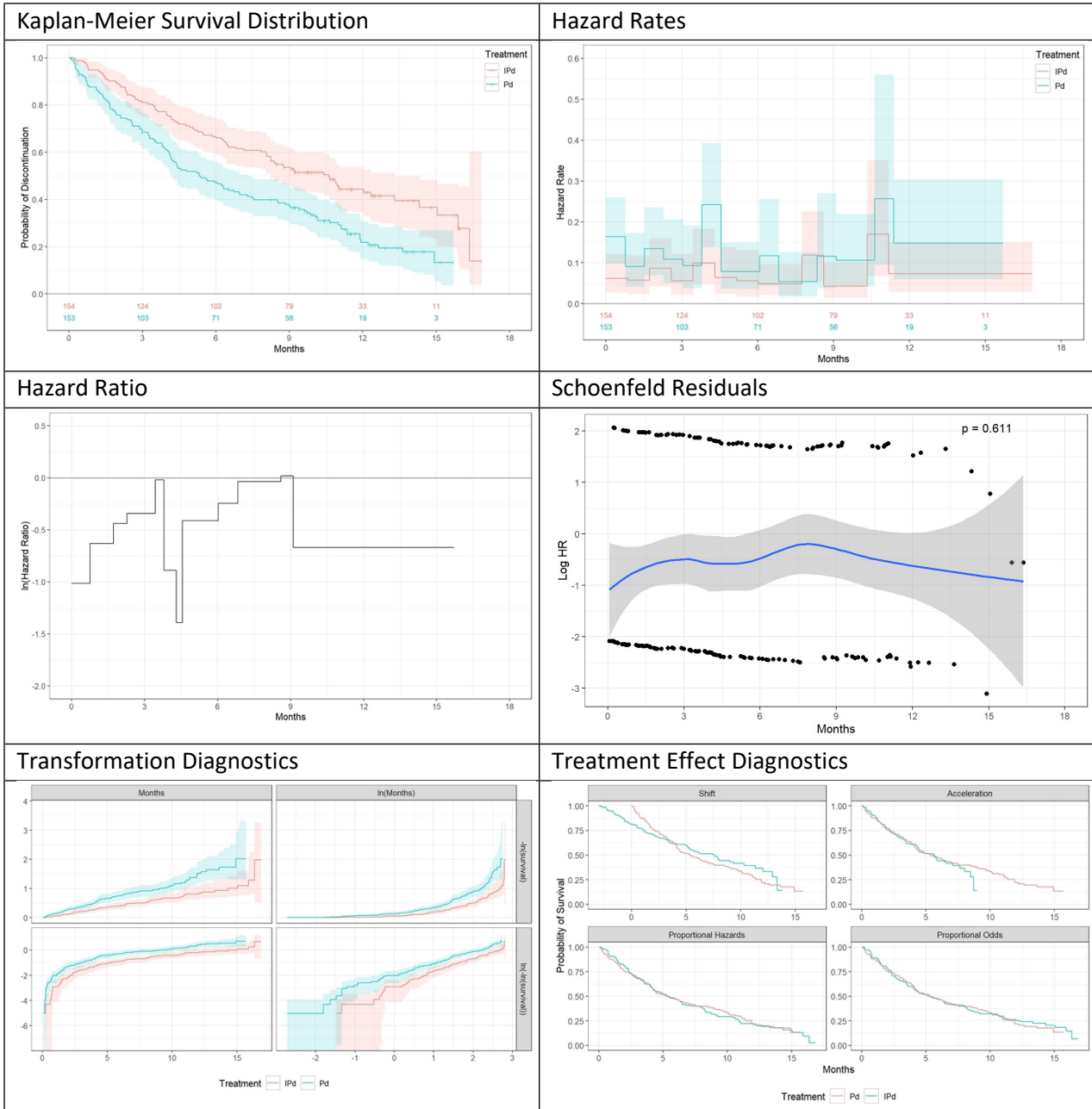
**Progression-Free Survival On-Treatment**



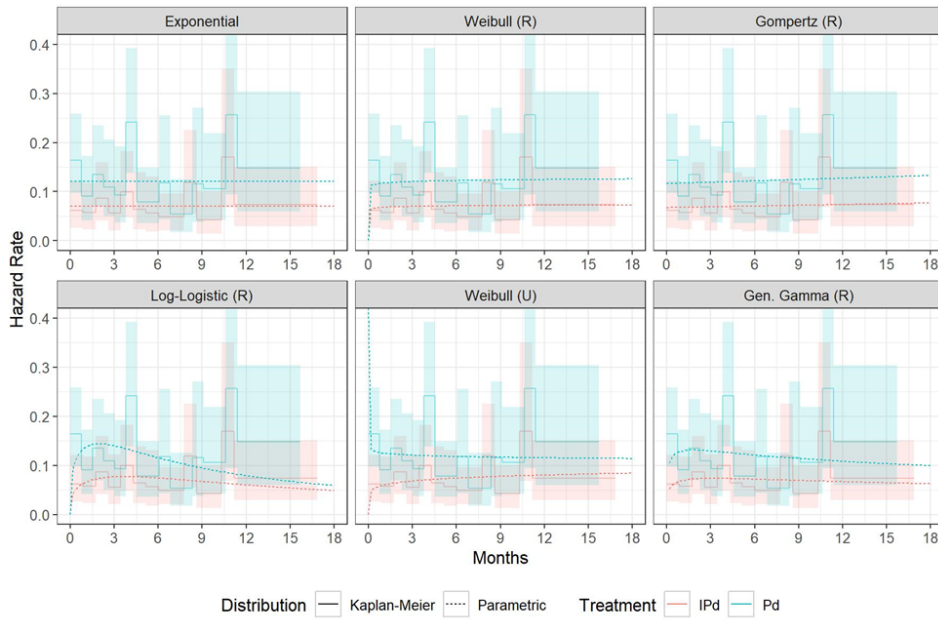
Figur 31 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to PFS On Treatment for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment



Time to Discontinuation

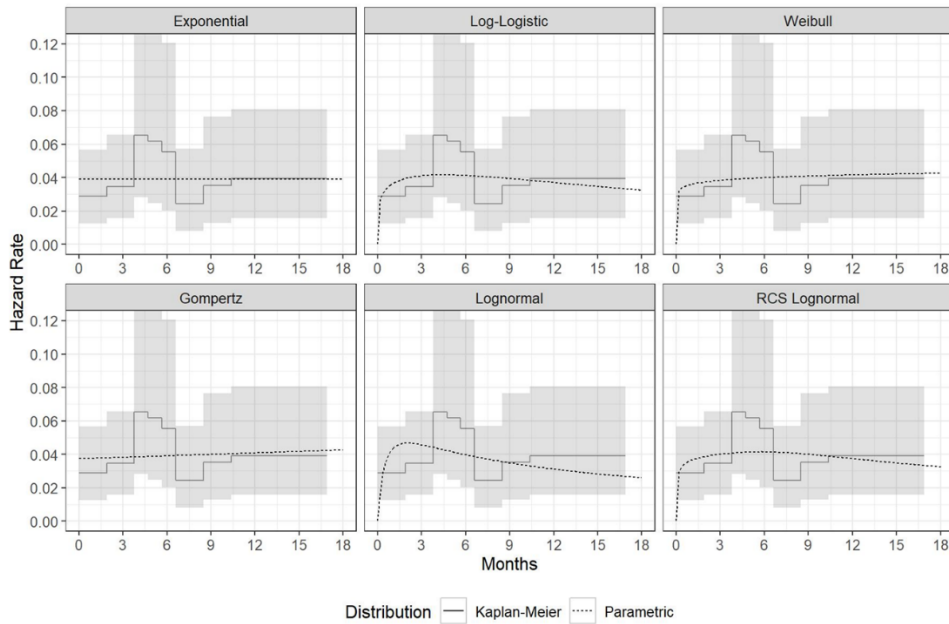


Figur 33 TTD for the 3L+ Population of ICARIA-MM, by Randomized Treatment

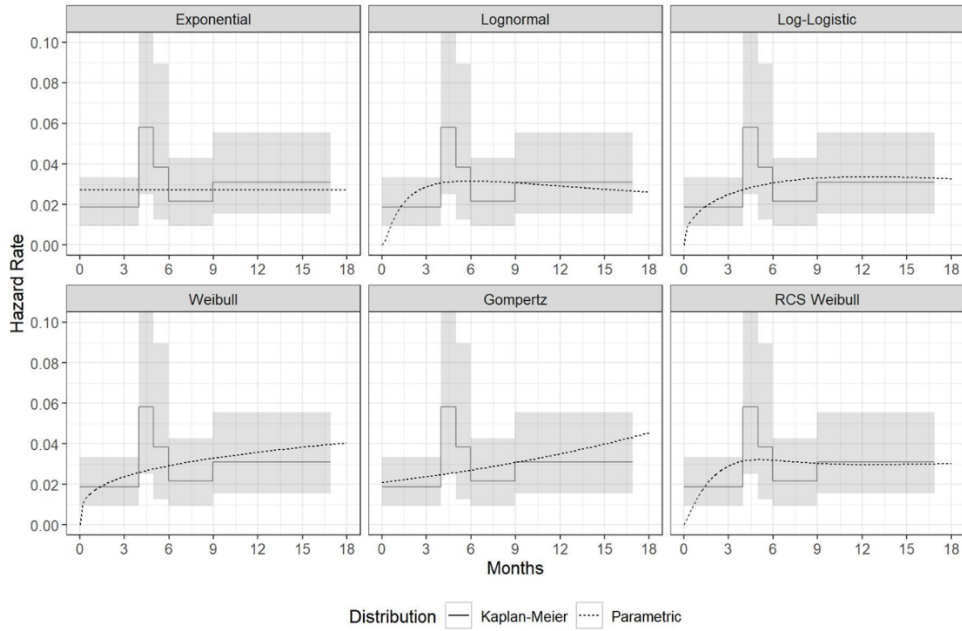


Figur 34 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to TTD for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

Overall survival



Figur 35 Hazard Rate to End of Trial Follow-Up, OS Pd-arm

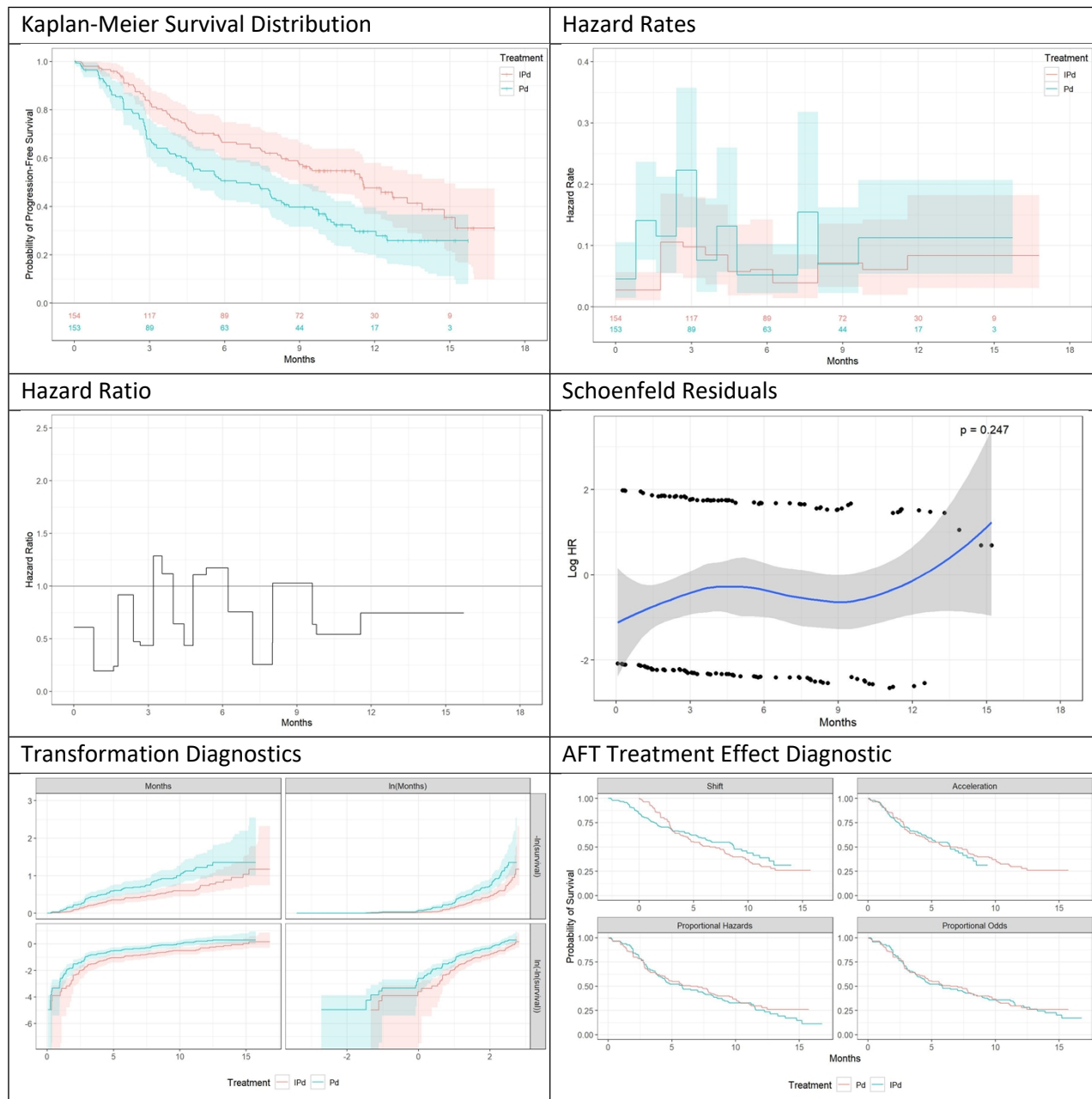


Figur 36 Hazard Rate to End of Trial Follow-Up, OS IsaPd-arm

# APPENDIKS 4: DIAGNOSTIC PLOTS FOR ISAPD AND PD EXTRAPOLATION

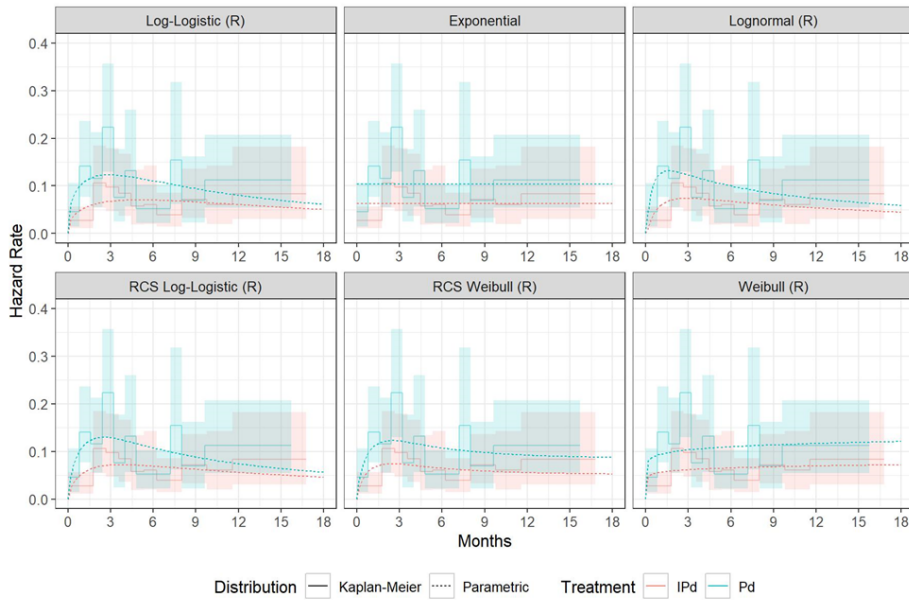
Documentation submitted by Sanofi Aventis

## Progression-Free Survival



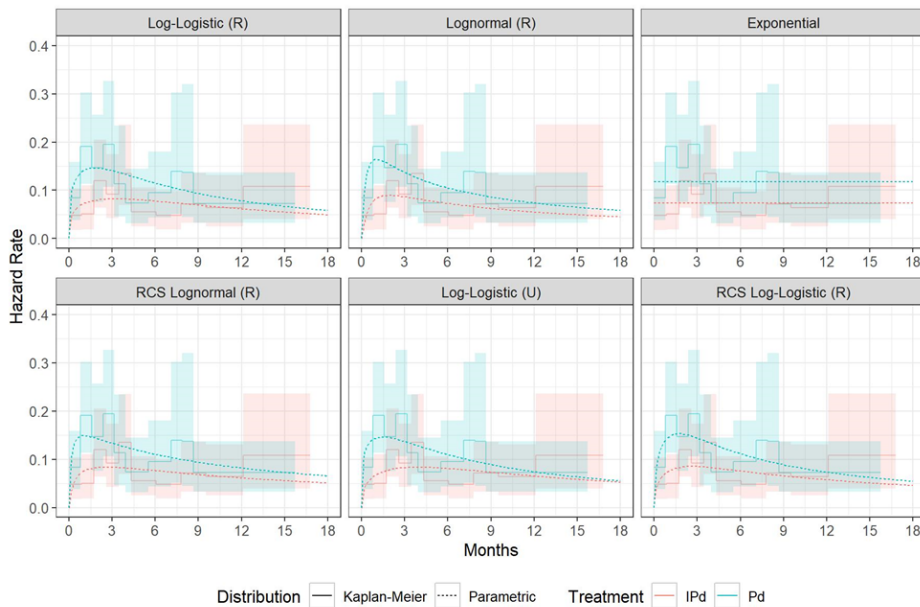
Figur 37 Progression-Free Survival for the 3L+ Population of ICARIA-MM, by Randomized Treatment



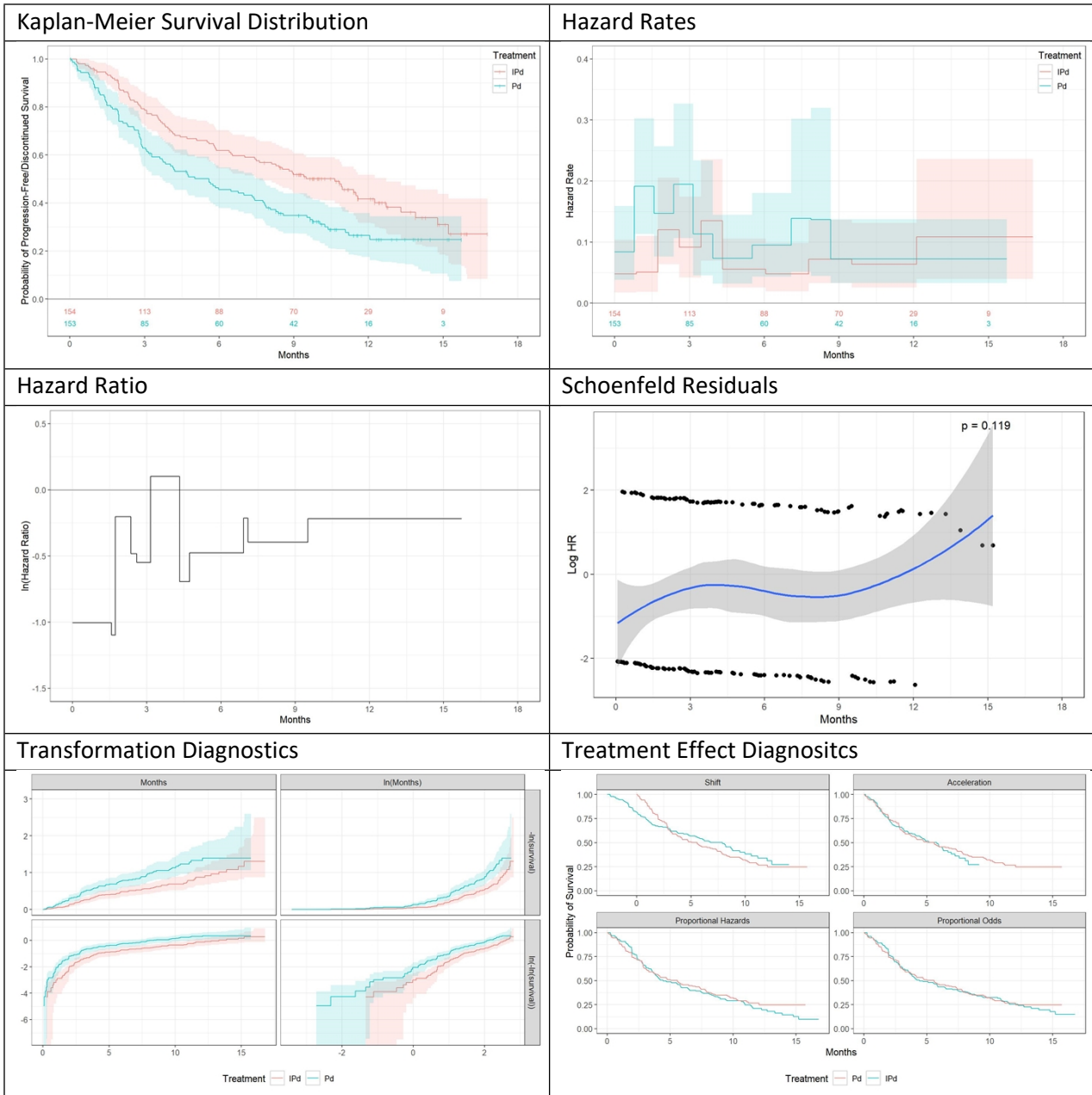


Figur 38 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to PFS for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

**Progression-Free Survival On-Treatment**

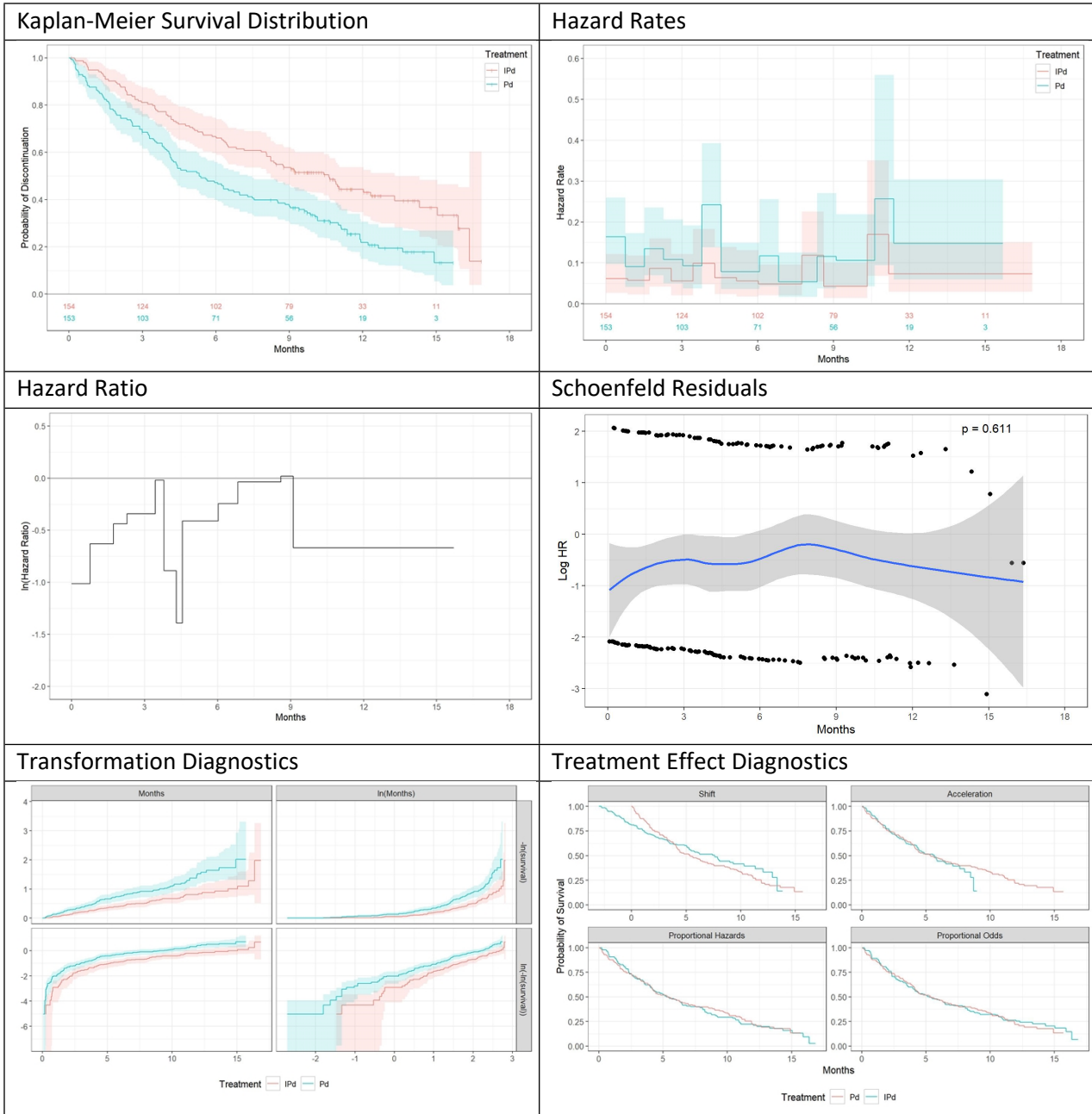


Figur 39 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to PFS On Treatment for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

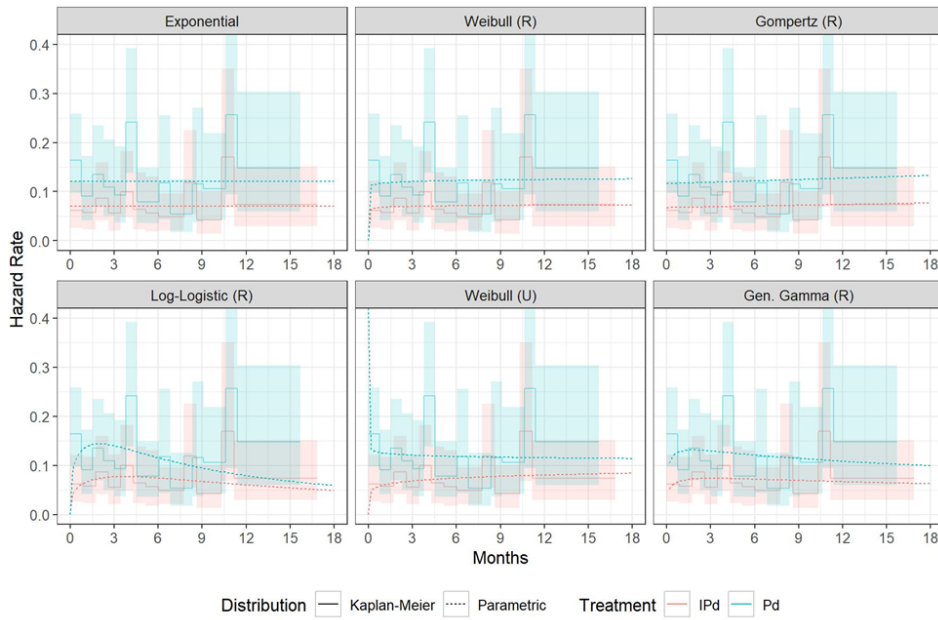


Figur 40 PFS On Treatment for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

Time to Discontinuation

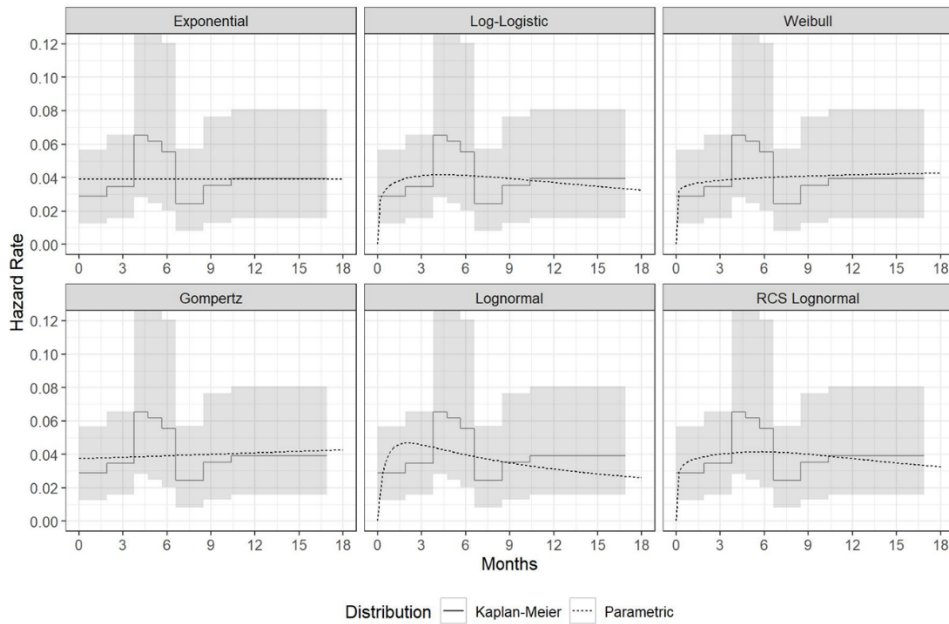


Figur 41 TTD for the 3L+ Population of ICARIA-MM, by Randomized Treatment

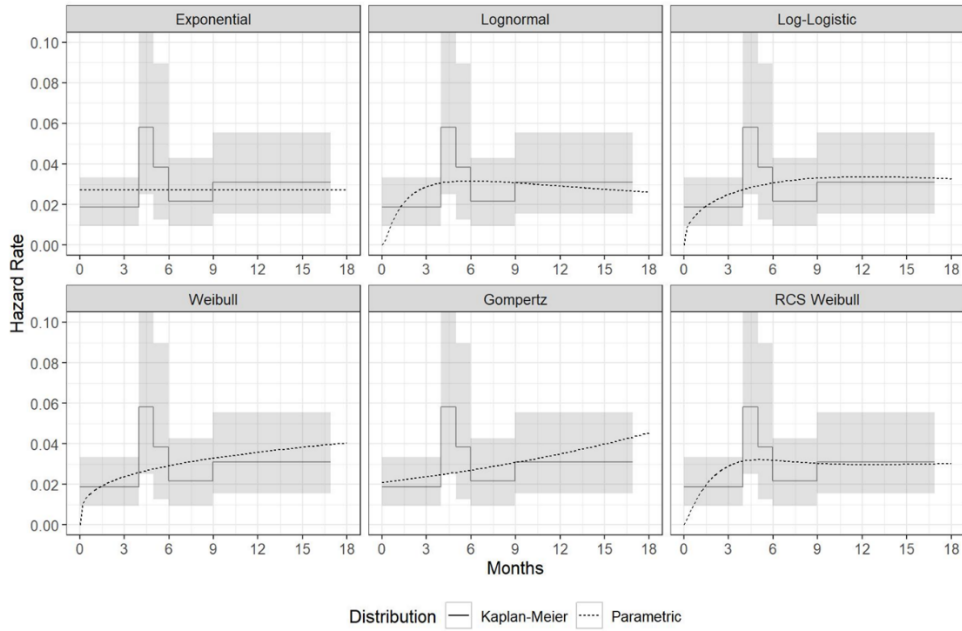


Figur 42 Hazard Rates for Parametric Survival Distributions Fit to TTD for the 3L+ Population from ICARIA-MM, by Randomized Treatment

Overall survival



Figur 43 Hazard Rate to End of Trial Follow-Up, OS Pd-arm



Figur 44 Hazard Rate to End of Trial Follow-Up, OS IsaPd-arm

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Sanofi vil med dette benytte muligheten til å komme med innspill angående ovennevnte sak. Slik Legemiddelverkets rapport fremstår er det svært vanskelig å forholde seg til hvorvidt kombinasjonsbehandlingen med isatuksimab (IsaPd) oppfyller prioriteringsforskriftens vilkår eller ikke. Dette skyldes at reell ICER ikke er synlig for leverandør. Overordnet er det viktig å påpeke at alle kostnadseffektivitetsanalyser er usikre. Slik sett gir det lite mening i å presentere kun ett tall på dette. Et veid gjennomsnitt eller forventningsverdi av ICER vil kunne styrke validiteten og motvirke at en kun ser på konservative anslag for enhver parameter. Sanofi belyser i det følgende de viktigste parameterne i metodevurderingen hvor en kan hevde at Legemiddelverket har benyttet en konservativ tilnærming.

### 1. Prisen på pomalidomid har stor innvirkning på kostnadseffektiviteten til kombinasjonsbehandlingen (IsaPd) – et snarlig patentutløp er ikke hensyntatt i SLV rapport

Enhver økonomisk analyse som ser på kostnader over en viss varighet bør åpne opp for endringer i viktige parametere for best å kunne reflektere endringer i fremtiden. Når det gjelder legemidler utgjør ofte legemiddelprisen en avgjørende rolle. Legemiddelverkets rapport ser kun på et øyeblikksbilde av prisene og tar ikke hensyn til at disse vil reduseres i løpet av analysens tidsperiode. I følge Legemiddelverkets eget rapport er det forventet at pomalidomid går av patent i løpet av 2023. Dette vil ha stor betydning for prisen, ikke bare for pomalidomid, men også for alle produkter som anvendes i kombinasjon med pomalidomid, herunder isatuksimab. I følge Sykehusinnkjøp ble det gitt rabatter for lenalidomid på over 90% når dette produktet gikk av patent. På bakgrunn av dette, mener Sanofi det er rimelig å legge inn redusert pris også for pomalidomid de nærmeste årene. En slik tilnærming vil gi et mer reelt bilde av kostnadseffektiviteten til kombinasjonsbehandlingen IsaPd. Dette har også Legemiddelverket ved tidligere anledninger gjort (se f.eks Refusjonsrapport denosumab 2012 side 4), og en bør etterstrebe en mest mulig lik praksis på dette feltet.

### 2. Usikkerhet rundt ekstrapolering av OS data

Ettersom OS data for IsaPd ikke er modne, må en ekstrapolere hva en antar vil være de korrekte overlevelses dataene. Et annet usikkerhetsmoment er hvordan OS kurven ser ut for komparatoren-Pd. Hvilken distribusjons metode en velger å bruke vil ha stor implikasjon på utfallet av analysen. I tabellen under varierer ICER fra 1,8mNOK til 3,3mNOK ved å kun endre distribusjonsmetode. Det finnes ingen fasit på hvilken av disse som gir det mest plausible resultatet. Av den grunn bør en i denne analysen benytte et veid gjennomsnitt eller forventningsverdi av ICER og ikke bare ett enkelt tall som blir svært usikkert. I tillegg bør en vektlegge klinisk erfaring og hvor plausibel OS ekstrapoleringen er. Det sistnevnte gjelder spesielt for Pd hvor norske og internasjonale klinikere har lengre erfaring.

	OS IsaPd	OS Pd	ICER	QALY IsaPd	QALY Pd
Scenario 1	Exponential	Weibull R	2,354 mln kr	1,717	1,079
Scenario 2	Log-logistic U	Weibull R	1,957 mln kr	1,847	1,079
Scenario 3	Gen-Gamma R	Weibull R	1,832 mln kr	1,9	1,079
Scenario 4	Log-logistic U	Gen-Gamma R	3,281 mln kr	1,847	1,390
Scenario 5	Gen-Gamma R	Gen-Gamma R	2,942 mln kr	1,9	1,390
Scenario 6	Log-logistic U	Gompertz U	2,080 mln kr	1,847	1,125

Dersom man ser på fordelingen av ICER i tabellen, er 4 av 6 scenario i området 1,8- 2,3mNOK. I rapporten har Legemiddelverket valgt å benytte den mest konservative, og det eneste scenariet over 3mNOK, av disse distribusjonsmetodene (scenario 4).

Det er spesielt 2 forhold ved dette vi vil nevne:

- Scenario 6 i tabellen viser resultatet dersom man benytter Gompertz kurven for Pd. Gompertz er kurven som Legemiddelverket benyttet for samme pasientgruppe i evalueringen av Dara mono (2016). Scenario 6 gir en ICER på 2,08mNOK ved maks AUP. Hva er bakgrunnen for at legemiddelverket ikke er konsistent her?
- En rekke publiserte studier og RWD antyder at Legemiddelverket overestimerer < 10 års overlevelses rate ved å bruke Gen gamma for pomalidomid (scenario 4).<sup>1,2,3,4</sup> Resultatene i disse studiene støtter at en benytter andre distribusjonsmetoder, herunder Sanofis innsendte valg (Weibull R), i stedet for Legemiddelverkets valg av Gen- Gamma.

### **3. IsaPd har gjennom studier vist stor tilleggseffekt sammenlignet med komparator (Pd) – dette medfører økte kostnader for Pd i IsaPd armen – «the add on dilemma»**

«The add-on dilemma» er et velkjent problemstilling som belyser en svakhet med helseøkonomiske analyser slik de gjennomføres i dag. Utfordringer er at desto mer effektiv en kombinasjonsbehandling er, jo høyere blir kostnadene på standard behandlingen (Pd) i kombinasjonsbehandlingen (IsaPd). I enkelte tilfeller vil ikke kombinasjonsbehandlingen være kostnadseffektiv selv om en gir 100% rabatt på tilleggs legemiddelet. Dette er et dilemma som i også rammer IsaPd. En løsning kan være å isolere og fjerne *merkostnaden* på standardbehandlingen ved kombinasjonsbehandling og benytte samme kostnad for standardbehandling i begge analyse armer. En slik løsning er ikke i henhold til standard helseøkonomiske analyser, men det er nettopp dette som er dilemmaet. Uavhengig av denne diskusjonen kan en slik tilnærming belyse hvilke innvirkning dette vil ha på kostnadseffektiviteten, og dermed gi mer informasjon til beslutningstaker.

### **4. Det ble gitt en betydelig rabatt i forbindelse med anbudet LIS 2107, men en reell konkurranse uteblir**

I forbindelse med sykehusinnkjøps anbud (LIS 2107) mellom to ulike CD-38, ga Sanofi en betydelig rabatt på isatuksimab. Resultatet av dette anbudet viste at isatuksimab var produktet med lavest pris. Utfordringen er at dette anbudet kun gjelder for kombinasjoner av produkter som er godkjent for både isatuksimab og daratumumab. For å oppnå en reell konkurranse i dette markedet og for at samfunnet skal kunne ha nytte av lavere priser, er man avhengig av en positiv beslutning for isatuksimab. Uten en slik beslutning vil ikke anbudet har noen reell betydning. Dette medfører at pasientene ikke får tilgang til en ny effektiv behandling og samfunnet går glipp av reelle innsparingsmuligheter.

### **5. Modell for 4.linje behandling som innebærer en lavere ICER – dette fremkommer ikke i rapporten**

Den innsendte dokumentasjonspakken inneholder en modell som analyser 4. linje med pomalidomid som komparator. I følge Sanofis analyser vil ICER være betydelig lavere for denne linjen- 1,2 mNOK vs 2,3 mNOK (i 3 linje+) ved full pris. En forklaring på dette er at pasienter i 4 linje lever kortere og den økte merkostnaden på Pd versus standardbehandling blir dermed mindre. Legemiddelverket avgjorde, i overensstemmelse med Sanofi, at de ikke skulle vektlegge denne indikasjonen grunnet en allerede svært lang saksbehandlingstid. På den annen side hadde Sanofi forventet en kort redegjørelse av ICER også for denne indikasjonen. Dette er ikke tilfelle i den forelagte rapporten. Vi viser her også til en oppdatert bestilling i møte i Beslutningsforum den 17. januar hvor 4.linje er inkludert. De budsjettmessige

konsekvenser ved en innføring i 4. linje vil også bli betydelig lavere ettersom antallet potensielle pasienter er vesentlig redusert.

**Referanser:**

1. Charlinski, Grzegorz et al. "The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a "real-world" study: Polish Myeloma Group experience." *European journal of haematology* vol. 101,3 (2018): 354-361. doi:10.1111/ejh.13106
2. Kastiris, Efstathios et al. "Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone." *Blood advances* vol. 3,23 (2019): 4095-4103. doi:10.1182/bloodadvances.2019000539
3. Sriskandarajah, Priya et al. "The efficacy and tolerability of pomalidomide in relapsed/refractory myeloma patients in a "real-world" study: the Royal Marsden Hospital experience." *Leukemia & lymphoma* vol. 58,2 (2017): 494-497. doi:10.1080/10428194.2016.1198957
4. Maciocia, Nicola et al. "Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience." *British journal of haematology* vol. 176,6 (2017): 908-917. doi:10.1111/bjh.14547