

# Hurtig metodevurdering

Daratumumab som kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-10-2017

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av 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 det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator.

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.

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av Darzalex i henhold til bestilling ID2017\_011:

Daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

### Bakgrunn

Darzalex er et legemiddel til behandling av myelomatose (benmargskreft). Den generelle kliniske effekten ved behandling av residiverende eller refraktær myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. De aktuelle pasientene er i to hovedgrupper. Den ene gruppen er nye pasienter i andrelinjebehandling, dvs. pasienter som har kun én tidligere legemiddelbehandling (anslag 175 nye pasienter hvert år). Den andre gruppen er nåværende pasienter, som er i tredjelinjebehandling eller i senere behandlingslinjer, men som antakelig vil kunne få daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason: DVd-behandling (anslag 289 nåværende pasienter).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (CASTOR) som inkluderte pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason ble sammenliknet med etablert behandling - bortezomib og deksametason i kombinasjon. Merkenavnene er Darzalex for daratumumab og Velcade for bortezomib. Med forkortelser blir derfor sammenlikningen: DVd vs Vd. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i DVd armen. Ved første analysetidspunkt var ikke totaloverlevelse (OS) signifikant bedre i DVd armen, men i oppdatert analyse etter 13 måneders median oppfølgingstid var OS signifikant forbedret i DVd armen. Dataene for PFS i DVd-armen og data for OS i begge behandlingsarmene var imidlertid umodne.

### Alvorlighet

Tilbakevendende eller behandlingsrefraktær myelomatose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og/eller behandlingsrefraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med bortezomib og deksametason (Vd) i gjennomsnitt har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Hovedutfordringene med framskrivning av OS i denne metodevurderingen er meget kort oppfølgingstid og umodne OS data. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsomme for endringer i framskrivning av OS. Legemiddelverket mener at to scenarier med ulike framskrivninger av OS for Daratumumab (DVd) er plausibelt og derfor presenteres begge scenarier og de kombineres i ett hovedscenario. I analysen med

dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for DVd, sammenlignet med bortezomib og deksametason (Vd):

861 245 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

581 977 NOK per vunnet leveår.

Ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK, og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK, noe som er høyere enn det som anses som kostnadseffektivt, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

#### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk daratumumab ved behandling av myelomatose i andrelinje eller senere vil være om lag [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. i det femte året med dagens tilbudte rabatt. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Hovedutfordringene med framskrivning av OS er meget kort oppfølgingstid og umodne OS data. Dette gir stor usikkerhet. Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten. Også ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet daratumumab (Darzalex). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av daratumumab i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID-nr. 2017\_011: daratumumab som kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason ved myelomatose hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres årlig omlag 400 nye tilfeller av myelomatose (benmargskreft) i Norge. De aktuelle pasientene er i to hovedgrupper. Den ene gruppen er nye pasienter i andrelinjebehandling, dvs. pasienter som har kun én tidligere legemiddelbehandling (anslag 175 nye pasienter hvert år). Den andre gruppen er nåværende pasienter, som er i tredje linjebehandling eller i senere behandlingslinjer, men som antakelig vil kunne få daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason: DVd-behandling (anslag 289 nåværende pasienter).

### Alvorlighet

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene. Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende eller behandlingsrefraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med bortezomib og deksametason har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks. bortezomib). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason er avgrenset til andrelinjebehandling og senere. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. andrelinje. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer bl.a. pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling. Basert på godkjent bruksområde for daratumumab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at et relevant sammenlikningsalternativ til trippelbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) er kombinasjonen bortezomib og deksametason (Vd).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt av daratumumab er basert på en randomisert, åpen multisenter studie med 498 pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått

minst én tidligere behandling (CASTOR studien). Daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) ble sammenlignet med bortezomib og deksametason (Vd). Oppfølgingstiden i studien var 13 måneder. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001).

Totaloverlevelse (OS) var et sekundært effektmål i studien. Ved første analysetidspunkt var ikke totaloverlevelse (OS) signifikant bedre i DVd armen, men i oppdatert analyse etter 13 måneders median oppfølgingstid var OS signifikant forbedret i DVd armen sammenlignet med Vd armen (HR [95 % KI]: 0,63 [0,42, 0,96], p-verdi < 0,029). Dataene for PFS i DVd-armen og data for OS i begge behandlingsarmene var imidlertid umodne.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner, nesetetthet, hoste, frysninger, allergisk rhinitt, halsirritasjon, dyspné, kvalme, bronkospasme, hypertensjon og hypoksi, fatigue, pyreksi, ryggmerter, øvre luftveisinfeksjon, anemi, nøytropeni og trombocytopeni.

### Kostnadseffektivitet

Janssen-Cilag har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) med bortezomib i kombinasjon med deksametason (Vd) etter første behandlingslinje.

I analysen er pasientkarakteristika og effekt av daratumumab basert på data fra CASTOR studien. Legemiddelverket har vurdert produsentens innsendte analyse og gjort endringer i følgende forutsetninger:

- Tidshorizonten i analysen ble redusert fra 25 år til 20 år.
- Livskvalitetsvekt post-progresjon endret fra 0,69 til 0,65.
- Behandlingslengde baseres kun på 'time to treatment discontinuation' (TTD) i stedet for minimum av TTD og PFS.
- Indirekte kostnader ekskluderes.

Framskrivning av effekten på totaloverlevelse (OS) utover studieperioden er svært usikker på grunn av umodne data. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsomme for endringer i framskrivning av OS. Legemiddelverket vurderer at eksponentiell framskrivning av OS for Vd passer best gitt studiedata og eksterne data. For DVd vurderer Legemiddelverket at langtidsoverlevelsen trolig ligger mellom det Weibull og eksponentiell framskrivning estimerer i Janssen-Cilags modell. Derfor presenteres to scenarier der eneste forskjell er ulike framskrivninger av OS for DVd. Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å legge mer vekt på ett scenario enn det andre, og derfor legges lik vekt på begge scenarier. Begge scenarier presenteres, før de kombineres i ett hovedscenario.

I scenario A velges en eksponentiell framskrivning av OS for DVd armen, noe som gir en ICER på 1 320 219 NOK per QALY vunnet med listepriis for daratumumab. I scenario B velges en Weibull framskrivning av OS for DVd armen, noe som gir en ICER på 642 325 NOK per QALY vunnet. Scenariene A og B er vektet likt i Legemiddelverkets hovedscenario som presenteres i tabellen under. Resultatene er presentert med utgangspunkt i listepriis for daratumumab.

	Daratumumab , bortezomib og deksametason (DVd)	Bortezomib og deksametason (Vd)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 399 717	735 839	1 663 878
Totale QALYs	4,24	2,30	1,93
Totale leveår	6,35	3,49	2,86
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			861 245
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			581 977

Legemiddelverket mener at daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med bortezomib og deksametason hos pasienter som har myelomatose og minst én tidligere behandling, gitt alvorlighetsgraden.

Ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK, og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK, noe som er høyere enn det som kan anses som kostnadseffektivt.

#### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) ved behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling vil være om lag [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. per år i år fem med listepris for daratumumab. Ved dagens tilbudte rabatt på [REDACTED] på AUP- eks. mva. nivå vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent [REDACTED] mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

#### Legemiddelverkets totalvurdering

Hovedutfordringene med framskrivning av OS i denne metodevurderingen er meget kort oppfølgingstid og umodne OS data. Dette gir stor usikkerhet. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for endringer i framskrivning av OS. Legemiddelverket mener at to scenarier med ulike framskrivninger av OS for DVd er plausibelt og derfor presenteres begge og de kombineres i ett hovedscenario. Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten. Legemiddelverket mener derfor at DVd sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med Vd hos pasienter som har myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. Også ved dagens tilbudte rabatt for DVd er merkostnad per vunnet QALY høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.1.1 Tidligere metodevurderinger .....	12
1.2 MYELOMATOSE .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE .....	14
1.4.1 Behandling med daratumumab.....	14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	15
1.4.3 Komparator.....	18
1.4.4 Behandling med bortezomib + deksametason (Vd).....	18
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>19</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	19
<b>3 PICO.....</b>	<b>24</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	24
3.2 INTERVENSJON .....	26
3.3 KOMPARATOR.....	27
3.4 UTFALLSMÅL.....	28
3.4.1 Effekt.....	28
3.4.2 Bivirkninger.....	34
3.4.3 Helsenytte/helsetap.....	37
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>39</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	39



4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	41
4.2	RESULTATER.....	43
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	43
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	44
4.2.3	<i>Deterministiske sensitivets- og scenarioanalyser</i> .....	46
4.2.4	<i>Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)</i> .....	47
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFEKTIVITET .....	49
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	50
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	50
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	52
5.3	BUDSJETTVIRKNING .....	52
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	54
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	56
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	59
	REFERANSER:.....	63
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	65

## LOGG

---

<b>Bestilling:</b>	ID-nr 2017_011: (daratumumab), bortezomib og deksametason som kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling.
<b>Forslagstiller:</b>	Ekstern
<b>Legemiddelfirma:</b>	Janssen-Cilag AS
<b>Preparat:</b>	Darzalex
<b>Virkestoff:</b>	Daratumumab
<b>Indikasjon:</b>	Darzalex er indisert: -som monoterapi 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. -i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC24
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-07-2017
Klinikere kontaktet for første gang	28-08-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-09-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-08-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-09-2017 og 27-09-2017
Rapport ferdigstilt:	09-10-2017
Saksbehandlingstid:	95 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour, Randi Krontveit, Mathyn Vervaart, Morten Aaserud, Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Anders Waage, Fredrik Schesvold, Einar Haukås, Nina Gulbrandsen
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

---

AIC	Akaike Informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area
BSC	Best supportive Care
CUA	Cost-Utility-Analyse
DRG	Diagnosis-related group
DVd	Darzalex, Velcade og deksametason
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier kurven
LYG	Vunne leveår
NDMM	Nydiagnostisert Myleomatose
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv Respons Rate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PI	Proteasominhibitor
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose
TTP	Tid Til Progresjon
Vd	Velcade og deksametason

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for behandling med daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib (Velcade) og deksametason (DVd) ved residiverende eller refraktær myelomatose (RRMM). Den innsendte dokumentasjonen fra produsent er for pasienter som har hatt minst én tidligere behandling. Effekt og kostnader av slik behandling sammenliknes med behandling med bortezomib i kombinasjon med deksametason (Vd) i en kostnad-per-QALY analyse.

### 1.1.1 Tidligere metodevurderinger

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert daratumumab ved tredjelinjebehandling av residiverende og behandlingsrefraktær myelomatose (ID-nr 2016\_026). Legemiddelverket har tidligere også metodevurdert karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ID-nr 2015\_005), karfilzomib i kombinasjon med deksametason (ID-nr 2016\_039), elotuzumab (Empliciti) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ID-nr 2016\_027), samt iksazomib (Ninlaro) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ID-nr 2016\_001). Av disse er karfilzomib i kombinasjon med deksametason til pasienter som har fått minst én tidligere behandling blitt besluttet innført ved norske sykehus.

Bestillerforum har bestilt en metodevurdering av daratumumab som kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason ved myelomatose ID2017\_010. Produsenten har på nåværende tidspunkt ikke levert dokumentasjonen til denne metodevurderingen.

## 1.2 MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunglobuliner og man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute (1). Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot myelomatose.

Myelomatose inndeles i ulike stadier. Tilstedeværelse av kun en monoklonal immunglobulinkomponent i serum (<30 g/l) i fravær av andre symptomer, anses i dag å være et forstadium til myelomatose. Denne tilstanden, som betegnes MGUS (monoklonal gammopati uten sikker betydning), fordrer ikke behandling, men bør kontrolleres med jevne mellomrom (2).

### Diagnose

Diagnostisering av myelomatose baserer seg på funn av en monoklonal immunglobulinkomponent i blod eller urin (uansett konsentrasjon), samt klonale plasmaceller i beinmarg (uansett antall) og symptomer. I tillegg vurderes det om myelomsykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger tegn på organpåvirkning. Det skilles mellom monoklonal gammopati av usikker betydning (signifikans) (MGUS), asymptomatisk («smouldering») myelomatose og myelomatose (3).

## Utbredelse

Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner (1). Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 65-70 år (4).

## Symptomer

Plager som pasienten først merker 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. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjonen av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

## Pasientgrunnlag for daratumumab

Denne metodevurderingen gjelder DVd i andrelinjesbehandling eller senere. Flere menn enn kvinner diagnostiseres, og aldersjustert insidensrate per år i Norge er 4,7 per 100 000 for menn og 3,1 per 100 000 for kvinner (3).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose anses som en alvorlig sykdom. DVd brukes til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med myelomatose. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Alvorlighetsberegningen i hurtig metodevurdering for karfilzomib (Kyprolis) tok utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 71 år. Behandling med karfilzomib er foreløpig avgrenset til andrelinje behandling eller senere (5).

Median pasientalder i DVdstudien CASTOR var 64 år (30 til 88 år). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med og har anslått at i Norge er medianalder ved oppstart av andrelinjebehandling generelt ca. 71 år, men at mange av de som er aktuelle for behandling med DVd kan være ned til 60 år.

Janssen-Cilag anslår en gjennomsnittsalder på 66 år i sin beregning av alvorlighetsgrad. Alderen er basert på data fra Reseptregisteret, og alderen til norske pasienter som fikk lenalidomid (for behandling av MM-pasienter i 1. og andrelinje) og pomalidomid (for MM-pasienter i 3. linje og senere linjer). Janssen-Cilag

argumenterer også med at etterhvert som en behandling blir mer vanlig, vil den i gjennomsnitt gis til noe eldre pasienter enn når behandlingen er ny.

Legemiddelverket erkjenner at det er vanskelig å forutsi gjennomsnittsalder for pasienter som vil motta behandling med DVd f.o.m andrelinje. Myelomatose er en sykdom med store forskjeller i prognose mellom pasienter. Klinikeres anslag varierer fra 60 -71 år og det er stort aldersspenn.

Legemiddelverket har gjort et tentativt anslag på prognosetapet, dvs. det framtidige helsetapet, knyttet til myelomatose. Beregningene er gjort på gruppenivå gitt dagens behandling. Legemiddelverket har valgt å bruke gjennomsnittsalderen 66 år som Janssen-Cilag selv har brukt i sin alvorlighetsberegning.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca.12 QALY. Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

## 1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE

### 1.4.1 Behandling med daratumumab

- Indikasjon

DVd er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Monoterapi med daratumumab er metodevurdert tidligere (6). I denne metodevurderingen er det trippelkombinasjonen (DVd) som vurderes.

- Virkningsmekanisme

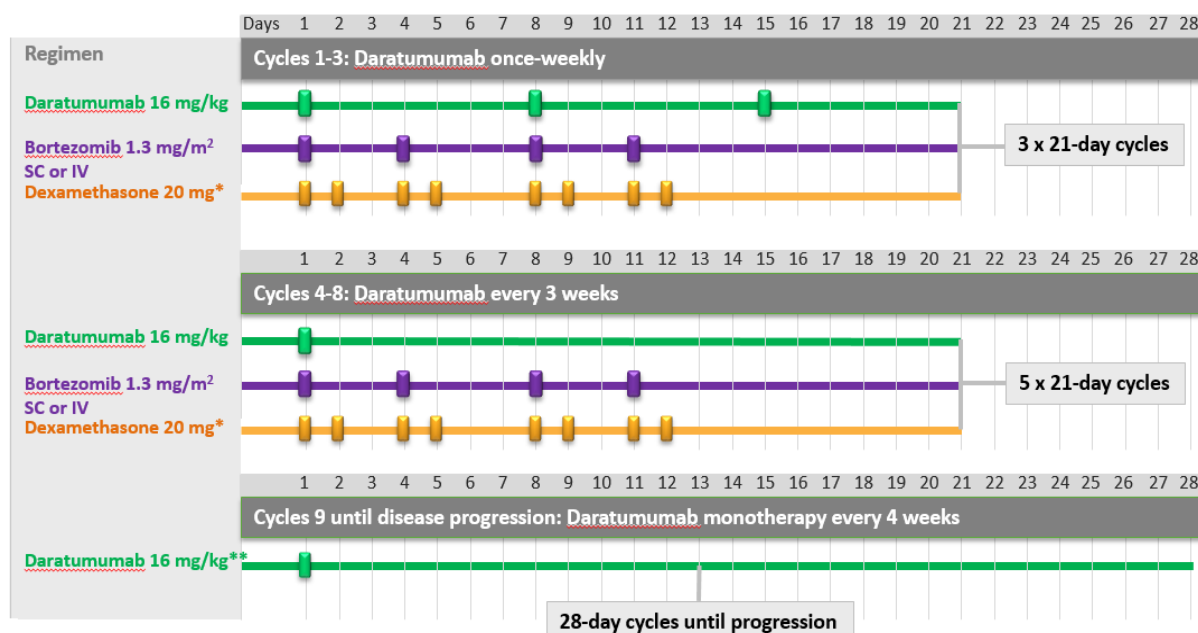
Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1  $\kappa$ -antistoff mot CD38-antigen som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller. Daratumumab hemmer vekst og induserer død av tumorceller som uttrykker CD38. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

- Dosering

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Den anbefalte dosen av daratumumab er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon. Doseringen av DVd er som følger (se også Figur 1):

- Daratumumab 16mg/kg IV i løpet av 8 sykluser á 21 dager, deretter N sykluser á 28 dager:
  - Syklus 1-3: Dag 1, 8, 15
  - Syklus 4-8: Dag 1 hver 3. uke
  - Syklus 9 ->: Dag 1 hver 4. uke
- bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> subkutan eller IV på dag 1, 4, 8 og 11 i gjentatte 21-dagers behandlingssykluser, totalt 8 sykluser.
- Deksametason oralt eller IV:

En dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling.



Figur 1: DVD doseringsplan.

Alle pasienter skal gis pre-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Ingen dosereduksjon av daratumumab er anbefalt. Doseutsettelse kan være nødvendig for at blodcelltallet skal normaliseres ved hematologisk toksisitet.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen behandlet med 16mg/kg (N =156) i CASTOR-studien 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 %), ryggsmertor (23 %), øvre luftveisinfeksjon (20 %), anemi (27 %), nøyttropeni (22 %) og trombocytopeni (20 %).

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til daratumumab (7).

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

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer i 2016 for diagnostikk og behandling av myelomatose og disse er under revurdering (3). Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex (1). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen.

Behandlingsindikasjon foreligger først når pasienten har "symptomatisk myelomatose" med skjelettsmerter eller tegn på organaffeksjoner eller tilstedeværelse av biomarkører.

Pasienter med myelomrelaterte symptomer bør vurderes for behandling med kjemoterapi. Dagens behandling har god symptomatisk effekt og forlenger levetiden hos de fleste.

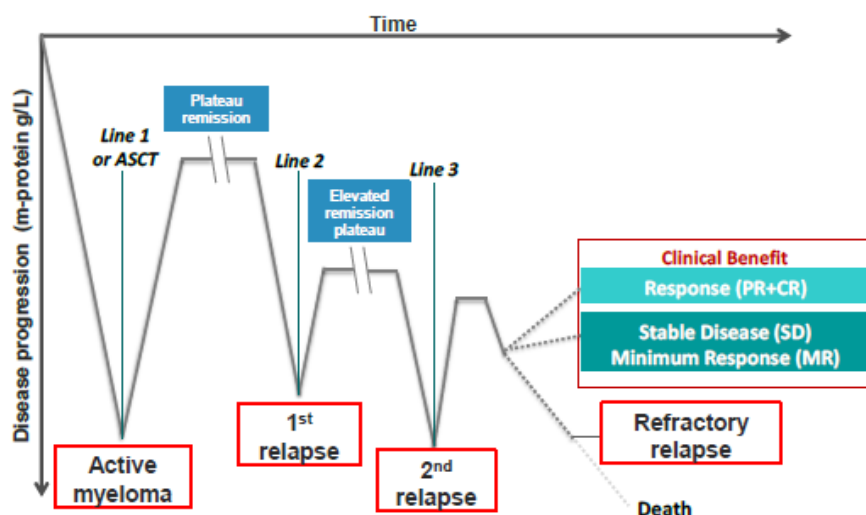
Hos pasienter under 65 år er høydose melfalan etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) etablert primærbehandling. Før høydose melfalan gis vanligvis tre induksjonskurer, som regel med syklofosamid, deksametason og bortezomib, samt syklofosamid før mobilisering og høsting av stamceller.

Mange pasienter over 65-70 år som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon vil behandles med et trippelregime med melfalan, prednisolon og bortezomib (MPV). Et regime med lenalidomid og deksametason kan være et alternativ, spesielt for eldre pasienter.

#### 1.4.2.1 Behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom

Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer f.eks. pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, 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 et pasientforløp. Tilbakefall defineres som 25 % økning av M-komponenten.

Behandlingstrengende tilbakefall foreligger hvis det tilkommer CRAB-kriterier, nye eller økning av ekstramedullære myelomer eller økning av M-komponenten.



Figur 2: Sykdomsprogresjon ved tilbakefall og /eller refraktær MM.

Tidligere behandlingsregimer kan gjentas ved tilbakefall, men vil gi dårligere responsrater. I følge kliniske eksperter vil derfor de fleste pasienter få ny type behandling ved første tilbakefall. Det finnes i dag mange medikamenter og kombinasjoner for behandling ved tilbakefall.



Aktuelle legemiddelkombinasjoner kan være:

- Bortezomib og deksametason (Vd)
- Bortezomib, cyklofosamid og deksametason
- Bortezomib, talidomid og deksametason
- Lenalidomid og deksametason (Rd)
- Karfilzomib og deksametason (Kd)
- Panobinostat, bortezomib og deksametason
- Pomalidomid og deksametason

De fleste av pasientene som har fått trippelbehandling med MPV i 1. linje får per i dag tilbakefallsbehandling med lenalidomid i kombinasjon med glukokortikoid. Mange pasienter som fikk HMAS (høydose melfalan med autolog stamcellestøtte) i 1.linje, er ikke aktuelle for dette ved tilbakefall. Lenalidomid i kombinasjon med glukokortikoid er den vanligste residivbehandlingen også for disse.

Karfilzomib (Kyprolis) er en proteasomhemmer som kan brukes ved tilbakefall hos pasienter som tidligere har fått bortezomib og imider (som lenalidomid, talidomid og pomalidomid). Behandling med karfilzomib er iht. godkjent indikasjon avgrenset til andrelinje behandling som kombinasjonsbehandling med deksametason og lenalidomid eller deksametason alene. Karfilzomib i trippelkombinasjon er metodevurdert, og besluttet ikke innført i norske sykehus. Karfilzomib i kombinasjon med deksametason er metodevurdert og nylig innført. Trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason har fått markedsføringstillatelse (MT) som andrelinje behandling. Iksazomib er en nyere oral proteasomhemmer som også har fått MT i trippelkombinasjon med lenalidomid og deksametason. Begge disse legemidlene er metodevurdert, men foreløpig ikke innført i norske sykehus

Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Mellom 5 og 10 behandlingslinjer er ikke uvanlig.

### **Behandlingsalternativer til DVd f.o.m. andrelinje**

Denne metodevurderingen gjelder behandling med daratumumab i andrelinje eller senere som kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd).

Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2 linje, avhengig av hva pasienten er behandlet med tidligere. For pasienter som starter behandlingen med et regime med imider vil et regime som inkluderer proteasomhemmer i andrelinje være aktuelt (f. eks melfalan, prednisolon og bortezomib eller bortezomib og deksametason). For pasienter som har fått HMAS vil Kd være et alternativ til bortezomib-baserte regimer. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall f.o.m andrelinje.

### **Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ**

Ut i fra godkjent bruksområde for DVd, kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter i tidligere saker, vurderer Legemiddelverket at relevant sammenligningsalternativ i denne metodevurderingen er bortezomib i kombinasjon med deksametason (Vd). I klinisk praksis vil det imidlertid ikke være slik at en pasient får kun Vd og stopper med det. I utgangspunktet får alle pasienter alle tilgjengelige medikamenter

så lenge de er friske nok til å motta behandling og de har effekt av behandlingen. Det vil si at medikamentene gis sekvensielt og i ulike kombinasjoner. Fordi det ikke foreligger gode kliniske data for hvilken betydning rekkefølgen av ulike behandlinger har, blir det i metodevurderingen anvendt en tilnærming hvor DVd sammenliknes med Vd og hvor etterfølgende behandling kun har betydning for kostnader. Vd er valgt som sammenlikningsalternativ i den helseøkonomiske analysen innsendt av Janssen-Cilag. Den relative effekten mellom disse to behandlingsalternativene er dokumentert i en randomisert kontrollert studie (RCT) som utgjør hovedstudien for klinisk effekt og sikkerhet i søknad om markedsføringstillatelse for DVd (8).

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at en relevant komparator for denne metodevurderingen er Vd. Bortezomib (Velcade) er veletablert behandling som har vært i bruk i norsk klinisk praksis i mer enn 10 år til behandling av myelomatose. Sikkerhet- og effektdata er dermed i utgangspunktet ivaretatt gjennom innvilgelse av markedsføringstillatelsen og overvåking i etterkant av denne.

### 1.4.4 Behandling med bortezomib + deksametason (Vd)

- *Indikasjon:* (for full indikasjon se preparatomtale (9)).  
Bortezomib er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason til behandling av voksne pasienter med progressivt multippelt myelom som har fått minst én tidligere behandling og som allerede har gjennomgått, eller ikke er aktuell for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
- *Virkningsmekanisme*  
Bortezomib er en proteasom-inhibitor. Preparatet er spesifikt designet for å hemme den kymotrypsinlignende aktiviteten til 26S-proteasomet. En hemming av 26S-proteasomet forhindrer denne målrettede proteolysen og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød.
- *Dosering*  
Bortezomib administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det anbefales at pasienter får 2 sykluser med bortezomib etter bekreftelse av full respons. Det anbefales også at pasienter som responderer, men som ikke oppnår fullstendig remisjon, får totalt 8 sykluser med bortezomib.
- *Bivirkninger*  
Alvorlige bivirkninger rapportert som mindre vanlige ved behandling med bortezomib omfatter hjertesvikt, tumorlyse-syndrom, pulmonal hypertensjon, posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom, akutt diffus infiltrerende lungelidelse og i sjeldne tilfeller autonom neuropati. De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med bortezomib er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøytropeni, perifer neuropati (inkludert sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Daratumumab som monoterapi fikk markedsføringstillatelse i Norge 20-05-2016 til 3. linjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose.

European Medicines Agency (EMA) utvidet indikasjonen til daratumumab 23-02-2017 til å omfatte kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason (DVd) for MM-pasienter som har fått minst én tidligere behandling (10). Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. indikasjonsutvidelsen er basert på en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontrollarm. Studien inkluderer 498 pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling (CASTOR studien) (8). Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen.

Janssen-Cilag Ihar levert dokumentasjon som viser at det er gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere aktuelle publikasjoner.

Det er flere pågående eller avsluttede kliniske studier av daratumumab hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (NDMM), residiverende myelomatose (RMM) og residiverende eller refraktær myelomatose (RRMM). Noen av studiene er kort oppsummert i slutten av kap 2.1

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen: MMY3004 studien (8).

#### MMY3004 studien (CASTOR)

Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll. Studien sammenlignet behandling med daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling.

Totalt 498 pasienter ble randomisert, 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske og sykdomsrelaterte parametre ved baseline var ganske like i DVd- og Vd-armen. Median pasientalder var 64 år (spredning 30 til 88 år) og 12 % var  $\geq 75$  år. 69 % av pasientene hadde tidligere fått en proteasom-inhibitor (PI) (66 % av disse fikk bortezomib), og 76 % av pasientene hadde fått et imid (42 % av disse fikk lenalidomid). Ved baseline var 32 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. 33 % av pasientene var kun refraktære overfor et IMiD, og 28 % var refraktære overfor lenalidomid. Pasienter som var refraktære overfor bortezomib ble ekskludert fra studien. Doseringen til daratumumab, bortezomib og deksametason er beskrevet i Tabell 1.

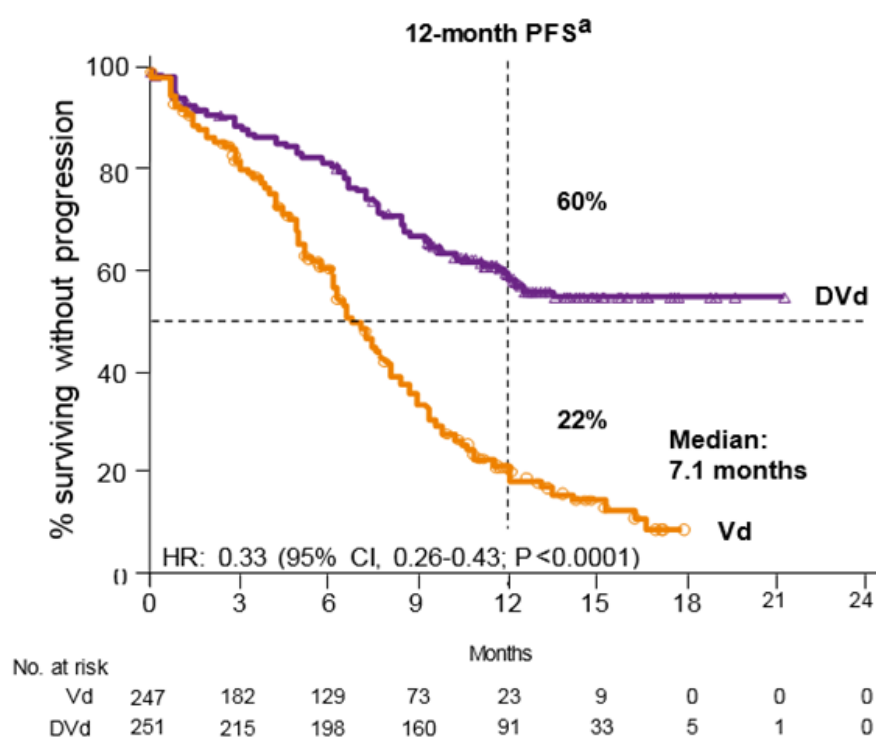
Tabell 1: CASTOR Studien - design og metode

<b>CASTOR studie</b>	
<i>Design</i>	
<i>Populasjon</i>	Voksne pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling.
<i>Varighet</i>	9/2014 – 9/2015
<i>Oppfølgingstid</i>	13 måneder
<i>Intervensjon</i>	Daratumumab og deksametason (DVd) (N=251)
<i>Primært utfallsmål</i>	PFS
<i>Komparator</i>	Bortezomib og deksametason (Vd) (N= 247)
<i>Sekundære utfallsmål</i>	Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) Tid til sykdomsprogresjon (TTP) Svært god partiell respons (VGPR) Generell responsrate (ORR) Total overlevelse (OS) Median tid til respons Vurdere minimal restsykdom (MRD) Sikkerhet og toleranse
<i>Behandlingsarm</i>	<b>Daratumumab:</b> 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) <b>Bortezomib:</b> s.c. injeksjon eller i.v. infusjon i en dose på 1,3 mg/m <sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21- dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. <b>Deksametason:</b> en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling. Før daratumumab-infusjon gis deksametason-dosen på 20 mg som en pre-infusjonsmedisinering. Daratumumab-behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Resultater progresjonsfri overlevelse (PFS)

Studien CASTOR viste en bedring i PFS i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen etter median oppfølgingstid på 7,4 måneder da første analyse av det primære endepunktet ble utført (første interimanalyse). PFS var utprøver-vurdert. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001) ved første interimanalyse. Dette representerer 61 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (8). Analyse av prespesifiserte subgrupper viste at DVd gav forbedring i PFS også hos pasienter som tidligere hadde fått bortezomib (HR 0.46 (0.32–0.66)). Oppdatert analyse av PFS etter median oppfølgingstid på 13 måneder viste ytterligere forbedret PFS for DVd sammenliknet med Vd (HR 0,33 med

95 % KI 0,26-0,43, p-verdi < 0,0001) (Figur 3). Resultatene var fortsatt konsistente på tvers av predefinerte subgrupper (8).

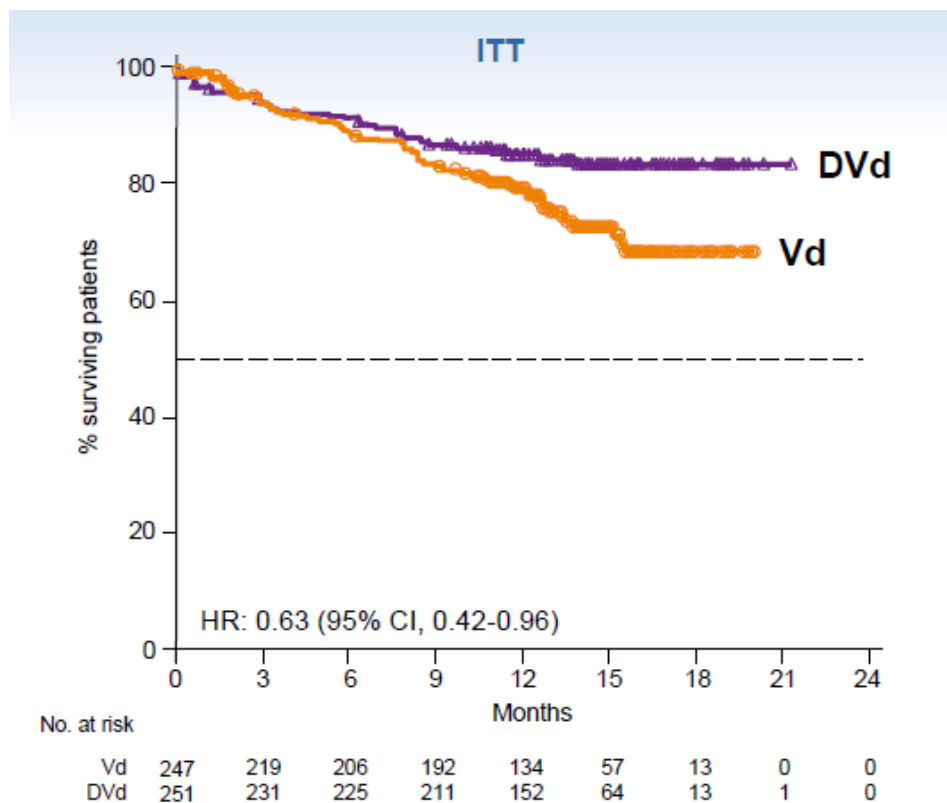


Figur 3: Kaplan-Meierkurve for PFS i studie MMY3004.

CI = confidence interval; DVd = daratumumab, bortezomib and dexamethasone; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib and dexamethasone

### Resultater totaloverlevelse og andre sekundære utfallsmål

Sekundære endepunkter var totaloverlevelse (OS), generell responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR), total respons (sCR+CR+VGPR+PR), tid til sykdomsprogresjon (TTP) og svært god partiell respons (VGPR). Median OS ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene, se Figur 4. Ved en samlet median oppfølgingstid på 7,4 måneder (95 % KI: 0,0, 14,9) var HR for OS 0,77 (95 % KI: 0,47, 1,26; p = 0,2975) (8). På grunn av resultatet fra første interimanalyse, anbefalte den uavhengige monitoreringskomiteén at studien skulle åpnes tidlig og at daratumumab monoterapi skulle tilbys de pasientene i Vd-armen som hadde sykdomsprogresjon. Oppdatert analyse etter median 13 måneders oppfølging var totalt 95 dødsfall rapportert (DVd: 37; Vd: 58) og HR for OS 0,63 (95 % KI: 0,42- 0,96; p = 0,029) (Figur 5) i favør av DVd, men dataene er umodne. 18-måneders overlevelse var 84 % i DVd-gruppen og 69 % i Vd-gruppen.



Figur 4: Kaplan-Meierkurve for OS i studie MMY3004.

CI = confidence interval; DVd = daratumumab, bortezomib and dexamethasone; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat OS = overall survival; Vd = bortezomib and dexamethasone

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

CASTOR studien var en randomisert fase III-studie med aktiv kontrollarm. Studien var en global, multisenterstudie med åpent design. God randomiseringsprosedyre har sikret at prognostiske faktorer bl.a. ECOG funksjonsstatus, «ISS disease stage stadium» og genetiske høyrisikomutasjoner var lik fordelt mellom behandlingsarmene. Det er brukt relevante anerkjente utfallsmål i studien. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjonen.

Det var noe ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene (DVd 14 % vs. Vd 21 %).

CASTOR var en åpen studie, det vil si at både deltagere og behandlende leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål, blant annet for pasientrapporterte livskvalitetsmål. Åpent design kan også introdusere bias med hensyn til vurdering av sykdomsprogresjon når den er utprøvert.

Responskriteriene for sykdomsprogresjon er imidlertid basert på objektive responskriterier fra IMWG URC<sup>1</sup>/ EBMT<sup>2</sup>. Risiko for bias mhp. PFS vil derfor være redusert.

Sekundærendepunktet OS er et objektivt utfallsmål som måler tid fra randomisering til dødsfall eller sensurering. Data for OS var umodne, median OS var ikke nådd i noen av armene. Fordi daratumumab i monoterapi ble tilbudt pasienter i Vd armen som hadde progresjon ved 7,4 måneders median oppfølgingstid, er OS beregninger gjort etter dette ikke rendyrket sammenlikning av DVd mot Vd. Eventuelle påfølgende behandlinger i DVd armen kan også influere på OS estimatet. Retningen som estimatet for OS ville ta avhenger blant annet av andelen pasienter som fikk daratumumab i Vd armen, effekten av daratumumab i denne behandlingslinjen og effekten av påfølgende behandling i DVd armen.

### Pågående studier

Det pågår flere studier med daratumumab, blant annet:

- En fase III randomisert, åpen, aktiv kontrollert studie (MMY3003) undersøker daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og dexametason (DRd) blant pasienter med residiverende eller refraktær myelomer som har fått minst en tidligere behandling (dvs.  $\geq$  andrelinje).
- MMY1001- og GEN503-studiene er støttende, åpne, multisenter, fase I / II studier av daratumumab i kombinasjon med Rd for behandling av pasienter med RRMM.
- MMY3007 (Cassiopeia) (NCT02541383) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, bortezomib, melphalan og prednison med bortezomib, melphalan og prednison i 1. linjes behandling.
- MMY3008 (NCT02252172) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, lenalidomid og deksametason med lenalidomid og dexametason i 1. linje, ikke transplantasjon.
- MMY3006 (NCT02541383) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, bortezomib, thalidomid og deksametason med bortezomib, thalidomid og deksametason i 1. linje, transplantasjonsbehandling.
- MMYXXXX (NCT03180736), er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, pomalidomid og deksametason med pomalidomid og deksametason.

---

<sup>1</sup> IMWG -URC– International Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria

<sup>2</sup> EBMT- Europeisk blod og benmargstransplantasjon

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

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder behandling med DVd hos pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med i tidligere saker, vurderer at gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt for myelomatose er 65-70 år (11). Oppstart for andrelinje behandling anslås til 2 – 3 år etter diagnosen og gjennomsnittsalder ved oppstart av andrelinje behandling antas å ligge rundt 71 år. Dette er i samsvar med data fra Kreftregisteret, og data fra Svensk Nasjonalt Kvalitetsregister for myelom. Klinikere har anslått at en vesentlig del av de som er aktuelle for behandling med DVd kan være noe yngre, ned til 60 år.

Iht. til kliniske eksperter vil DVd også bli brukt til de yngre pasientene blant annet fordi det gis intravenøst og er forbundet med flere bivirkninger hos de eldre. Pasienter som raskt får tilbakefall (< 1-2 år) etter stamcelletransplantasjon vil generelt være yngre (<65 -70 år). Det antas at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 60-71 år.

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

Effektdokumentasjonen er hentet fra CASTOR. Tabellen under oppsummerer baseline pasientkarakteristika.

Tabell 2. Pasientkarakteristika i MMY3004

Analysis set: intent-to-treat	Vd (n=247)	DVd (n=251)	Total (n=498)
Median age, years (range)	64.0 (33-85)	64.0 (30-88)	64.0 (30-88)
Female/male sex (% male)	100/147 (59.5)	137 (54.6%)	284 (57.0%)
Weight (kg) mean (SD)	77.17 (16.256)	78.19 (17.010)	77.69 (16.634)
Weight (kg) median (range)	76 (37.5-131.6)	77 (45.0-134.8)	76 (37.5-134.8)
ECOG score 0, n (%)	116 (47.0)	106 (42.4)	222 (44.7)
ECOG score 1, n (%)	112 (45.3)	131 (52.4)	243 (48.9)
ECOG score 2, n (%)	19 (7.7)	13 (5.2)	32 (6.4)

---

<sup>3</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



<b>Analysis set: intent-to-treat</b>	<b>Vd (n=247)</b>	<b>DVd (n=251)</b>	<b>Total (n=498)</b>
ISS staging I, n (%)	96 (38.9)	98 (39.0)	194 (39.0)
ISS staging II, n (%)	96 (38.9)	98 (39.0)	194 (39.0)
ISS staging III, n (%)	96 (38.9)	98 (39.0)	194 (39.0)
Prior systemic therapy	247 (100.0%)	251 (100.0%)	498 (100.0%)
Prior ASCT	149 (60.3%)	156 (62.2%)	305 (61.2)
Prior radiotherapy	59 (23.9%)	63 (25.1%)	122 (24.5)
Prior cancer-related surgery	35 (14.2%)	33 (13.1%)	68 (13.7)
1 prior line of therapy <sup>b</sup>	113 (45.7)	122 (48.6)	235 (47.2)
2 prior lines of therapy <sup>b</sup>	74 (30.0)	70 (27.9)	144 (28.9)
3 prior lines of therapy <sup>b</sup>	32 (13.0)	37 (14.7)	69 (13.9)
>3 prior lines of therapy <sup>b</sup>	28 (11.3)	22 (8.8)	50 (10.0)
Lines of therapy, mean (SD) <sup>b</sup>	2.0 (1.38)	1.9 (1.21)	2.0 (1.29)
Lines of therapy, median (range) <sup>b</sup>	2.0 (1-10)	2.0 (1-9)	2.0 (1-10)
PE PI, n (%)	172 (69.6)	169 (67.3)	341 (68.5)
Bortezomib	164 (66.4)	162 (64.5)	326 (65.5)
Carfilzomib	10 (4.0)	12 (4.8)	22 (4.4)
Ixazomib	7 (2.8)	12 (4.8)	19 (3.8)
PE IMiD, n (%)	198 (80.2)	179 (71.3)	377 (75.7)
Lenalidomide	120 (48.6)	89 (35.5)	209 (42.0)
Pomalidomide	7 (2.8)	7 (2.8)	14 (2.8)
Thalidomide	121 (49.0)	125 (49.8)	246 (49.4)
PE corticosteroids, n(%)	245 (99.2)	244 (97.2)	489 (98.2)
Dexamethasone	233 (94.3)	218 (86.9)	451 (90.6)
Prednisone	77 (31.2)	83 (33.1)	160 (32.1)
PE alkylating agents, n(%)	224 (90.7)	240 (95.6)	464 (93.2)
Prior anthracyclines	80 (32.4)	72 (28.7)	152 (30.5)
Prior PI+IMiD	129 (52.2)	112 (44.6)	241 (48.4)
Prior PI+IMiD+ALKY	121 (49.0)	112 (44.6)	233 (46.8)
Prior bortezomib+lenalidomide	89 (36.0)	75 (29.9)	164 (32.9)

Analysis set: intent-to-treat	Vd (n=247)	DVd (n=251)	Total (n=498)
Refractory to PI only	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
Refractory to IMiD only	90 (36.4)	74 (29.5)	164 (32.9)
Refractory to both PI and IMiD	7 (2.8)	9 (3.6)	16 (3.2)

<sup>a</sup>ISS staging is derived based on the combination of serum  $\beta$ 2-microglobulin and albumin

<sup>b</sup>Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page

ALKY=alkylating agent; ASCT=autologous stem cell transplant; DVd=dexamethasone-bortezomib-dexamethasone; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; FLC=free light chain ISS=International Staging System; MM=multiple myeloma; NE=not evaluable; PE=prior exposure; SD=standard deviation; Vd=bortezomib-dexamethasone

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

I hovedanalysen er pasientpopulasjonen hentet fra ITT i CASTOR studien. Pasientene hadde fått minst én tidligere behandling og hatt minimum delvis respons på én eller flere tidligere behandlinger. Startalder i modellen er 64 år.

### Legemiddelverkets vurdering

Innspill fra kliniske eksperter tyder på at populasjonen alt overveid er representativ for norsk klinisk praksis. Det er likevel slik at pasientene i klinisk praksis som regel er noe mer varierende med hensyn på helsetilstand enn studiepopulasjonen. Pasientene i CASTOR skulle ha hatt minimum delvis respons på tidligere behandling. Pasienter som ikke hadde respondert på tidligere behandling, var ekskludert fra studien. Hvis non-respondere har egenskaper som gjør at de har dårligere prognose vil dette ha innvirkning på overførbarheten til klinisk praksis hvis pasientpopulasjonen der består av både respondere og non-respondere. Kliniske eksperter har ikke gitt entydig vurdering av dette, og Legemiddelverket kan ikke vurdere hvordan dette kan innvirke på overførbarhet og effekt av behandlingen i norsk klinisk praksis.

*Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen benyttet i analysene er relevant.*

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Det antas at daratumumab vil bli gitt i henhold til preparatomtalen. Doseringen av daratumumab beregnes ut fra gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate (BSA). Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Behandling til stabil platåfase (stabil M-komponent) er ikke lenger veldig vanlig ved tilbakefall av myelomatose. Det er vanlig at pasienten får behandling så lenge de har effekt og tolererer behandlingen. Sistnevnte er individuelt og dermed vil også behandlingslengde variere.

I påvente av hurtig metodevurdering og avgjørelse i Beslutningsforum, er daratumumab ikke tatt i bruk som rutinebehandling ved norske sykehus. Erfaringen på nåværende tidspunkt er derfor begrenset.

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

Dosering i kliniske studier gjenspeiler anbefalt dosering i preparatomtalen og vil være veiledende for bruk. Median behandlingsvarighet av DVd i studien var 13,4 måneder.

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

I innsendt modell er dosering og hyppighet av infusjon med daratumumab i henhold til data fra MMY3004. Doseringen av daratumumab beregnes ut fra gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate (BSA). Vekten i studien ble beregnet til 76,7 kg for menn og 66,0 kg for kvinner. Gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate i modellen varierer noe fra den kliniske studien. Firmaet bruker HUNT-studien, som er en longitudinell populasjonshelseundersøkelse, som viser data for kroppshøyde og vekt i forskjellige aldersgrupper fra over 45 000 nordmenn (12). Gjennom den rapporterte aldersfordelingen har Janssen-Cilag knyttet HUNT-dataene til MM-forekomstdata fra det norske kreftregisteret og kjønnsfordelingen i CASTOR-studien. Dette ga en gjennomsnittsvekt på 72,1 kg i modellen. En gjennomsnittlig BSA på 1,82 m<sup>2</sup> ble beregnet ved bruk av data fra samme kilde (12).

**Legemiddelverkets vurdering**

Daratumumab er ennå ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis og erfaringen rundt dosering og behandlingsvarighet er begrenset. Legemiddelverket vurderer likevel at bruk av daratumumab i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis og er i henhold til preparatomtalen (7). Basert på innspill fra klinikere kan det antas at kroppsvekt hos de aktuelle pasientene er som i befolkningen ellers når man tar hensyn til alder og kjønnsfordeling. Legemiddelverket aksepterer derfor anslagene på hhv. kroppsvekt og kroppsoverflate.

### 3.3 KOMPARATOR

**Norsk klinisk praksis**

Det henvises til kapittel 1.4.3 for valg av bortezomib og deksametason som komparator.

Bortezomib administreres som intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21- dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. I nasjonale retningslinjer oppgis det at subkutan injeksjon en gang pr uke foretrekkes, da effekten er omtrent den samme og bivirkningene er færre.

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

Det er noe avvik i dosering av bortezomib i CASTOR studien sammenliknet med anbefalinger i preparatomtalene og klinisk praksis.

Hovedandelen av pasientene fikk bortezomib subkutan to ganger i uken i studien. I klinisk praksis gis bortezomib subkutan, men ofte kun med en injeksjon per uke. Median behandlingsvarighet i studien var på 5,2 måneder for Vd.

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

I den helseøkonomiske analysen er DVd sammenliknet med behandling med Vd. Den relative effekten mellom disse to behandlingalternativene i den helseøkonomiske analysen er dokumentert i en direkte

sammenliknende randomisert, kontrollert studie.

Dosering og behandlingsvarighet av bortezomib i den helseøkonomiske analysen er basert på faktisk dosering i CASTOR studien.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er rimelig å legge faktisk observert dosering og behandlingsvarighet for bortezomib i CASTOR studien til grunn i den helseøkonomiske analysen.

Det er ikke kjent hvordan en lavere frekvens av dosering med bortezomib (1 vs. 2 ganger i uken) i klinisk praksis eventuelt vil påvirke effekten.

## **3.4 UTFALLSMÅL**

### **3.4.1 Effekt**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Resultatene fra totalpopulasjonen (ITT) i CASTOR studien er brukt som grunnlag for den relative effekten av DVd sammenliknet med Vd. Se Kap. 2 for beskrivelse av studien. CASTOR studien rapporterte kliniske effektdata for opptil 13 måneder etter randomisering.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell.**

For å ekstrapolere resultatene for PFS, OS og TTD utover oppfølgingstiden i studien i den helseøkonomiske modellen, ble det brukt parametriske forløpsanalyser. Kaplan-Meierdata fra studien ble parametrisert og framskrevet. Følgende parametriske funksjoner ble testet: Eksponentiell, Weibull, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma, og kurvetilpasning ble vurdert ved hjelp av AIC/BIC og visuell vurdering av parametriske plot av loghasard vs. tid.

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

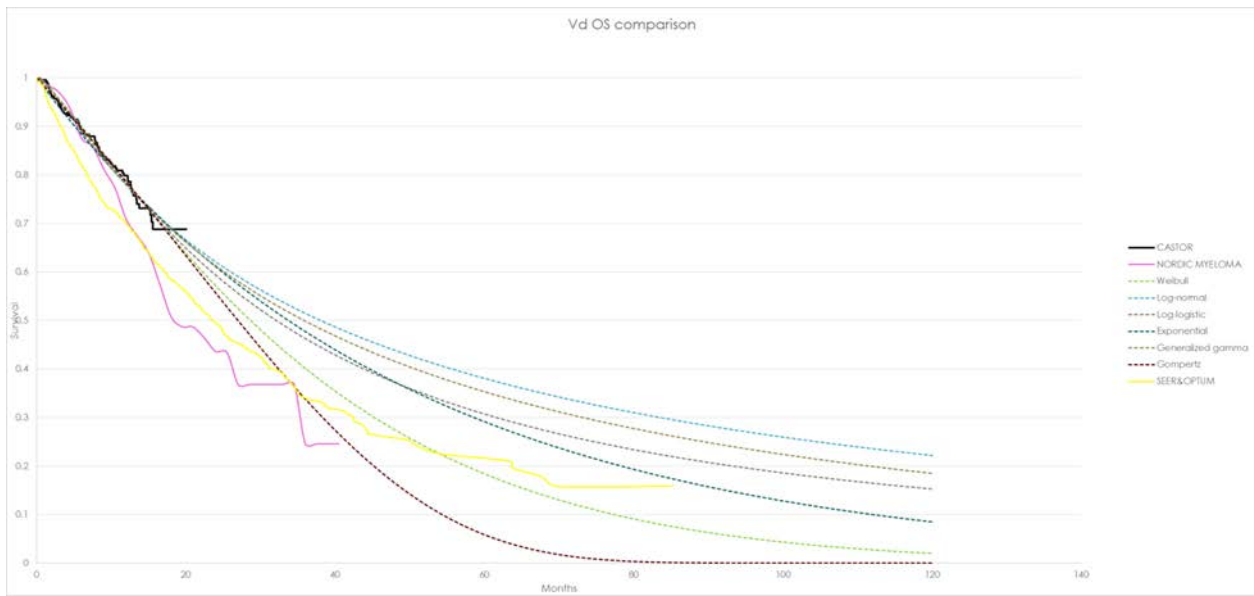
PFS dataene for Vd armen i CASTOR studien var modne, median PFS var 7,2 måneder. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen. Logkumulativ hasards plot viste tydelig at antagelsen om proporsjonal hasard var brutt, og kurvene for DVd og Vd ble derfor parametrisert individuelt. Basert på AIC/BIC og visuell vurdering samt klinisk plausibilitet av framskrevet kurve, valgte Janssen-Cilag Weibullfunksjon.

#### Totaloverlevelse (OS)

Median OS var ikke nådd i noen av behandlingsarmene, og alle de testede parametriske funksjonene gav små forskjeller i tilpasning til KM dataene basert på AIC/BIC, men noe større ulikheter basert på loghasards plott vs. tid. Logkumulativ hasards plot viste tydelig at antagelsen om proporsjonal hasard var brutt, og kurvene for DVd og Vd ble derfor parametrisert individuelt.

Ihht. AIC/BIC og loghasard vs. tid var lognormal funksjon best tilpasset KM dataene for Vd. For validering av Vd armen anvendte Janssen-Cilag publiserte data fra US SEER & OPTUM og Nordisk Myelom data. Nordisk Myelom data er basert på tidsperioden 2000-2011, mens US SEER & OPTUM har data fra 2015. Utover dette er det ingen beskrivelse av disse dataene eller henvisning til referanse. Janssen-Cilag hevder

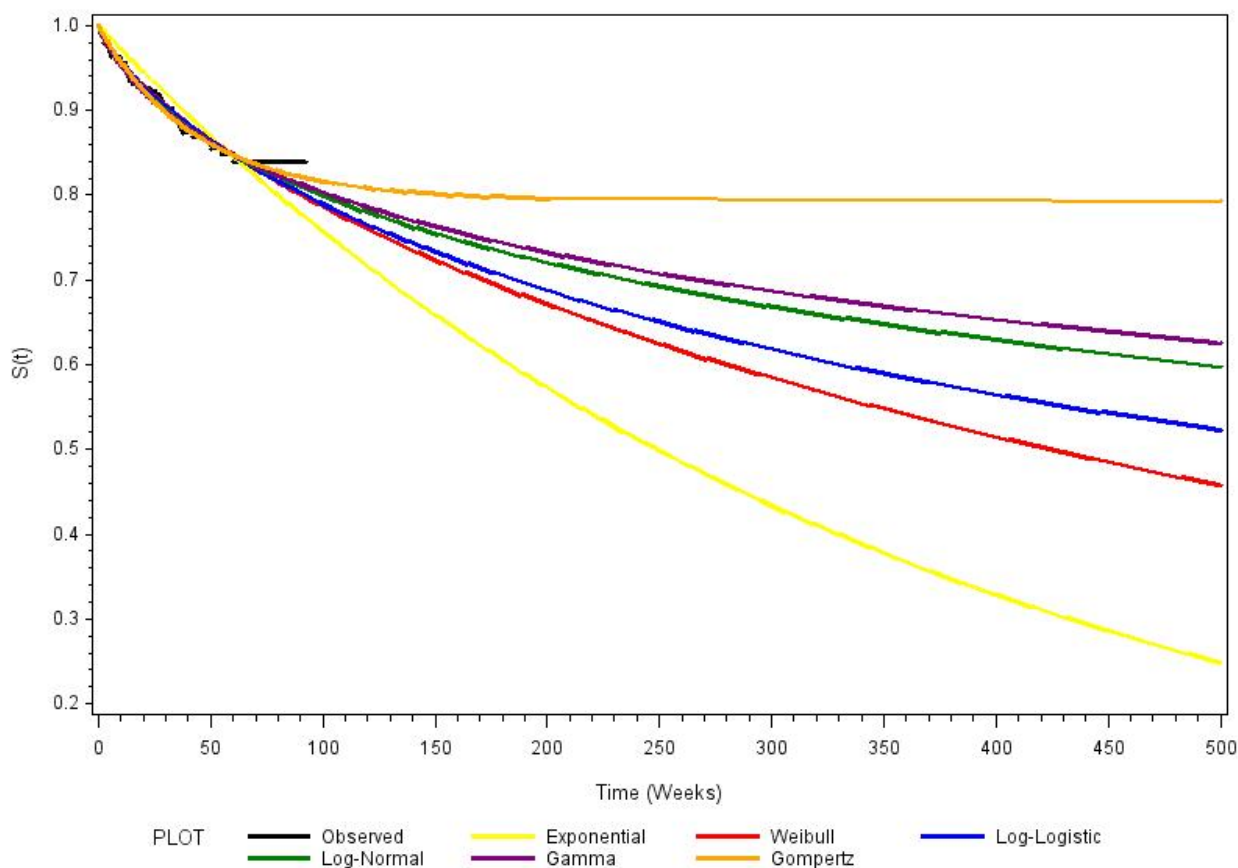
Weibullfunksjonen passer best i forhold til registrene (Figur 5) og velger derfor denne funksjonen for parametrisering og framskrivning av OS for Vd.



Figur 5: OS fra Vd armen i CASTOR framskrevet med ulike funksjoner og sammenliknet med registerdata.

Ihht. AIC/BIC og loghasard vs. tid var lognormal funksjon best tilpasset KM dataene for DVd. Det var markante forskjeller i langtidsoverlevelsen med ulike paramteriske funksjoner. Janssen-Cilag valgte også her Weibullfunksjon uten noen diskusjon rundt hvorfor annet enn å betegne den som konservativ.

### Longterm Predictions - DVd



Figur 6: OS fra DVd armen i CASTOR framskrevet med ulike funksjoner

#### Tid til seponering/behandlingsavbrudd (TTD)

I modellen ble også TTD (time to treatment discontinuation) parametrisert og framskrevet. Eksponentiell funksjon ble valgt begrunnet med best statistisk tilpasning i henhold til AIC/BIC for både Vd og DVd. Maksimal behandlingsvarighet på 24 uker ble anvendt for Vd i henhold til Vd-regimet i MMY3004. Det er også beskrevet at det anvendes minimum av TTD og PFS i modellen uten noen videre diskusjon om hvorfor.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Direkte sammenliknende studier slik som CASTOR rangerer høyt med hensyn på å vise kausale sammenhenger, og studien har lovende effektresultater basert på PFS. Kort oppfølgingstid gir umodne data, og langtidsframskrivning i en helseøkonomisk modell blir meget usikker. Ulike funksjoner for framskrivning gir store utslag på resultatet i den helseøkonomiske analysen.

Weibullfunksjonen estimerer median PFS for Vd til om lag 7 måneder noe som er i godt samsvar med studiedataene. Median PFS for DVd armen estimeres til om lag 17 måneder, men dette estimatet kan ikke

sammenliknes med studiedata fordi median ikke var nådd. Ved 12 måneder estimerer Weibullfunksjonen 21,8 % i PFS for Vd armen og 61,6 % for DVd armen. Dette er i samsvar med KM-data fra CASTOR hvor tilsvarende 12 måneders PFS andel er 22 % for Vd og 60 % for DVd. Legemiddelverket mener den marginale underestimeringen av PFS for Vd og den marginale overestimeringen for DVd kan aksepteres og godtar Weibullfunksjon for parametrisering og framskrivning av PFS data, vist i figuren under.



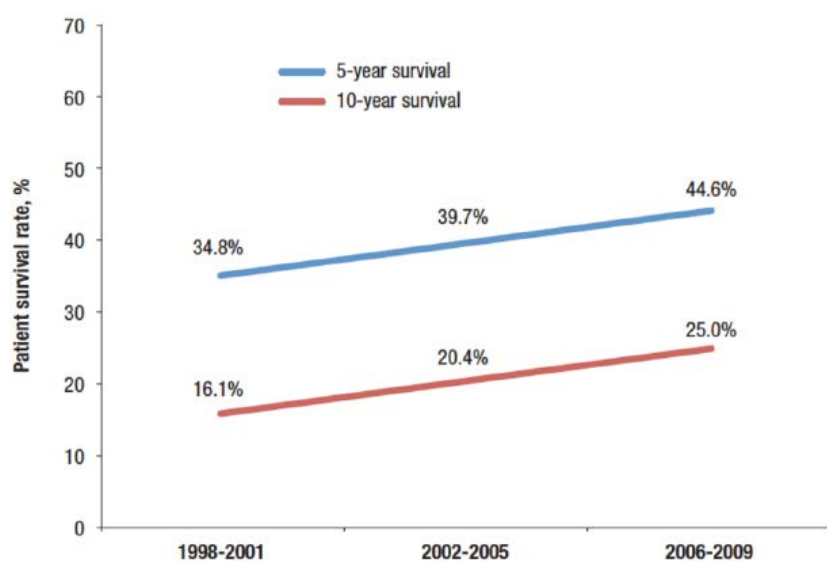
Figur 7. PFS framskrevet med Weibullfunksjon.

Svært kort oppfølgingstid og umodne OS data fra MMY3004, gir lite data som grunnlag for framskrivning og dermed svært store forskjeller i OS framskrevet med ulike funksjoner. Siden median ikke er nådd, kan ikke dette målet brukes for å vurdere plausibilitet av framskrevet kurve. Weibullfunksjonen estimerer 12 måneders OS til 78,6 % for Vd og 86,2 % for DVd, noe som ser ut til å være i godt samsvar med studiens KM data. Weibullfunksjonen estimerer 18 måneders OS til 67,4 % for Vd og 81,8 % for DVd, noe som ser ut til å være noe underestimert i forhold til studiens KM data (hhv. 69 % for Vd og 84 % for DVd). Imidlertid gir framskrivning med Weibull svært høy overlevelse i DVd armen over tid (44,7 % ved 10 år), mens overlevelsen i Vd armen raskt går ned (1,9 % ved 10 år). Modellen estimerer inkrementell gevinst på 5,07 leveår og 3,51 kvalitetsjusterte leveår (QALY), udiskontert hhv. 7,84 leveår og 5,84 QALY. Hoveddelen av dette oppnås i postprogresjon. I modellen til Janssen-Cilag gir ikke de andre tilgjengelige funksjonene så stor inkrementell gevinst, med unntak av generalisert gamma og Gompertz. Legemiddelverket er derfor uenig i at Weibull framstår som en konservativ funksjon i denne modellen.

Med så kort oppfølgingstid og umodne data er det lite KM-data som kan inngå i modellering og prediksjon av langtidsoverlevelse. I slike situasjoner bør de rent statistiske kriteriene for modelltilpasning være mindre avgjørende, og den kliniske plausibiliteten av framskrevet del av den parametriske kurven bør i større grad støttes av eksterne datakilder. Legemiddelverket bruker derfor publiserte data fra andre studier som hjelp til å anslå rimelig langtidsoverlevelse for pasientene i Vd armen.

Det finnes flere studier med bortezomib som kan brukes til validering av Vd armen. Basert på publiserte KM data sees at overlevelse i Vd armene i CASTOR og ENDEAVOR er sammenliknbare. Langtidsoverlevelsen for Vd er med støtte i studiedata anslått til 8,4 % ved 10 år (13). Kliniske eksperter har gitt innspill på at populasjonen i CASTOR og ENDEAVOR er sammenliknbare med hensyn på baseline

pasientkarakteristika og prognostiske faktorer. Siden sistnevnte studie har et større antall pasienter og mye lengre oppfølgingstid, kan langtidsoverlevelsen i Vd armen fra ENDEAVOR med støtte også fra andre studiedata (14-16) anvendes som støtte og validering ved valg av framskrivningsfunksjon for Vd armen fra MMY3004. I modellen til Janssen-Cilag er det en eksponentiell funksjon som gir sammenliknbar overlevelse ved 10-års-tidspunktet (8,3 %). Overlevelsen til myelomatosepasienter har økt betraktelig de siste 20 årene på grunn av nye behandlingsmuligheter. Data fra SEER viser at 10 års overlevelse fra diagnose har økt til 25 %, som vist i figuren under.



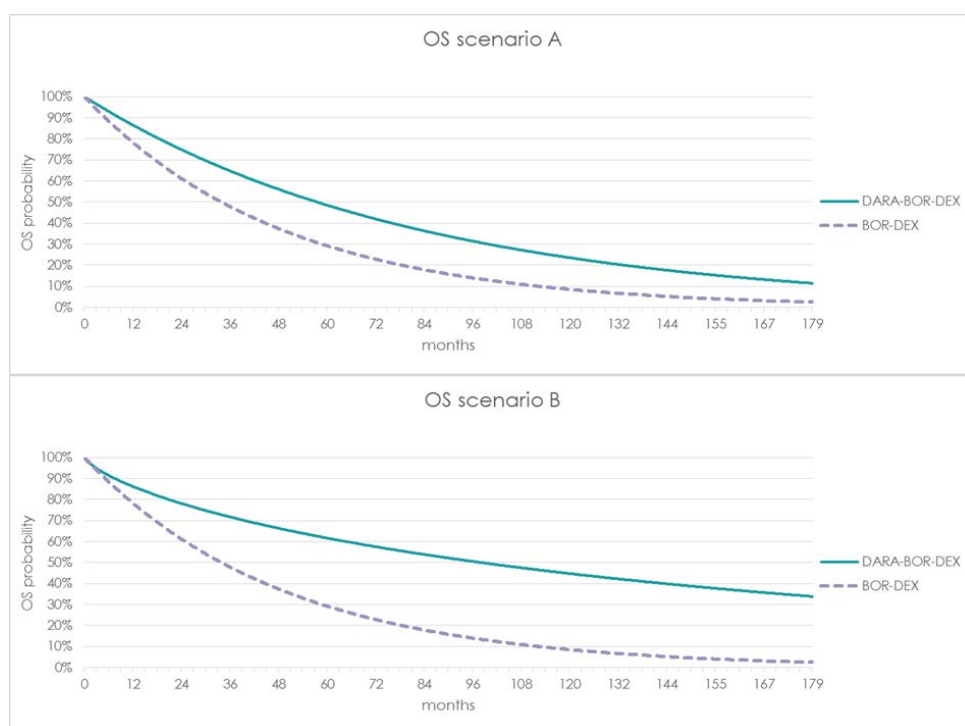
Figur 8: Myelomatose, 5 og 10 års overlevelse, modifisert fra Pulte et al 2014 (8).

Basert på dette mener Legemiddelverket at Janssen-Cilags anslag på 1,9 % overlevelse av pasienter i Vd-armen ved 10 år er underestimert og at en eksponentiell framskrivning gir et mer plausibelt anslag.

Daratumumab er et nytt virkestoff innen behandling av RRMM, og det finnes ikke sammenliknbare studie- eller registerdata som kan gi noen sikker validering av DVd armen. Kliniske effektdata er svært lovende med signifikant økt PFS for DVd og begynnende separering av OS kurvene ved analyse etter 13 måneders median oppfølgingstid. En nylig publisert nettverksmetaanalyse sammenliknet PFS i flere ulike behandlingsregimer for RRMM. Kombinasjonene DVd og daratumumab + lenalidomid + deksametason gav best PFS estimat i denne analysen, fulgt av karfilzomib + deksametason (Kd) (17). OS er ikke analysert i denne nettverksmetaanalysen. Legemiddelverket har gjort en justert indirekte sammenlikning mellom DVd (MMY3004) og Kd (ENDEAVOR) via Bucher metoden (18) og resultatet viser signifikant bedre PFS samsvarende med nettverksmetaanalysen. Tilsvarende analyse for OS fant 20 % høyere OS for DVd vs. Kd, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Eksponentiell kurveframskrivning for DVd gir 23,5 % overlevelse ved 10 år noe som er høyere enn tilsvarende for karfilzomib (16 %). Framskrivning av DVd-armen med Weibullfunksjon gir i Janssen-Cilags modell, en markert høyere overlevelse på 44,7 % ved 10 år. Som beskrevet over er det trolig at daratumumab gir OS gevinst, men med kort oppfølgingstid og



umodne data er det svært vanskelig å anslå størrelsesorden på langtidsoverlevelse. Kliniske eksperter antyder også at langtidsoverlevelsen er vanskelig å anslå men trolig ikke enda høyere enn 45 % ved 10 år. Legemiddelverket mener det er plausibelt klinisk på bakgrunn av redegjørelsene over, at langtidsoverlevelsen ved DVd regimet kan ligge mellom det en eksponentiell og Weibullframskrivning beregner i Janssen-Cilags modell. Legemiddelverket bruker derfor begge funksjonene i framskrivning av OS for DVd. Dette er vist i figuren under.



Figur 9. OS framskrevet med eksponentiell funksjon for DVd og Vd (scenario A, øverst). OS framskrevet med Weibullfunksjon for DVd og eksponentiell funksjon for Vd (scenario B, nederst).

Når det gjelder tid til behandlingsavbrudd, så ble kurver som viste sammenhengen mellom PFS og TTD levert etter forespørsel fra Legemiddelverket. PFS og TTD er i samsvar for begge behandlingsarmer.

Janssen-Cilag hevder eksponentiell funksjon gir best statistisk tilpasning til KM-data for både Vd og DVd. Innsendt dokumentasjon viser imidlertid at for Vd var lognormal funksjon best tilpasset. Endring av funksjon for parametrisering og framskrivning av tid til behandlingsavbrudd har liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomisk analysen. Legemiddelverket mener imidlertid at TTD vil være mest realistisk og velger derfor dette for framskrivning av tid til behandlingsavbrudd og beholder eksponentiell funksjon i begge behandlingsarmene.

*Legemiddelverkets oppsummering:*

- Godtar Weibullfunksjon for framskrivning av PFS

- *Endrer fra Weibullfunksjon til to scenarier for framskrivning av OS for DVd – et scenarie med eksponentiell og et med Weibull.*
- *Endrer fra Weibullfunksjon til eksponentiell funksjon for framskrivning av OS for Vd-armen.*
- *Tid til behandlingsavbrudd endres fra minimum av TTD og PFS til TTD framskrevet med eksponentiell funksjon.*

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

For oppsummering av bivirkningsprofil se kap 1.4.1.

De fleste pasientene i daratumumab-gruppen og kontrollgruppen hadde minst én bivirkning i løpet av studieperioden (henholdsvis 98,8 % og 95,4 %). De vanligste bivirkningene uavhengig av grad forekom hos minst 15 % av pasientene i begge behandlingsgrupper. De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 forekom hos minst 5 % av pasientene i begge behandlingsgrupper. Høyere hyppighet av grad 3 eller 4 bivirkninger ble observert i daratumumab-gruppen enn i kontrollgruppen (76,1 % vs. 62,4 %). Tre av de vanligste grad 3 eller 4 bivirkningene rapportert i daratumumab-gruppen og kontrollgruppen var trombocytopeni (henholdsvis 45,3 % og 32,9 %), anemi (henholdsvis 14,4 % og 16,0 %) og nøytropeni (henholdsvis 12,8 % og 4,2 %) se Tabell 5. Prosentandelen pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av minst én bivirkning var ganske lik i daratumumab-gruppen og kontrollgruppen (henholdsvis 7,4 % og 9,3 %).

De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen forekom hos minst 1 % av pasientene i begge grupper og var perifer sensorisk nevropati (henholdsvis 0,4 % og 2,5 %) og lungebetennelse (henholdsvis 1,2 % og 0,4 %). Bivirkninger som førte til død ble rapportert hos 13 pasienter (5,3 %) i daratumumab-gruppen og hos 14 pasienter (5,9 %) i kontrollgruppen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner assosiert med daratumumab og uavhengig av grad, ble rapportert hos 45,3 % av pasientene. For 98,2 % av disse skjedde reaksjonen under den første infusjonen. Infusjonsrelaterte reaksjoner var hovedsakelig begrenset til grad 1 eller 2. To pasienter avsluttet behandling på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner.

Tabell 3: Mest vanlige bivirkninger i MMY3004.

<b>Table 3. Most Common Adverse Events in the Safety Population.*</b>				
Event	Daratumumab Group (N=243)		Control Group (N=237)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients (percent)</i>				
Common hematologic adverse event				
Thrombocytopenia	143 (58.8)	110 (45.3)	104 (43.9)	78 (32.9)
Anemia	64 (26.3)	35 (14.4)	74 (31.2)	38 (16.0)
Neutropenia	43 (17.7)	31 (12.8)	22 (9.3)	10 (4.2)
Lymphopenia	32 (13.2)	23 (9.5)	9 (3.8)	6 (2.5)
Common nonhematologic adverse events				
Peripheral sensory neuropathy	115 (47.3)	11 (4.5)	89 (37.6)	16 (6.8)
Diarrhea	77 (31.7)	9 (3.7)	53 (22.4)	3 (1.3)
Upper respiratory tract infection	60 (24.7)	4 (1.6)	43 (18.1)	2 (0.8)
Fatigue	52 (21.4)	11 (4.5)	58 (24.5)	8 (3.4)
Cough	58 (23.9)	0	30 (12.7)	0
Constipation	48 (19.8)	0	37 (15.6)	2 (0.8)
Dyspnea	45 (18.5)	9 (3.7)	21 (8.9)	2 (0.8)
Insomnia	41 (16.9)	0	35 (14.8)	3 (1.3)
Peripheral edema	40 (16.5)	1 (0.4)	19 (8.0)	0
Asthenia	21 (8.6)	2 (0.8)	37 (15.6)	5 (2.1)
Pyrexia	38 (15.6)	3 (1.2)	27 (11.4)	3 (1.3)
Pneumonia	29 (11.9)	20 (8.2)	28 (11.8)	23 (9.7)
Hypertension	21 (8.6)	16 (6.6)	8 (3.4)	2 (0.8)
Secondary primary cancer†	6 (2.5)	NA	1 (0.4)	NA

\* The safety population included all patients who received at least one dose of trial treatment. Adverse events of any grade that were reported in at least 15% of patients in either treatment group and grade 3 or 4 adverse events that were reported in at least 5% of patients in either treatment group are listed. NA denotes not applicable.

† The presence of a secondary primary cancer was prespecified in the statistical analysis plan as an adverse event of clinical interest. The other adverse events of clinical interest included infusion-related reactions, infections or infestations, peripheral neuropathies, and cardiac disorders.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger i modellen er hentet fra CASTOR studien for begge behandlingsarmer.

I modellen benyttes en kumulativ sannsynlighet for å oppleve en bivirkningsrelatert hendelse (AE) i hele behandlingsvarigheten. Dette antas å være uavhengig av både PFS og behandlingsvarighet. Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 eller 4 som ble rapportert i begge behandlingsarmene i MMY3004-studien.

Kostnader ved bivirkninger (kun grad 3 og 4) og en justering for livskvalitet ved belastningen av en rekke bivirkninger (nytte-reduksjonsvektorer) er inkludert i modellen.

Tabell 4: bivirkningsrelatert hendelse (AE)

Adverse Event	DVd	Vd
Febrile neutropenia	1.6%	0.4%
Neutropenia	13.2%	4.6%
Anemia	14.8%	16.0%
Thrombocytopenia	45.3%	32.9%
Lymphopenia	9.9%	2.5%
Pneumonia	9.1%	9.7%
Diarrhea	3.7%	1.3%
Fatigue	4.9%	3.4%
Peripheral neuropathy	5.8%	7.6%
Hypertension	6.6%	0.8%
Hypokalemia	2.5%	1.3%
Dyspnoea	3.7%	0.8%
Back pain	2.1%	1.3%
Infections	3.3%	0.8%
Arrhythmias	0.4%	0.0%
Thrombocyembolism	0.4%	1.3%
Constipation	0.0%	0.8%
Source	MMY 3004	MMY 3004

### Legemiddelverkets vurdering

Omfanget av bivirkninger kan være noe underestimert i den helseøkonomiske modellen da kun bivirkningene i oppfølgingsperioden i CASTOR er inkludert. Imidlertid viser supplerende data fra Janssen-Cilag at de aller fleste grad 3+ bivirkninger oppstår i løpet av de første 3 måneder av behandlingen. Risikoen ser ut til å synke vesentlig over tid. Det ser dermed ut til at metoden benyttet for å beregne kostnader og nytteforbort for bivirkninger i den helseøkonomiske modellen i mindre grad underestimerer

betydningen av disse hendelsene. Inklusjon av bivirkninger både mht. kostnader og endringer i livskvalitet er av underordnet betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som beskriver helserelatert livskvalitet til pasientene i de ulike helsestadiene knyttet til myelomatose ble målt ved bruk av to sykdomsspesifikke instrumenter; EORTC QLQ-C30<sup>4</sup> og EQ-5D-5L<sup>5</sup> i CASTOR studien.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte modellen har Janssen-Cilag benyttet følgende livskvalitetsvekter som vist i tabell under. Livskvalitetsvektene for helsetilstandene progresjonsfri (PFS) og progresjon (PPS) kommer fra EQ-5D-5L data innhentet fra pasientene i den kliniske studien MMY3004, med bruk av befolkningsbaserte tariffes fra UK. Pasientenes fylte ut EQ-5D-5L-skjemaene (etter CASTORs studieprotokoll) den første dagen av hver behandlingssyklus, ved slutten av behandlingen samt uke 8 og 16 etter behandlingen.

En Repeated Measures Analysis (RMME) ble benyttet for å beregne gjennomsnittlig livskvalitetsvekt i progresjonsfri tilstand (0,71). For tilstanden post-progresjon har firmaet lagt inn to alternativer i modellen: Alt 1) RMME-basert vekt (0,69) eller alt. 2) Vekt basert på den siste observasjonen for hver pasient (0,65) (Tabell 5). I hovedanalysen har Janssen-Cilag valgt vekten i alternativ a).

Tabell 5. Nyttvekter anvendt i modellen

Parameter	Mean utility value	Reference
Utility during PFS	0.71	CASTOR trial EQ-5D analysis, UK tariffs
Utility during PPS	Alt.1: 0.69 (RMME) Alt. 2. 0,65 (last observation)	CASTOR trial EQ-5D analysis, UK tariffs

I den helseøkonomiske analysen er gjennomsnittlig QALYs per pasient estimert som følger: Andel pasienter i hver enkelt helsetilstand (hvh. progresjonsfri, progresjon, død) multiplisert med livskvalitetsvekten for hver tilstand og multiplisert med antall år i tilstanden.

Nyttetapet ved bivirkninger er basert på bivirkninger som var grad 3 eller høyere i MMY3004. For bivirkninger reduseres livskvaliteten, basert på informasjon om varigheten av bivirkningen og anslag på livskvalitetstapet fra litteraturen.

<sup>4</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

<sup>5</sup> European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire

**Legemiddelverkets vurdering**

Det er i seg selv en styrke at vektene for helse relatert livskvalitet er basert på data fra den kliniske studien MMY3004. Legemiddelverket aksepterer firmaets vekt for helse relatert livskvalitet (0,71) i progresjonsfri fase. Vi vil imidlertid velge alternativet basert på siste observasjon for nyttevekten i stadiet post-progresjon (0,65). Dette fordi pasientenes helse relaterte livskvalitet må antas å avta over tid i en slik fase. En vekt basert på RMME kan overestimere livskvaliteten for post-progresjonsstadiet under ett, idet målinger nærmere progresjonstidspunktet vanligvis er høyere enn målinger lenger ut i forløpet. Dette er i samsvar med innspill fra klinikere som poengterer at livskvaliteten generelt sett er vesentlig verre etter progresjon enn før progresjon. Nyttvekter på hhv. 0,71 og 0,65 er også i tråd med nyttevektene i Legemiddelverkets hovedanalyse i metodevurderingen av karfilzomib i kombinasjon med deksametason (13).

For nyttetap ved bivirkninger viser vi til våre kommentarer i avsnitt 3.4.2.

*Etter en totalvurdering godtar Legemiddelverket modelleringen av nyttetap ved bivirkninger.*

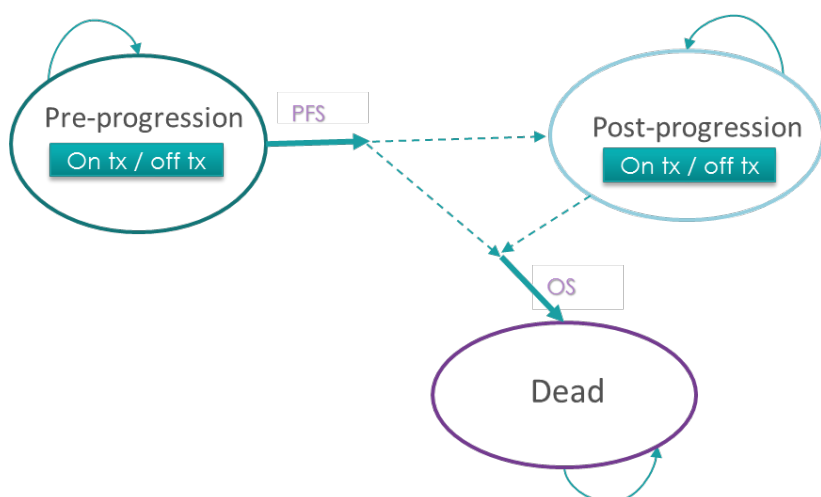
## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen til Janssen-Cilag sammenlignes daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason med bortezomib og deksametason alene. Merkenavnene er Darzalex for daratumumab og Velcade for bortezomib. Med forkortelser blir derfor sammenlikningen: DVd vs. Vd.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

I denne metodevurderingen har Janssen-Cilag anvendt en CUA-modell fordi myelomatose påvirker både dødelighet og livskvalitet. Modellen har tre stadier: preprogresjon, postprogresjon og død som vist skjematisk i Figur 10 under.



Figur 10: Modellstruktur. De stiplede linjene illustrerer at overgangen mellom helsestadier ikke er direkte modellert, i det andeler pasienter i hvert helsestadium på hvert tidspunkt er beregnet ved den såkalte "partition"-tilnærmingen. Se forklaring i teksten.

Modellen er en kohort-modell basert på den såkalte «partition»-tilnærmingen. Slike modeller blir også kalt «arealet under kurven»-modeller. På ethvert tidspunkt i analysen er andelen av pasienter som er under PFS-kurven, i helsetilstanden «pre progresjon». Andelen pasienter som er over OS-kurven, er i tilstanden «Død». De resterende pasientene må da være i «post-progresjon»-stadiet.

I modellen anslås også andelen av pasienter som er på eller av behandling («on tx / off tx») med DVd eller Vd. Andelen pasienter som er under time to treatment discontinuation (TTD)-kurven, er «på behandling». Andelen pasienter mellom TTD- og PFS-kurvene, er i pre-progresjonsstadiet, men er «av behandling». I pre-preprogresjonsstadiet anslås også andeler hhv. på eller av påfølgende behandling.

Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «pre-progresjon – på behandling», og på slutten av hver uke (sykluslengden i modellen), kan pasienten enten bli i dette stadiet, slutte behandling eller forflytte seg

til stadiene post-progresjon eller død. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat til hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorizonten.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det finnes i dag flere medikamentelle behandlinger for myelomatose. Behandlingen gis sekvensielt enkeltvis eller i kombinasjoner. Det er uklart hvilken betydning rekkefølgen har, men det kan være et rimelig prinsipp at det antatt beste medikamentet gis først. Behandlingsrekkefølgen vil kunne variere fra pasient til pasient. Ideelt sett burde den helseøkonomiske modellen inneholdt en rekke behandlinger i sekvens. En slik modell blir vesentlig mer kompleks enn den foreliggende modellen, og krever betydelig mer data for sekvensielle behandlingsslengder, effekter av ulike medikamenter i ulike sekvenser osv. Slike data mangler etter det Legemiddelverket erfarer.

Modellen som er levert, er en vanlig tilnærming for denne typen behandling, og svært mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen modellering. Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent, oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. Legemiddelverket mener det er en stor fordel at det tilrettelegges for å kunne endre sentrale forutsetninger som variable og parametre, og velge forskjellige parametriseringer.

*Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.*

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Hovedanalysen til Janssen-Cilag er gjort i et samfunnsperspektiv med indirekte kostnader inkludert. En analyse i et helsetjenesteperspektiv hvor bare direkte kostnader er inkludert, er gjort som sensitivitetsanalyse.

Diskonteringsrate årlig er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG.

Tidshorizonten er satt til 25 år.

### **Legemiddelverkets vurdering**

*Legemiddelverket endrer analysen til uten indirekte kostnader, basert på Stortingets behandling av Prioriteringsmeldingen.*

*Den valgte diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser.*

Legemiddelverket aksepterte en tidshorizont på 20 år i metodevurderingen av daratumumab monoterapi i tredjelinjebehandling av myelomatose. En tidshorizont på 25 år i vurderingen av daratumumab kan virke noe lang gitt den store usikkerheten knyttet til framskrivningen av de umodne overlevelsedata fra studien MMY3004. Legemiddelverket har valgt en tidshorizont på 20 år i sin hovedanalyse.



Legemiddelverket godtar analyseperspektivet bortsett fra at indirekte kostnader ekskluderes fra hovedanalysen og at tidshorizonten forkortes noe, fra 25 år til 20 år.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Tabell 6: Legemiddelpriser: listepriiser. (Maks AUP).

	Drug Units (Vials or Capsules) per Pack	Strength	Price per Pack
DARA 100 mg	1	100 mg	kr4 872
DARA 400 mg	1	400 mg	kr19 383
POM	21	4 mg	kr81 971
CAR	1	60 mg	kr11 853
BOR	1	3,5 mg	kr9 569
DEX	10	40,0 mg	kr1 245
PANO	6	20 mg	kr38 418
LEN	21	25 mg	kr49 842

Doseringen av daratumumab er 16 mg/kg som intravenøs infusjon. Doseringsplanen er i kombinasjon med bortezomib (3-ukers sykklusregime) modifisert ift monoterapi og kombinasjonen med lenadliomid. Doseringsplanen basert på SPC er vist i tabellen under.

Tabell 7. Modifisert doseringsplan for daratumumab i kombinasjon med bortezomib (doseringsregime med 3-ukers sykklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 9	hver uke (totalt 9 doser)
Uke 10 til 24 <sup>a</sup>	hver tredje uke (totalt 5 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>	hver fjerde uke

a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10

b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25

Det er lagt til grunn en gjennomsnittsvekt på 72,1 kg basert på HUNT-studien (vekt etter alder), Kreftregisteret (insidens etter alder) og fordelingen på kjønn i CASTOR-studien. Det er antatt at antall hetteglass optimaliseres. I hovedanalysen antas det at eventuell gjenværende legemiddel brukes på en annen pasient – slik at det ikke er svinn.

Doseringen av bortezomib + deksametason er basert på preparatomtalen. Bortezomib doseres etter kroppsoverflate, som antas være 1,82 m<sup>2</sup> i gjennomsnitt. Dette er basert på samme kilder som de som ligger bak anslaget på kroppsvekt, samt Mosteller-metoden for beregning av kroppsoverflate.

Relativ doseintensitet er i modellen basert på data fra MMY3004, og er estimert som gjennomsnittlig antall doser per behandlingssyklus dividert på antall doser per syklus utifra behandlingsplanen i studien.

Infusjonskostnader ved administrasjon er satt til 1 316 NOK per infusjon. Dette er basert på Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase justert til 2017-verdi og inkluderer premedisinering og postmedisinering for å redusere infusjonsrelaterte reaksjoner.

Det er antatt at daratumumab krever 1 legebesøk per syklus (uke) de første to månedene, og 1 legebesøk annenhver syklus i månedene 3-6. Bortezomib + deksametason og høydose deksametason antas kreve ett legebesøk per måned. Kostnaden ved et legebesøk er satt til 2 480 NOK, basert på DRG 917A.

Kostnader ved påfølgende behandling er inkludert i analysen. Andelen av pasienter i post-progresjonsstadiet som får påfølgende behandling er satt lik 65 % i DVd-armen og 72 % i Vd-armen, basert på data fra MMY3004. I mangel av data fra CASTOR er det antatt en gjennomsnittlig varighet på 9 måneder påfølgende behandling i begge armer. Det mangler også data for hva slags påfølgende behandling pasientene fikk i MMY3004. Derfor har produsenten gjort antakelser om sammensetningen av behandlingen, en sammensetning som er ulik i de to armene.

Kostnader ved bivirkninger er basert på bivirkninger som var grad 3 eller høyere i MMY3004. Kostnaden er satt på bakgrunn av relevante DRG'er og en antagelse om lik fordeling mellom poliklinisk behandling og innleggelse.

Kostnader i livets slutfase er satt til 82 603 NOK.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Basert på innspill fra klinikere kan det antas at kroppsvekt hos de aktuelle pasientene er som i befolkningen ellers når en tar hensyn til alder og kjønnsfordeling. Legemiddelverket aksepterer anslagene på hhv. kroppsvekt og kroppsoverflate.

Etter innspill fra klinikere aksepterer Legemiddelverket forutsetningen om «Vial sharing», dvs. deling av hetteglass mellom pasienter, slik at det ikke blir svinn. Ut fra klinikernes vurderinger vil denne tilnærmingen i større grad reflektere forventet norsk klinisk praksis på landsbasis, enn det motsatte ytterpunktet: «No vial sharing».

Janssen-Cilag har i tidligere metodevurdering levert grundig argumentasjon for hvorfor infusjonskostnaden fra Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase er relevant også for daratumumab (6), og Legemiddelverket aksepterer denne.

Kostnader til monitorering og bivirkninger er basert på relevante takster og DRG-koder. Legemiddelverket aksepterer modelleringen av dette. Vi viser til vår vurdering av hvordan omfanget av bivirkninger er modellert, i avsnitt 3.4.2.

I mangel av data fra CASTOR om påfølgende behandling har Legemiddelverket valgt å endre produsentens modellforutsetninger om slik behandling. Av de som får progresjon antar vi at samme andel får påfølgende behandling i begge armer. Vi antar også samme fordeling av legemidler i begge armer.

Kostnader i livets slutfase er forholdsvis høye, men Legemiddelverket har ikke undersøkt dette nærmere da de fleste pasientene i modellen, uansett behandling, får denne kostnaden slik at den får liten innvirkning på resultatet selv ved relativt store endringer.

*Legemiddelverket godtar kostnadsforutsetningene bortsett fra at vi endrer på modellforutsetningene knyttet til påfølgende behandling. Av de som får progresjon antar vi at samme andel (72 %) får påfølgende behandling i begge armer. Vi antar også samme fordeling av legemidler i begge armer.*

#### Indirekte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Janssen-Cilag har inkludert kostnader knyttet til produksjonstap som følge av redusert yrkesdeltakelse blant pasientene.

##### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke gjort noen grundig vurdering av forutsetningene og har ikke inkludert de indirekte kostnadene i våre analyser, jamfør vurdering under avsnittet 4.1.1 om perspektiv.

*Legemiddelverket endrer på forutsetningene ved å ikke inkludere indirekte kostnader.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 8: Firmaets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall. Maks AUP på daratumumab.

	Daratumumab , bortezomib og deksametason (DVd)	Bortezomib og deksametason (Vd)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 428 104	1 793 212	1 634 892
Totale QALYs	5,42	1,91	3,51
Totale leveår	7,83	2,76	5,07

Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			465 639
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			322 458

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderingene i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Vi har to varianter av hovedanalysen – scenario A og B. De to scenarioene skiller seg kun ved hvordan OS er framskrevet. Ellers er forutsetningene like for de to scenarioene. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, med to scenarioer, er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

Tabell 9: Legemiddelverkets hovedanalyser.

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse		Produsentens hovedanalyse
	Scenario A	Scenario B	
Parametrisering av total overlevelse (OS)	DVd; Eksponensiell Vd; Eksponensiell	DVd: Weibull Vd: Eksponensiell	DVd: Weibull Vd: Weibull
Tidshorisont	20 år	20 år	25 år
Livskvalitetsvekt, post-progresjon	0,65	0,65	0,69
Behandlingslengde	TTD	TTD	Minimum av TTD og PFS
Påfølgende behandlingstkostnader	Av de som får progresjon: Samme andel får påfølgende behandling i begge armer. Samme fordeling av legemidler i begge armer	Av de som får progresjon: Samme andel får påfølgende behandling i begge armer. Samme fordeling av legemidler i begge armer	Av de som får progresjon: Høyere andel får påfølgende behandling i Vd-armen enn i DVd-armen. Ulik fordeling av legemidler i de to armene
Indirekte kostnader	Ikke inkludert	Ikke inkludert	Inkludert

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyser er angitt i tabellene under.

Tabell 10: Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario A (eksponentiell framskrivning av OS i DVd arm) basert på maks. AUP. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Daratumumab , bortezomib og deksametason (DVd)	Bortezomib og deksametason (Vd)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 383 222	735 839	1 647 383
Totale QALYs	3,55	2,30	1,25
Totale leveår	5,29	3,49	1,80
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 320 219
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			913 648

Tabell 11: Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario B (Weibull framskrivning av OS i DVd arm) basert på maks. AUP. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Daratumumab , bortezomib og deksametason (DVd)	Bortezomib og deksametason (Vd)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 416 212	735 839	1 680 373
Totale QALYs	4,92	2,30	2,62
Totale leveår	7,41	3,49	3,91
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			642 325
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			429 221

Scenario A og B kombineres gjennom «scenario averaging» (19, 20). Basert på innspill av klinikere og vår egen vurdering er det ikke grunnlag for å legge mer vekt på Scenario A eller B, og derfor legges lik vekt på begge scenarier. Vi henviser til drøfting i kapittel 3.4.1. Dette resulterer i en merkostnad per vunnet QALY på 861 245 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er 581 977 NOK. Beregning er basert på gjennomsnittet av merkostnader dividert på gjennomsnittet av QALY-gevinsten i de to scenariene. Resultatene vises i tabell 14 under.

Tabell 12: Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med maks. AUP. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Daratumumab , bortezomib og deksametason (DVd)	Bortezomib og deksametason (Vd)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 399 717	735 839	1 663 878
Totale QALYs	4,24	2,30	1,93
Totale leveår	6,35	3,49	2,86
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			861 245
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			581 977

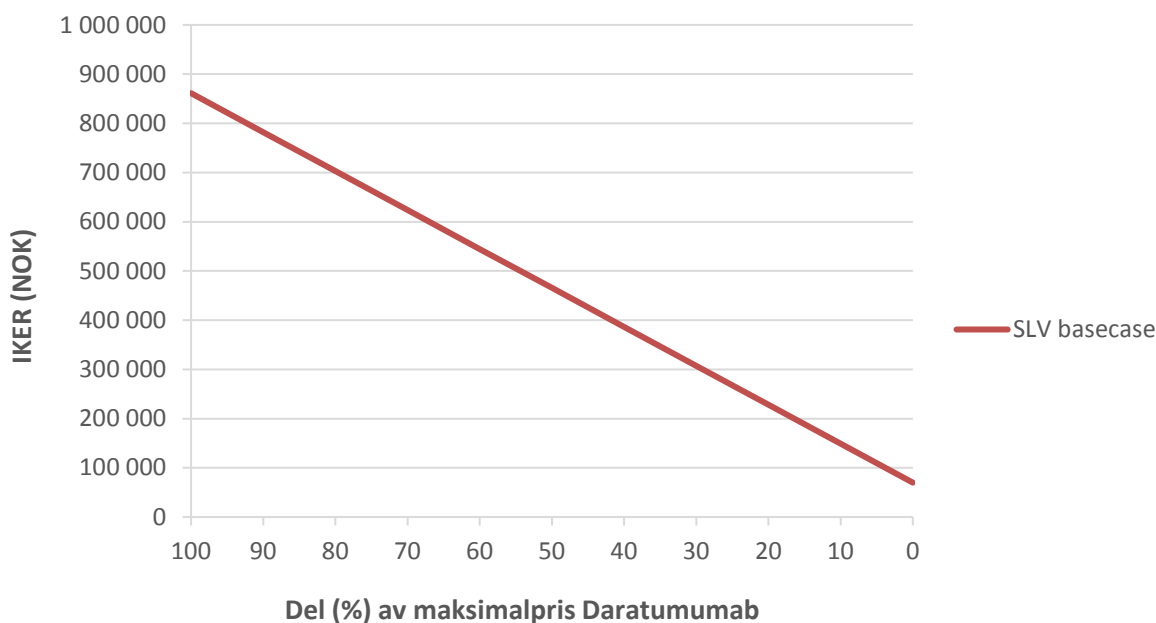
Ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK, og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK for den vektete hovedanalysen.

#### 4.2.3 Deterministiske sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Parametrisering av OS
- Doseintensiteten for DVd
- Gjennomsnittlig kroppsvekt
- Legemiddelpris fro daratumumab
- Parametrisering av TTD
- Indirekte kostnader

Enveis sensitivitetsanalyser viser at prisen for daratumumab betyr mye for merkostnad per vunnet QALY. Figuren under viser merkostnad per vunnet QALY ved ulike prisnivåer av maksimalpris på daratumumab. 100 % tilsvarer dagens maksimalpris.



Figur 111: Sensitivitet av IKER ved forskjellige nivåer av maksimal AUP for Daratumumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

#### 4.2.4 Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)

Effekten av felles parameterusikkerhet på kostnader og effekter ble fanget ved Monte-Carlo-simulering med 1000 iterasjoner, avbildet i cost-effectiveness acceptability curves (CEACs). PSAen ble utført med Legemiddelverkets egen hovedanalyse. Fordelingen av parametere i PSA er uendret fra hovedanalysen til Jansen-Cilag. De mulige resultatene for scenario A og B ble tatt hensyn til ved å legge til en usikker parameter til modellen som velger tilfeldige verdier mellom 0 og 1. Verdier under 0,5 for denne usikre parameteren indikerer Scenario A og verdier over 0,5 indikerer Scenario B (19). PSAen ble utført med pris lik maksimal AUP for daratumumab.

De simulerte forskjellene i kostnader og QALYs for DVd sammenlignet med Vd er plottet som ICERs i cost-effectiveness plane i figur 12. Nesten alle simulerte ICERs er lokalisert i den nordøstlige kvadrant, som representerer gevinster i QALYs og økte kostnader. Usikkerheten i framskrivning av total overlevelse reflekteres ved den store spredningen i simulerte QALY-forskjeller.

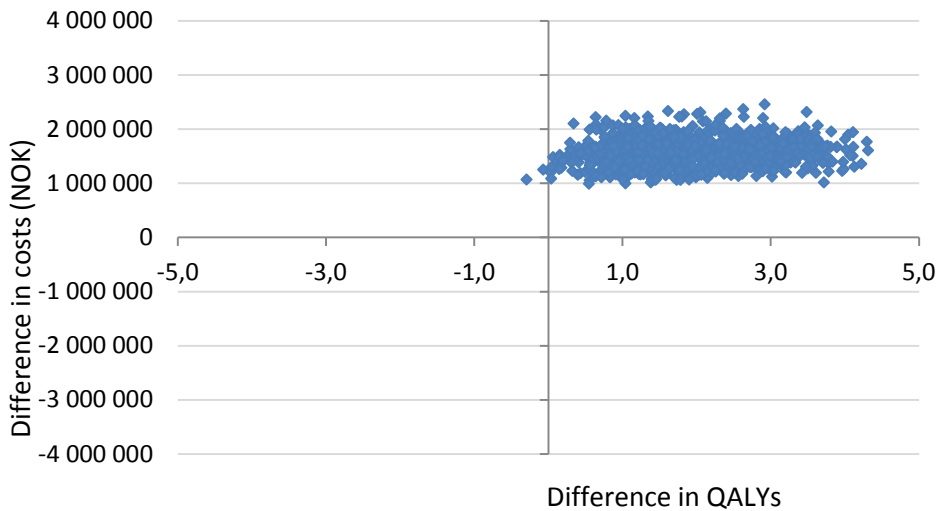
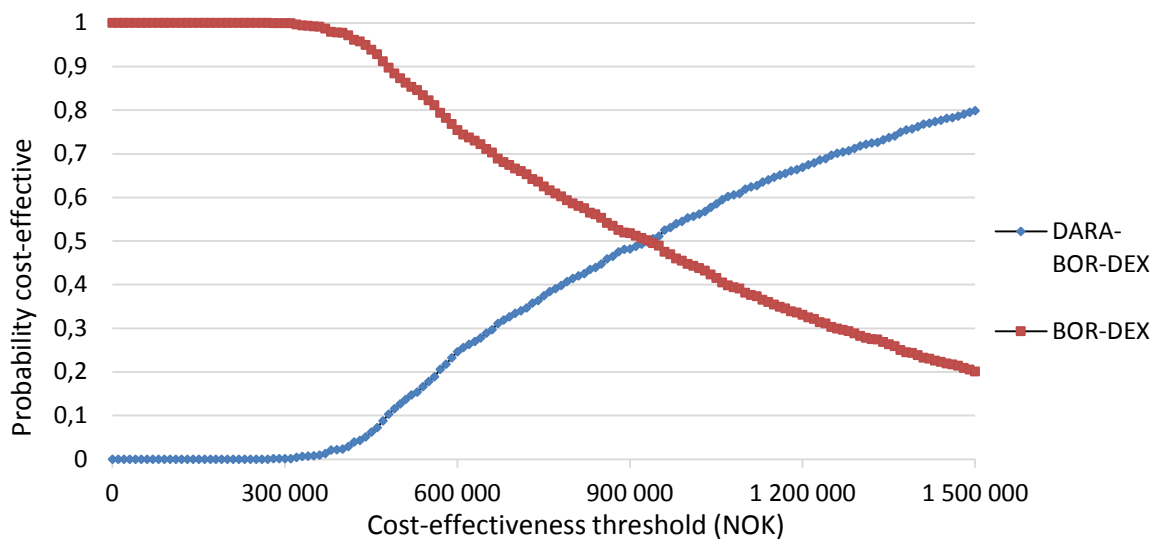


Figure 12: Scatterplot av de 1000 incremental cost-effectiveness ratio (ICER) estimater for Darzalex (DVd) sammenlignet med Velcade (Vd) i den probabilistiske sensitivitetsanalysen. Legemiddelverkets hovedanalyse basert på parametrisering av usikkerhet mellom Scenario A og B med maks AUP.

Cost effectiveness acceptability curve (CEAC) for DVd sammenlignet med Vd er presentert i figur 13. Betalingsvilligheten må være minst 940 000 NOK per QALY for at DVd skal ha en sannsynlighet på mer enn 50 % for å være kostnadseffektiv.



Figur 133: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) av Darzalex (DVd) sammenlignet med Velcade (Vd). Legemiddelverkets hovedanalyse basert på parametrisering av usikkerhet mellom Scenario A og B med maks AUP



### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av DVd står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen med maks AUP for legemiddelprisen for daratumumab er merkostnad for DVd sammenlignet med Vd:

- 861 245 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 581 977 NOK per vunnet leveår.

Med dagens prisrabatt for daratumumab er merkostnad for DVd sammenlignet med Vd:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

DVd har vist god klinisk effekt både på PFS og OS, men hovedutfordringene med framskrivning av OS i denne metodevurderingen er meget kort oppfølgingstid og umodne OS data. Dette gir stor usikkerhet. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsomme for endringer i framskrivning av OS. Legemiddelverket mener at to scenarier med ulike framskrivninger av OS for DVd er plausibelt og derfor presenteres begge scenarier og de kombineres i ett hovedscenario. Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten. Legemiddelverket mener derfor at DVd sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med Vd hos pasienter som har RRMM og minst én tidligere behandling.

Også ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY høyere enn det som anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgrad og usikkerhet.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene for indikasjonen i denne metodevurderingen
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Basert på innspill fra klinikere mener Legemiddelverket at Kyprolis og deksametason (Kd) i de nærmeste årene sannsynligvis blir foretrukket i stedet for Vd for den aktuelle pasientgruppen, hvis DVd ikke innføres. Dette fordi Beslutningsforum sa ja til innføring av Kd i andrelinjebehandling sommeren 2017. Legemiddelverket antar derfor at i årene framover vil DVd og Kd i hovedsak være alternativer og begge foretrekke Vd, ved eventuell innføring av Darzalex.

I beregningene har Legemiddelverket delt de aktuelle pasientene i to hovedgrupper. Den ene gruppen er nye pasienter i andrelinjebehandling, dvs. pasienter som har kun én tidligere legemiddelbehandling. Den andre gruppen er nåværende pasienter, som er i tredje linjebehandling eller i senere behandlingslinjer, men som antakelig vil kunne få DVd-behandling.

Årlig antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med hhv. DVd og Kd i de første fem årene er presentert i tabell 8, dette gjelder for situasjonen der DVd blir innført. Dersom DVd ikke innføres, er antall pasienter som anslått i tabell 9. Data fra Kreftregisteret viser at årlig insidens for myelomatose i Norge i 2015 var 437. Klinikere oppgir at 60-70 % av disse får andrelinjebehandling. Ikke alle disse pasientene er aktuelle for behandling med DVd. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at DVd vil brukes på en større del av pasientpopulasjonen enn Janssen-Cilag har anslått (maks 97 pasienter per år, hvorav 10 % behandles i første året økende til 50 % i femte året), og vurderer at det ikke er grunnlag for å anslå lavere potensielt pasientantall enn det som er brukt i tidligere metodevurdering av Kyprolis ved behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær myelomatose (11). Legemiddelverket antar, som Janssen-Cilag, en økning i insidensen på 2 % per år. Dette er basert på utviklingen i det senere år. Muligens vil denne økningen ikke fortsette i mange år fremover, men vi har valgt å beholde den i analyseperioden. Basert på innspill fra klinikere antar Legemiddelverket forenklet at DVd vil bli brukt av [REDACTED] mens Kd vil bli brukt av [REDACTED] av aktuelle nye pasienter i andrelinje.

Legemiddelverket tok hensyn til det nåværende antallet pasienter med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær myelomatose i etterfølgende behandlingslinjer i første året, som er presentert i tabell 10 for situasjonen der DVd blir innført og i tabell 11 hvis Darzalex ikke blir innført. Det nåværende pasientantallet i etterfølgende behandlingslinjer i det første året er delvis basert på innspill fra klinikere. Legemiddelverket har forenklet antatt at alle aktuelle nåværende pasienter starter med behandling av DVd [REDACTED] eller Kd [REDACTED] i første året.

Tabell 14-a: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Darzalex (DVd) over den neste femårs-perioden dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd)	■	■	■	■	■
Kyprolis (Kd)	■	■	■	■	■
Total	175	179	182	186	189

Tabell 14-b: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Darzalex (DVd) over den neste femårs-perioden dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd)	0	0	0	0	0
Kyprolis (Kd)	175	179	182	186	189
Total	175	179	182	186	189

Anslag på antallet aktuelle nåværende pasienter med tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose, som er i senere behandlingslinjer enn andrelinje, er presentert i tabell 15 for situasjonen der DVd blir innført og i tabell 11 der DVd blir ikke innført. Anslaget gjelder for det første året og er basert på innspill fra klinikere.

Tabell 15: Antall nåværende pasienter som er forventet å bli behandlet med Darzalex (DVd) over den neste femårs-perioden dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd)	■	0	0	0	0
Kyprolis (Kd)	■	0	0	0	0
Total	289	0	0	0	0

Tabell 16: Antall nåværende pasienter som er forventet å bli behandlet med Darzalex (DVd) over den neste femårs-perioden dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd)	■	0	0	0	0
Kyprolis (Kd)	■	0	0	0	0
Total	289	0	0	0	0

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

I likhet med Legemiddelverkets tidligere myelomatose vurderinger er det kun regnet på budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnadene for DVd og Kd, og ikke etterfølgende behandlinger eller andre kostnader. Legemiddelkostnadene utgjør størstedelen av kostnadene i disse budsjettanalysene. Vi har tatt hensyn til dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader i etterfølgende årene etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellene (se kap. 4 i denne rapporten og tilsvarende kapitler i metodevurderingen av Kyprolis) (13) Legemiddelkostnader per pasient per år etter start av behandling er presentert i Tabell 6. Prisen for Darzalex som er benyttet er hentet fra publiserte maksimalpriser fra Legemiddelverket sine hjemmesider, mens prisen for Kyprolis er den eksisterende rabatterte prisen.

Tabell 17: Legemiddelkostnader (NOK) per pasient per år etter start av behandling.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd)	1 375 303	341 491	207 329	117 733	66 855
Kyprolis (Kd)	■	■	■	■	■

## 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 13.

Tabell 18: Forventet budsjettvirkning (NOK) av Darzalex (DVd) ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (DVd) anbefalt tatt i bruk	■	■	■	■	■
Darzalex (DVd) ikke anbefalt tatt i bruk	■	■	■	■	■
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	■	■	■	■	■

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Darzalex (DVd) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene på omtrent ■ mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen er høyere i første året på grunn av de aktuelle nåværende

pasientene i senere linjer enn andrelinje som vil behandles med Darzalex (DVd). Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Kostnader som er ikke tilknyttet til direkte legemiddelbehandling blant annet kostnader i påfølgende behandlingslinjer er ikke tatt hensyn til. Den årlig budsjettkonsekvensenes basert på en lengre tidshorisont enn fem år kan også avvike.

Ved dagens tilbudte rabatt på [REDACTED] på AUP- eks. mva. nivå vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent [REDACTED] mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Myelomatose er en alvorlig kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene.

Ved beregning av alvorlighet er gjennomsnittsalderen satt til 66 år. I Norge er gjennomsnittlig alder ved oppstart av andrelinjebehandling generelt ca. 71 år, men klinikere mener at mange av de som er aktuelle for behandling med daratumumab kan være ned til 60 år. Fordi aldersspennet ser ut til å være så vidt (60-71 år), valgte Legemiddelverket gjennomsnittet av dette som er 66 år. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY og et relativt prognosetap på ca. 82 %.

Daratumumab har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. Daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason har vist å gi forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i en direkte sammenliknende RCT mot bortezomib og deksametason. Det foreligger data for livskvalitet målt direkte i samme studie. Hovedutfordringene med framskrivning av OS i denne metodevurderingen er meget kort oppfølgingstid og umodne OS data. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsomme for endringer i framskrivning av OS.

Modellen som er brukt i de helseøkonomiske analysene vurderes som relevant. Legemiddelverket har justert på flere forutsetninger hvorav den viktigste er framskrivning av OS. Gitt de usikkerhetene i OS dataene som nevnt over, valgte Legemiddelverket å bruke to framskrivninger av OS for daratumumab som gjenspeiler usikkerheten i analysen. Legemiddelverket presenterer derfor estimert IKER som et gjennomsnitt av scenarioene basert på hver av disse to OS-framskrivningene.

Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden. Legemiddelverket mener derfor at daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med bortezomib og deksametason hos pasienter som har RRMM og minst én tidligere behandling.

Også ved dagens tilbudte rabatt for daratumumab er merkostnad per vunnet QALY høyere enn det som anses som kostnadseffektiv behandling gitt alvorlighetsgrad og usikkerhet.

Statens legemiddelverk, xx-xx-201x

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour  
Randi Krontveit  
Mathyn Vervaart  
Morten Aaserud  
Hilde Røshol

## APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med Vd.

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.

Tabell 19: Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder, gjennomsnitt, se drøfting i kapittel 1.3	66
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	14,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	2,65
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	12,05
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	82%

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca.12 QALY.

Beregningen av absolutt prognosetap er gjort 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. For drøfting av alder, se kapittel 1.3
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>7</sup> og Burström et al (2001)<sup>8</sup>. Tabell 10 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

<sup>6</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>7</sup> 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>8</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.



standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

- 4) Det absolute 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)  $APT = QALY_{S_A} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{S_A}$

### 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 (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>9</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>9</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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

## APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## REFERANSER:

---

1. Oncolex. Myelomatose 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
2. legemiddelhandbok N. Myelomatose 2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2BMyelomatose/4496>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose>.
4. Krefregisteret. Cancer in Norway 2015, Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2016.
5. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose.
6. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering av daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. 2017.
7. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf).
8. Mateos M-V, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. Am Soc Hematology; 2016.
9. SLV/EMA. SPC, Preparatomtale Velcade. [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf).
10. European Medicines Agency. EPAR public assessment report for Darzalex 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/004077/WC500228981.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004077/WC500228981.pdf).
11. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering (Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose). 2016.
12. Drøyvold W, Nilsen T, Krüger Ø, Holmen T, Krokstad S, Midthjell K, et al. Change in height, weight and body mass index: Longitudinal data from the HUNT Study in Norway. International journal of obesity. 2006;30(6):935.
13. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering: Karfilzomib i kombinasjon med deksametason ved behandling av myelomatose. 2017.
14. 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.
15. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. The lancet oncology. 2014;15(11):1195-206.

16. Bladé J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ, Hajek R, Nagler A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2008;8(6):352-5.
17. Van Beurden-Tan CH, Franken M, Blommestein H, Uyl-De Groot CA, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatments for relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Am Soc Hematology*; 2016.
18. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
19. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value in Health*. 2009;12(5):739-49.
20. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Medical Decision Making*. 2011;31(4):662-74.



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---