

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Formål

Forenklet metodevurdering av Sarclisa (isatuksimab) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd). Bestillingen fra Bestillerforum lyder som følger:

ID2021_009: Isatuksimab (Sarclisa) som kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason ved myelomatose, etter minst en tidligere behandling. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi. Sanofi har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason (IsaKd) med karfilzomib og deksametason i kombinasjon (Kd). Legemiddelverket mener at dette ikke er riktig komparator for analysen, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler IsaKd til behandling av myelomatose hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling, og bør ses i sammenheng med metodevurderingen av daratumumab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (DKd), se Nye metoder ID2019_122. Isatuksimab og daratumumab er begge cd38-rettede legemidler. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Om sykdom/tilstand

Multipelt myelom (myelomatose, benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen som fører til dannelse av mange små svulster. Pasientene kan ha betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen.

Pasientgrunnlag

Det anslås at totalt 250-300 myelomatosepasienter årlig er aktuell for andrelinjebehandling, og at ca. 30 % av disse kan forventes å bli behandlet med cd38-rettet behandling (isatuksimab, daratumumab) i kombinasjon med Kd dersom slik behandling innføres. Dette svarer til 75-90 pasienter årlig. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer.

Behandling av myelomatose fra andrelinje i norsk klinisk praksis

Valg av behandling ved tilbakefall og/eller refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Ulike legemidler av typen proteasomhemmere, immunmodulerende midler og monoklonale antistoffer benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner, og det er vanlig med mange behandlingslinjer. cd38-rettet behandling (daratumumab, isatuksimab) anbefales for pasienter i andrelinje, og med bakgrunn i innføringsstatus i Nye metoder anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Legemiddelverket mener DVd er det mest relevante sammenligningsalternativet for gjeldende metodevurderinger. Dette støttes av medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med.

Alvorlighet og helsetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Den generelle kliniske effekten av kombinasjonsbehandlingen IsaKd ved behandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Den kliniske studien IKEMA, som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse, sammenlignet behandling med IsaKd og Kd hos voksne pasienter med multippelt myelom og målbar sykdom, som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer. Etter en median oppfølgingstid på 43,96 måneder viste den endelige PFS-analysen en median PFS på 35,65 måneder for IsaKd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-gruppen, med en hazard ratio på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792). Det er ikke gjort analyser av totaloverlevelse enda.

Legemiddelverket har, etter samråd med medisinske fagekspertene, vurdert at den mest relevante komparatoren for metodevurderingen er DVd. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av IsaKd vs. DVd. Legemiddelverket mener det er relevant å henvise til det danske Medicinrådets vurdering av

IsaKd som, basert på en indirekte effektsammenligning konkluderer med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre, enn DVd.

Kostnader

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med IsaKd, DKd og DVd i andre behandlingslinje. Legemiddelverket har estimert at kostnaden (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient, per år behandlet med de ulike regimene, med utgangspunkt i maksimal AUP uten mva., er om lag:

DVd: 1,5 millioner NOK det første året med behandling og 760 000 NOK påfølgende år.

IsaKd: 2,5 millioner NOK det første året med behandling og 2,4 millioner NOK påfølgende år.

DKd: 2,5 millioner NOK det første året på behandling og 1,9 millioner NOK påfølgende år.

Tilsvarende basert på LIS AUP uten mva er:

DVd: ████████ det første året med behandling og ████████ NOK påfølgende år.

IsaKd: ████████ NOK det første året med behandling og ████████ NOK påfølgende år.

DKd: ████████ NOK det første året med behandling og ████████ NOK påfølgende år.

Beregningene tar utgangspunkt i mindre hyppig dosering av karfilzomib enn anbefalt i SPC, etter anbefaling i Handlingsprogram (for daratumumab) og tilbakemelding fra medisinske fageksperter. I Fase Ib-studien EQUULEUS (1) ble daratumumab og deksametason gitt i kombinasjon med karfilzomib 70 mg/m² en gang i uken (OW), til forskjell fra 56 mg/m² på to påfølgende dager slik det er anbefalt i SPC. En analyse av effektdata fra Fase III studien CANDOR (DKd vs. Kd, SPC-dosering av karfilzomib benyttet) (2) og EQUULEUS konkluderer med at OW-dosering og SPC-dosering av karfilzomib i kombinasjonen DKd gir sammenlignbare effekt- og sikkerhetsresultater (3). OW-dosering av karfilzomib når gitt i kombinasjon med deksametason (Kd) er godkjent dosering i USA (4). Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger studier av OW-dosering av karfilzomib når gitt i kombinasjonen IsaKd.

Dersom SPC-dosering av karfilzomib benyttes i norsk klinisk praksis, vil kostnadene forbundet med IsaKd være betydelig høyere enn angitt over.

De totale kostnadene per pasient for hver av behandlingsregimene avhenger av behandlingsvarighet. Legemiddelverket mener at median behandlingsvarighet for legemiddelregimene som sammenlignes sannsynligvis vil være et sted mellom 1,5 og 2,5 år i norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at den kliniske effekten av IsaKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Legemiddelverket legger til grunn at IsaKd kun vil innføres dersom prisen etter eventuelle prisforhandlinger vurderes å være tilstrekkelig på nivå med DVd. Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkningene av en eventuell innføring i så fall sannsynligvis vil være små.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	13
1.1 Problemstilling	13
1.2 Multipelt myelom	14
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	14
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	14
1.4 Behandling av myelomatose i andrelinje eller senere	15
1.4.1 Kombinasjonsbehandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason (IsaKd)	15
1.4.2 Behandlingsretningslinjer og -anbefalinger i norsk klinisk praksis.....	17
1.4.3 Plassering av kombinasjonsbehandling med IsaKd i behandlingstilbudet	19
1.4.4 Komparator	19
1.4.5 Kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd)	20
2 KLINISK DOKUMENTASJON	21
2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	21
2.2 Relativ effektvurdering av IsaKd vs. DVd gjort av Medicinrådet	23
2.3 Legemiddelverkets totalvurdering av relativ effekt	25
3 KOSTNADSSAMMENLIGNING	26

4	BUDSJETTKONSEKVENSER	33
5	OPPSUMMERING	34
	REFERANSER	37
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	39
	Sammenligningsalternativ.....	39
	En vurdering av effekt	39
	ENDEAVOR studien	39
	Legemiddelverkets vurdering av Kd vs Vd	40

Logg

Bestilling:	ID2021_009: Isatuksimab (Sarclisa) som kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason ved myelomatose, etter minst en tidligere behandling
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
Forslagstiller:	Myndighet (Statens legemiddelverk)
Legemiddelfirma:	Sanofi
Preparat:	Sarclisa
Virkestoff:	Isatuksimab
Indikasjon:	I kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling
ATC-nr:	L01F C02

Prosess

Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	15-04-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-09-2021
Saken tildelt saksutreder	26-08-2022

Medisinske fageksperter kontaktet for første gang	28-09-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	23-09-2022
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	13 dager
Rapport ferdigstilt	14-03-2023
Saksbehandlingstid	558 dager. Dette inkluderer 358 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder og i tillegg ytterligere 13 dager i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid, fra saken ble tildelt saksbehandler hos Legemiddelverket, på 187 dager.
Saksutreder	Ingrid Albert
Medisinske fageksperter	Ann Kristin Kvam Øyvind Hjertner Maria Adele Mastroianni (rekruttert til ID2019_122)
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling og pasientgrunnlag). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DKd	Kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason
DVd	Kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason
HMAS	Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte
IsaKd	Kombinasjonsbehandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason
Kd	Kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
OW	Dosering en gang i uken (<i>once weekly</i>)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
VRd	Kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Denne metodevurderingsrapporten gjelder bestilling ID2021_009 som omhandler isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), for behandling av myelomatose hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det er bestilt en kostnad-nytte-vurdering.

Sanofi er markedstilgangsinnehaver for Sarclisa (isatuksimab), og har levert en kostnad-per-QALY-analyse for å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling med IsaKd sammenlignet med karfilzomib og deksametason gitt alene (Kd).

Legemiddelverket har gjennomgått dokumentasjonen som er sendt inn av Sanofi, og mener at Kd, som er komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen, ikke er det mest relevante sammenligningsalternativet for IsaKd i norsk klinisk praksis. Dette støttes av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert. En analyse mot Kd vil etter Legemiddelverkets vurdering ikke i tilstrekkelig grad belyse kostnadseffektiviteten av IsaKd. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen, og vil ikke presentere resultater fra denne.

Etter samråd med medisinske fageksperter, mener Legemiddelverket at en mer relevant komparator for metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Det foreligger ikke data fra kliniske studier som direkte sammenligner IsaKd med DVd. Legemiddelverket har vurdert at oppdraget denne rapporten omhandler best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av IsaKd og DVd hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling, med utgangspunkt i dokumentasjon levert av Sanofi, gjeldende preparatomtaler, konsultasjon med medisinske fageksperter og det danske Medicinrådets vurdering av IsaKd. Dette er i tråd med føringer gitt av Bestillerforum hvor Legemiddelverket bes «*vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land*» (5).

Metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av daratumumab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (DKd), se Nye metoder ID2019_122. Isatuksimab og daratumumab er begge cd38-rettede legemidler. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

1.2 Multippelt myelom

Multippelt myelom (myelomatose, benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er modne B-celler som er spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner) som er en viktig del av kroppens immunforsvar mot bakterier og virus. Ved myelomatose vil ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrenge produksjon av andre immunglobuliner og celler i benmargen, inkludert røde blodceller, blodplater og hvite blodceller. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer) (6).

De vanligste symptomene pasientene presenterer seg med er smerter i skjelett, anemi og nyresvikt. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasientene er, har de ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene (6, 7).

Forekomst

I 2021 ble det diagnostisert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge, hvor 328 var hos menn og 228 hos kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. I perioden 2016–2020 var median alder ved diagnostetidspunktet blant norske pasienter 71 år (8).

1.2.1 Pasientgrunnlag

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med anslår at totalt 250-300 myelomatosepasienter årlig er aktuelle for andrelinjebehandling, og at ca. 30 % av disse kan forventes å bli behandlet med cd38-rettet behandling (isatuksimab eller daratumumab) i kombinasjon med Kd dersom slik behandling innføres. Dette svarer til 75-90 pasienter årlig i andrelinje. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer.

Sanofi har lagt til grunn i sine budsjettberegninger at 79 andrelinjepasienter og 20 tredjelinjepasienter vil få behandling med cd38-rettet behandling i kombinasjon med Kd det femte året etter en eventuell innføring.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom hvor det per i dag ikke fins noen kurativ behandling. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre med årene, og 5-års relativ overlevelse har økt fra

under 40 % i 2002 til nesten 60 % i 2020. Yngre pasienter har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter (9).

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av de aktuelle legemiddelkombinasjonene, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 Behandling av myelomatose i andrelinje eller senere

1.4.1 *Kombinasjonsbehandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason (IsaKd)*

- **Indikasjon** relevant for metodevurderingen: Isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Isatuksimab er også indisert i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling. Denne indikasjonen er tidligere metodevurdert og er per januar 2023 ikke innført av Nye metoder (ID2019_137).

- **Virkningsmekanisme:** Isatuksimab er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff med affinitet for CD38-reseptoren, et protein som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Legemidlet virker gjennom IgG Fc-avhengige mekanismer, inkludert antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet, antistoffavhengig cellulær fagocytose og komplementavhengig cytotoxicitet. Isatuksimab kan også inducere apoptose av tumorceller via en Fc-uavhengig mekanisme. Blokkerer enzymaktiviteten til CD38.

Karfilzomib er en proteasomhemmer. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører karfilzomib at kreftcellene dør.

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

- **Dosering:**

Isatuksimab 10 mg/kg kroppsvekt (intravenøs infusjon) i sykluser av 28 dager:

Syklus 1: Ukentlig (dag 1, 8, 15 og 22)

Syklus 2 og utover: Annenhver uke (dag 1 og 15)

Karfilzomib gis som en 30 minutters intravenøs infusjon i sykluser av 28 dager. Dosering anbefalt i SPC er som følger:

Syklus 1: To påfølgende dager ukentlig i tre uker, deretter pause 1 uke. Dag 1 og 2 gis 20 mg/m², dag 8, 9, 15 og 16 gis 56 mg/m².

Syklus 2 og utover: 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver 28-dagers behandlingssyklus

Handlingsprogrammet anbefaler en annen dosering av karfilzomib enn angitt i preparatomtalen når karfilzomib gis i kombinasjon med cd38-antistoffet *daratumumab*, men omtaler ikke dosering av karfilzomib i kombinasjon med *isatuksimab* (10). Handlingsprogrammet anbefaler at karfilzomib doseres i en høyere enkeltdose ukentlig (*once weekly*; OW) heller enn på to påfølgende dager (når gitt sammen med *daratumumab*):

Syklus 1: 20 mg/m² dag 1, 70 mg/m² dag 8 og 15

Syklus 2 og utover: 70 mg/m² på dag 1, 8 og 15

OW-dosering av karfilzomib når gitt i kombinasjon med deksametason (Kd) er godkjent dosering i USA (4). I Fase Ib-studien EQUULEUS (1) ble *daratumumab* og deksametason gitt i kombinasjon med karfilzomib 70 mg/m² en gang i uken (OW), til forskjell fra 56 mg/m² på to påfølgende dager slik det er anbefalt i SPC. En analyse av effektdata fra Fase III studien CANDOR (DKd vs. Kd, SPC-dosering av karfilzomib benyttet) (2) og EQUULEUS konkluderer med at OW-dosering og SPC-dosering av karfilzomib i kombinasjonen DKd gir sammenlignbare effekt- og sikkerhetsresultater (3). Legemiddelverket har spurt medisinske fageksperter hvordan de forventer at karfilzomib vil bli dosert i norsk klinisk praksis når gitt i kombinasjon med *isatuksimab*, men her har det ikke vært konsensus i tilbakemeldingene. Flertallet av fagekspertene angir at OW-dosering av karfilzomib (som omtalt i handlingsprogrammet) vil benyttes i kombinasjon med *isatuksimab* grunnet mindre bivirkninger og antatt like god effekt. En av de medisinske fagekspertene mener imidlertid at SPC-dosering vil følges inntil det eventuelt foreligger studier på *isatuksimab* i kombinasjon med karfilzomib dosert ukentlig.

Deksametason 20 mg gis oralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 og deksametason 40 mg oralt eller intravenøst på dag 22 av hver 28-dagers syklus, i henhold til preparatomtalen. Handlingsprogrammet anbefaler 40 mg deksametason ukentlig for kombinasjonen DKd.

Premedisinering før behandling med *isatuksimab* med deksametason, antipyretikum, H2-

antagonist og antihistamin er anbefalt for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette er nærmere beskrevet i preparatomtalen til Sarclisa.

- **Bivirkninger** av IsaKd som ble hyppigst rapportert ($\geq 20\%$) i den kliniske studien IKEMA var: infusjonsreaksjoner (45,8 %), hypertensjon (36,7 %), diaré (36,2 %), øvre luftveisinfeksjon (36,2 %), pneumoni (28,8 %), fatigue (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkitt (22,6 %) og ryggmerter (22,0 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 59,3 % av pasientene som fikk IsaKd. Den hyppigste alvorlige bivirkningen var pneumoni (21,5 %). Permanent seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger ble rapportert hos 8,5 % av pasientene behandlet med IsaKd. Bivirkninger med dødelig utfall under behandlingen ble rapportert hos 3,4 % av pasientene som ble behandlet med IsaKd.

For utfyllende informasjon om kombinasjonsbehandling med IsaKd, henvises det til preparatomtalen for Sarclisa (11).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og -anbefalinger i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert i 2021 (10). Legemiddelverket har også konferert med norske medisinske fageksperter om dagens kliniske praksis.

Myelomatose behandles i hovedsak medikamentelt, og ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling for sykdommen tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og forlenge overlevelsen. Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall til tross for god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer og -kombinasjoner som gis inntil pasientene ikke tolererer behandlingen eller blir refraktær overfor behandlingen som administreres.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter <70 år er høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), eventuelt kun kjemoterapi for pasienter som ikke er aktuelle for HMAS. Behandling med kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) er vanlig.

Valg av behandling ved tilbakefall og/eller refraktær sykdom vil avhenge av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Dette inkluderer også prognostiske egenskaper relatert til selve kreftcellene (genetiske og epigenetiske egenskaper), som kan endre seg i pasientforløpet. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner. Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er bl.a.:

- Proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib)
- Immunmodulerende legemidler (lenalidomid, pomalidomid, talidomid)
- Monoklonale antistoffer (daratumumab, isatuksimab [ikke innført per i dag])

Per februar 2023 finnes det 8 ulike behandlingsregimer, for bruk fra andre behandlingslinje registrert i Nye metoder-systemet. Av disse er fire regimer metodevurdert og innført i Norge, se Tabell 1. Flere andre behandlingsregimer er også innført fra senere behandlingslinjer, se www.nyemetoder.no for fullstendig oversikt. Det pågår også en fullstendig metodevurdering hos Folkehelseinstituttet av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose (ID2019_072).

Tabell 1: Oversikt over behandlingsregimer fra andre behandlingslinje og status i Nye metoder per februar 2023

Forkortelser	Legemiddelkombinasjoner	Status i Nye metoder
DVd	Daratumumab/ bortezomib/ deksametason	Besluttet innført (ID2017_011)
KRd	Karfilzomib/ lenalidomid/ deksametason	Besluttet innført (ID2015_005)
Kd	Karfilzomib/ deksametason	Besluttet innført (ID2016_039)
Rd	Lenalidomid/ deksametason	Besluttet innført (ID2017_051)
DRd	Daratumumab/ lenalidomid/ deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2017_010) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
	Selineksor/ bortezomib/ deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2021_094) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
DKd	Daratumumab/ karfilzomib/ deksametason	Metodevurdering pågår (ID2019_122)
<i>IsaKd</i>	<i>Isatuksimab/ karfilzomib/ deksametason</i>	<i>Metodevurdering pågår (ID2021_009)</i>

Handlingsprogrammet anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall av sykdom, og generelt foretrekkes kombinasjonsbehandling i tripleretter fremfor dubletter. CD38-rettet behandling anbefales for pasienter i andrelinje, mens karfilzomib-basert behandling anbefales for pasienter i tredjelinje. Med bakgrunn i innføringsstatus, anbefaler handlingsprogrammet derfor behandling med DVd i andre behandlingslinje, og bruk av Kd i tredje behandlingslinje.

1.4.3 Plassering av kombinasjonsbehandling med IsaKd i behandlingstilbudet

IsaKd vurderes innført fra andre behandlingslinje, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket antar derfor at de fleste pasienter som vil vurderes for IsaKd dersom regimet innføres, vil befinne seg i andre behandlingslinje. Dette bekreftes av medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med. Behandlingen kan imidlertid også være aktuell for noen pasienter i senere linjer, spesielt den første tiden etter innføring.

Handlingsprogrammet angir bl.a. DKd som optimal andrelinjebehandling dersom alle kombinasjoner med markedsføringstillatelse hadde vært tilgjengelig for bruk i klinisk praksis. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuximab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

De medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med gir tilbakemelding om at de fleste pasienter i dag får daratumumab-basert behandling i andrelinje, som anbefalt i handlingsprogrammet. Fageksperter angir at DVd og DRd er mye brukt. Av disse er det kun DVd som er metodevurdert og innført, ettersom markedstilgangsinnehaver for DRd ikke har levert inn dokumentasjon for en metodevurdering. I tillegg til DVd er også KRd, Kd og Rd innført fra andre behandlingslinje. Gitt at trippelkombinasjoner generelt er å foretrekke, er Kd og Rd først og fremst aktuelle for pasienter som ikke tåler å motta behandling med et trippelregime, pasienter som ikke tåler/ er refraktære mot enkeltkomponenter i de tilgjengelige trippelregimene, eller som behandling i senere behandlingslinjer.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Dette med bakgrunn i at DVd er anbefalt andrelinjebehandling iht. Handlingsprogrammet, er innført av Nye metoder, angis som et hyppig brukt andrelinjeregime av de medisinske fageksperter, samt at det synes relevant å legge et trippelregime til grunn som sammenligningsgrunnlag for andre trippelregimer.

Kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason (Kd) er komparator i den helseøkonomiske analysen levert av Sanofi. Handlingsprogrammet anbefaler slik behandling fra tredje linje, og de medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med oppgir at de i liten grad benytter Kd i andre behandlingslinje. En av fageksperter angir at det *medisinske behovet* for IsaKd (eller DKd) sannsynligvis er størst blant pasienter som i utgangspunktet er kandidater for et trippelregime i andre behandlingslinje, men som ikke tåler bortezomib og samtidig er refraktære mot lenalidomid. For disse pasientene kan Kd være en relevant komparator, da de ikke vil kunne behandles med noen av trippelregimene tilgjengelig i andrelinje. Dette antas imidlertid å gjelde et mindretall av pasientene, og Legemiddelverket har derfor

vurdert at en analyse mot Kd kun vil kunne belyse kostnadseffektiviteten av IsaKd for en svært begrenset pasientpopulasjon sett opp mot godkjent indikasjon og forventet bruksområde i norsk klinisk praksis.

1.4.5 Kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd)

- **Indikasjon** relevant for metodevurderingen er daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling.

Daratumumab har også flere godkjente indikasjoner, se preparatmtalen for utfyllende informasjon.

- **Virkningsmekanismen** til daratumumab og deksametason er angitt over (kapittel 1.4.1). Bortezomib er en proteasomhemmer, og induserer død hos kreftceller.

- **Dosering:**

Daratumumab 16 mg/kg intravenøs infusjon eller 1800 mg som subkutan injeksjon (mest brukt) på følgende dager:

Uke 1-9: ukentlig (dag 1, 8 og 15 per 21-dagers syklus)

Uke 10-24: hver tredje uke (første dose i uke 10)

Uke 25 og til sykdomsprogresjon: hver fjerde uke (første dose i uke 25)

Bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 i de første 8 syklusene à 21 dager

Deksametason 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene à 21 dager

- **Bivirkninger**

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad ($\geq 20\%$ av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling rapportert i de ulike kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelser var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifer ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope.

Det henvises til preparatmtalen for Darzalex for utfyllende informasjon (12).

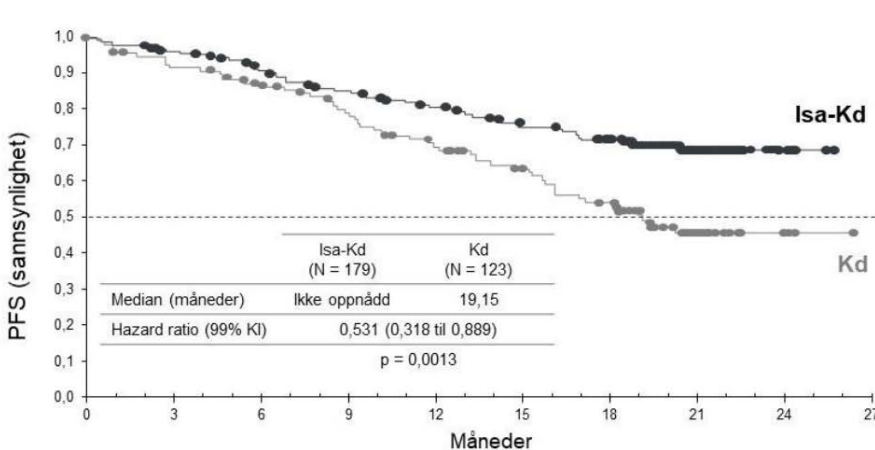
2 Klinisk dokumentasjon

2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den pivotale kliniske studien som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse for kombinasjonsbehandling med IsaKd var IKEMA (13), presentert i Tabell 2.

Tabell 2: IKEMA studiedetaljer og hovedresultater (11, 14)

IKEMA (13)	
Design	Fase III Randomisert, multisenter, open-label
Populasjon	<p>Viktige inklusjonskriterier: Pasienter ≥ 18 år med refraktær og/eller relapserende myelomatose, som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer, EGOc funksjonsskår 0, 1 eller 2 (n=302)</p> <p>Pasienter ble randomisert 3:2 til intervensjon og komparator, stratifisert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antall tidligere linjer (1 vs. >1), og - Revised International Staging System (R-ISS) (stadium I eller II vs. III vs. ikke klassifisert) <p>Inkluderte pasienter var median 64 år og hadde mottatt median 2 tidligere behandlingslinjer. 33 % var lenalidomidrefraktære ved studiestart, og 30 % var refraktære mot bortezomib. 15 % var refraktære for både lenalidomid og bortezomib.</p>
Intervensjon	<p>Isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller inndratt samtykke fra pasient.</p> <p>Per syklus à 28 dager:</p> <p><i>Isatuksimab</i> 10 mg/kg ukentlig første syklus, deretter annenhver uke</p> <p><i>Karfilzomib</i> 20 mg/m² dag 1+2, deretter 56 mg/m² på dag 8+9 og 15+16 i syklus 1, deretter 56 mg/m² på dag 1+2, 8+9 og 15+16 i alle senere sykluser</p> <p><i>Deksametason</i> 20 mg på dag 1+2, 8+9, 15+16 og 22+23 alle sykluser</p>
Komparator	<p>Karfilzomib i kombinasjon med deksametason (Kd), inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller inndratt samtykke fra pasient.</p> <p>Per syklus à 28 dager:</p> <p><i>Karfilzomib</i> 20 mg/m² dag 1+2, deretter 56 mg/m² på dag 8+9 og 15+16 i syklus 1, deretter 56 mg/m² på dag 1+2, 8+9 og 15+16 i alle senere sykluser</p> <p><i>Deksametason</i> 20 mg på dag 1+2, 8+9, 15+16 og 22+23 alle sykluser</p>

Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av blindet, uavhengig komite (IRC)																																													
Viktige sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)																																													
Hovedresultater	<p>Median PFS var ikke nådd i IsaKd-armen, og var 19,15 måneder (95% KI: 15,77-NC) i Kd-armen ved primæranalysen (datakutt februar 2020), etter en median oppfølgingstid på 20,7 måneder, se figur under. Dataene var umodne; om lag 27 % og 45 % av pasientene i hhv. IsaKd- og Kd-armen hadde hatt en PFS-hendelse.</p> <p>Etter en median oppfølgingstid på 43,96 måneder viste den endelige PFS-analysen en median PFS på 35,65 måneder for IsaKd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-gruppen, med en hazard ratio på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792).</p>  <table border="1" data-bbox="574 1209 1053 1344"> <thead> <tr> <th></th> <th>Isa-Kd (N = 179)</th> <th>Kd (N = 123)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median (måneder)</td> <td>Ikke oppnådd</td> <td>19,15</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio (99% KI)</td> <td colspan="2">0,531 (0,318 til 0,889)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">p = 0,0013</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="351 1433 1372 1500"> <thead> <tr> <th>Pasienter med risiko</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isa-Kd</td> <td>179</td> <td>164</td> <td>151</td> <td>136</td> <td>124</td> <td>110</td> <td>100</td> <td>36</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kd</td> <td>123</td> <td>108</td> <td>99</td> <td>85</td> <td>72</td> <td>61</td> <td>50</td> <td>19</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS (vurdert av IRC) for ITT-populasjonen i IKEMA, primæranalyse</i></p> <p>OS er ikke planlagt testet enda. Ved datakutt (primæranalyse) var 17,3 % i IsaKd-armen vs. 20,3 % i Kd-armen døde.</p> <p>Median behandlingsvarighet var 80 uker i IsaKd-armen og 61 uker i Kd-armen.</p>		Isa-Kd (N = 179)	Kd (N = 123)	Median (måneder)	Ikke oppnådd	19,15	Hazard ratio (99% KI)	0,531 (0,318 til 0,889)		p = 0,0013			Pasienter med risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	Isa-Kd	179	164	151	136	124	110	100	36	5	0	Kd	123	108	99	85	72	61	50	19	6	0
	Isa-Kd (N = 179)	Kd (N = 123)																																												
Median (måneder)	Ikke oppnådd	19,15																																												
Hazard ratio (99% KI)	0,531 (0,318 til 0,889)																																													
p = 0,0013																																														
Pasienter med risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																				
Isa-Kd	179	164	151	136	124	110	100	36	5	0																																				
Kd	123	108	99	85	72	61	50	19	6	0																																				

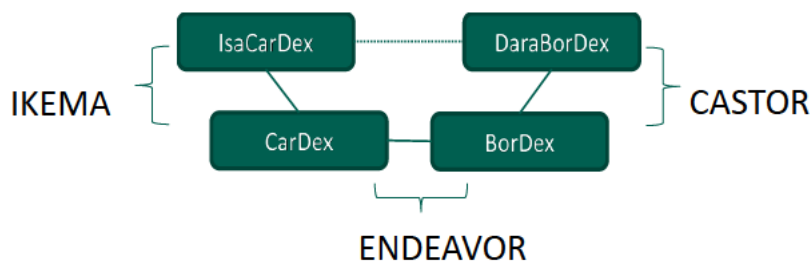
2.2 Relativ effektvurdering av IsaKd vs. DVd gjort av Medicinrådet

Det Danske Medicinrådet har gjort en vurdering av IsaKd sammenlignet med DVd for pasienter med myelomatose som tidligere har mottatt minst en behandling, og som er refraktære mot lenalidomid (15). Medicinrådet har tatt utgangspunkt i en nettverksmetaanalyse (NMA) levert av Sanofi. Nettverket er basert på data fra de tre kliniske studiene IKEMA, CASTOR (16) og ENDEAVOR (17), se Figur 2.

IKEMA er presentert i Tabell 2 over.

CASTOR er en Fase III, randomisert, kontrollert studie som sammenligner DVd vs. Vd hos myelomatosepasienter som hadde mottatt minst en tidligere behandlingslinje (n=498).

ENDEAVOR er en Fase III, randomisert, kontrollert studie som sammenligner Kd vs. Vd hos pasienter med relapsert eller refraktær myelomatose som hadde mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer (n=929).



Figur 2: Illustrasjon av nettverket levert av Sanofi til Medicinrådet for å belyse relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd (15).

Legemiddelverket understreker at selv om Medicinrådet vurderte IsaKd for en lenalidomidrefraktær populasjon, er det ITT-populasjonen (ikke subgruppen som er lenalidomidrefraktær) fra IKEMA og ENDEAVOR som inngår i NMA, samt subpopulasjonen fra CASTOR som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer. Fagutvalget i Medicinrådet har også valgt å supplere NMA'en med en naiv sammenstilling av data fra de kliniske studiene CASTOR og IKEMA.

Basert på innlevert NMA og en naiv sammenstilling av studiedata, er Fagutvalget i Medicinrådet sin totalvurdering at IsaKd ikke er et dårligere behandlingsalternativ enn DVd for pasienter med myelomatose som tidligere har mottatt minst en behandling, og at IsaKd også muligens er noe bedre.

Fagutvalgets konklusjon er gjengitt i sin helhet under:

Den samlede verdi af IsaCarDex¹ sammenlignet med DaraBorDex² til pasienter med knoglemarvskræft, som er lenalidomid-refraktære, kan ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer dog, at IsaCarDex samlet set ikke er et ringere behandlingstilbud end DaraBorDex, og muligvis også bedre end DaraBorDex. Vurderingen er basert på en naiv sammenligning af PFS-rater fra studierne IKEMA og CASTOR samt en indirekte analyse (NMA) af PFS basert på studierne IKEMA, CASTOR og ENDEAVOR. Den naive sammenligning indikerer, at IsaCarDex er forbundet med en væsentlig længere PFS sammenlignet med DaraBorDex, mens NMA'en ikke viser forskel. Fagudvalget bemærker følgende:

- *Der er usikkerhed forbundet med det nuværende datagrundlag, og både NMA og særligt den naive sammenligning af studiedata skal derfor tolkes med forsigtighed.*
- *Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at DaraBorDex og CarDex³ er omtrent lige gode vedrørende PFS, hvilket taler for, at tillæg af isatuximab til CarDex er en bedre behandlingstilbud end DaraBorDex.*
- *I henhold til resultaterne i klinisk spørgsmål 1⁴ er der tendens til (dog umodne data), at IsaCarDex er bedre end DaraLenDex, som er det foretrukne behandlingstilbud til 2. linje. Det taler for, at IsaCarDex er bedre end DaraBorDex*

Derudover har en narrativ gennemgang af bivirkningsdata fra IKEMA og CASTOR vist, at bivirkningsprofilerne for IsaCarDex og DaraBorDex er forskellige, men ens i sværhedsgrad, og hvilken bivirkningsprofil der er at foretrække, vil være en vurderingssag i de individuelle tilfælde og komme an på den enkelte patients øvrige komorbiditet.

Fagudvalget fremhæver, at IsaCarDex er et velkomment behandlingstilbud til patientpopulationen, som er lenalidomid-refraktær, idet der er behov for nye behandlinger til patientgruppen. Mange pasienter i denne gruppe vil enten ikke kunne tåle bortezomib (neuropati) eller carfilzomib (fx pga. hjerteinsufficiens). Nogle vil også være bortezomib-refraktære pga. progression under BorLenDex/DaraMelPredBor (VRD/D-MPV) i 1. linje. Det har derfor betydning, at både IsaCarDex og DaraBorDex er tilgængelige behandlingstilbud.

¹ IsaKd

² DVd

³ Kd

⁴ Vurdering af IsaKd vs daratumumab, lenalidomid og deksametason (DaraLenDex) basert på en matching adjusted indirect comparison (MAIC)

2.3 Legemiddelverkets totalvurdering av relativ effekt

Det generelle nytte-risikoforholdet ved behandling med IsaKd er vurdert av det Europeiske legemiddelverkets komite for humane medisinske produkter (CHMP) ved vurdering av markedsføringstillatelse (14). Studien som lå til grunn for denne vurderingen sammenlignet IsaKd med behandling med Kd. Kd er også komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen levert av Sanofi. Som beskrevet tidligere (Kapittel 1.4.5), mener Legemiddelverket at dette ikke er rett komparator for metodevurderingen. Legemiddelverket har på dette grunnlaget ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i denne.

Legemiddelverket mener at den mest relevante komparatoren for IsaKd i norsk klinisk praksis er behandling med DVd. Da det ikke er gjort direkte sammenlignende studier av IsaKd mot DVd, er alternativet en indirekte effektsammenligning (ITC) for å etablere relativ effekt. Med utgangspunkt i føringer gitt av Bestillerforum hvor Legemiddelverket bes «*vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land*» (5), har Legemiddelverket sett til det danske Medicinrådets vurdering der det konkluderes med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre, enn DVd.

Med bakgrunn i Medicinrådets vurdering, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at den kliniske effekten av IsaKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Den pågående fullstendige metodevurderingen av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose som for tiden utarbeides av Folkehelseinstituttet (Nye metoder ID2019_072) vil muligens kunne opplyse saken ytterligere.

3 Kostnadssammenligning

Parallelt med foreliggende metodevurdering, har Legemiddelverket også gjennomført en forenklet metodevurdering av kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd) fra andre behandlingslinje (Nye metoder ID2019_122). Isatuksimab og daratumumab er begge cd38-rettede legemidler. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres. Legemiddelverket mener vurderingen av IsaKd og DKd bør ses i sammenheng, og oppsummerer derfor legemiddel- og administrasjonskostnader forbundet med andrelinjebehandling med IsaKd, DKd og sammenligningsalternativet DVd. De totale kostnadene påvirkes i stor grad av hvilken dosering av karfilzomib som legges til grunn når legemidlet gis i kombinasjon med isatuksimab eller daratumumab.

I henhold til preparatomtalen skal karfilzomib administreres i en dose på 56 mg/m² på to påfølgende dager hver uke i tre uker, etterfulgt av en ukes pause (= en behandlingssyklus). I Handlingsprogrammet anbefales det at karfilzomib i stedet gis som en dose på 70 mg/m² en gang hver uke i tre uker, etterfulgt av en ukes pause, når legemidlet inngår i kombinasjonen DKd, se avsnitt 1.4.1. Dosering av karfilzomib i kombinasjonen IsaKd er ikke omtalt i Handlingsprogrammet. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med, har vært samstemte om at doseringen anbefalt i Handlingsprogrammet vil benyttes for kombinasjonen DKd, men har gitt sprikende tilbakemeldinger når det gjelder dosering av karfilzomib i kombinasjonen IsaKd. To av fagekspertene angir at en-gang-i-uken (*once weekly, OW*)-dosering av karfilzomib vil benyttes også i kombinasjon med isatuksimab, mens en mener at SPC-dosering vil følges i kombinasjon med isatuksimab. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at doseringsanbefalingen for karfilzomib brukt i kombinasjonen DKd også vil gjelde i kombinasjon med isatuksimab, tatt i betraktning vurderingen som er gjort av LIS spesialistgruppe for onkologi. Gitt de sprikende tilbakemeldingene fra fagekspertene, kan det imidlertid ikke utelukkes at SPC-dosering helt eller delvis vil følges.

Legemiddelverket har valgt å vise behandlingkostnader både basert på SPC-dosering og OW-dosering av karfilzomib. Tabell 3 oppsummerer de ulike doseanbefalingene og pakningspriser for legemidlene som inngår i regimene som sammenlignes.

Tabell 3: Aktuelle legemidler, doseanbefalinger og priser

Legemiddel	Relevante doseringsanbefalinger	Pakninger og priser			
			Maksimal AUP uten mva. (NOK)	LIS AUP uten mva. (NOK)	
Isatuksimab <i>Konsentrat til infusjonsvæske</i>	Syklus 1 (uke 1-4): 10 mg/kg på dag 1, 8, 15 og 22; Syklus 2 og utover (uke 5+): 10 mg/kg dag 1 og 15 Sykluslengde: 28 dager	Hetteglass à 100 mg	6 327	■	
		Hetteglass à 500 mg	31 518	■	
Daratumumab <i>Injeksjonsvæske for subkutan injeksjon</i>	<u>DKd:</u> Syklus 1 og 2 (uke 1-8): 1800 mg dag 1, 8, 15 og 22; Syklus 3-6 (uke 9-24): 1800 mg dag 1 og 15; Syklus 7 og utover (uke 25+): 1800 på dag 1 Sykluslengde: 28 dager <u>DVd:</u> Uke 1-9: 1800 mg ukentlig; Uke 10-24: 1800 mg hver tredje uke; Uke 25 og utover: 1800 mg hver fjerde uke	Hetteglass à 1800 mg	58 216	■	
Karfilzomib <i>Pulver til infusjonsvæske</i>	SPC	Handlingsprogram*			
	Syklus 1 (uke 1-4): 20 mg/m ² dag 1 og 2, 56 mg/m ² dag 8, 9, 15 og 16; Syklus 2 og utover (uke 5+): 56 mg/m ² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 Sykluslengde: 28 dager	Syklus 1 (uke 1-4): 20 mg/m ² dag 1, 70 mg/m ² dag 8 og 15; Syklus 2 og utover (uke 5+): 70 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 Sykluslengde: 28 dager	Hetteglass à 10 mg	2 004	■
			Hetteglass à 30 mg	5 953	■
		Hetteglass à 60 mg	11 877	■	
Bortezomib <i>Pulver til injeksjonsvæske for subkutan eller intravenøs injeksjon</i>	1,3 mg/m ² på dag 1, 4, 8 og 11 i de første 8 syklusene à 21 dager (uke 1-24)	Hetteglass à 3,5 mg	9 201	■	

Deksametason	SPC	Handlingsprogram			
Tabletter	IsaKd og DKd: 20 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 og 40 mg på dag 22 av hver 28-dagers syklus DVd: 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene à 21 dager	DKd: 40 mg ukentlig	40 mg x 10	1 092	
		DVd: 20 mg dag 1,2,4,5,8,9,10,11 i de 8 første syklusene	4 mg x 100	626	

**Anbefalt dosering for karfilzomib i kombinasjonen DKd iht. Handlingsprogram. Det er usikkert, men fremstår som sannsynlig for Legemiddelverket, at samme anbefaling vil gjelde for kombinasjonen IsaKd.*

Ettersom doseringen av legemidlene som inngår i de aktuelle behandlingsregimene IsaKd, DKd og DVd varierer med tid siden behandlingsstart, har Legemiddelverket beregnet gjennomsnittlig legemiddelkostnad forbundet med hvert av legemidlene i de ulike regimene *per uke* for ulike tidsperioder i behandlingsforløpet, se Tabell 4.

Fordi legemiddelutgifter knyttet til deksametasonbehandling er så lave sett opp mot de totale legemiddelkostnadene per syklus, har Legemiddelverket utelatt deksametasonkostnader fra kostnadssammenstillingen. Deksametason koster om lag 300-500 NOK per syklus, avhengig av dosering, hvilken pakning som benyttes, samt sykluslengde for aktuelt regime. Å utelate deksametasonutgifter fra kostnadssammenstillingen er i favør behandlingsregimene som metodevurderes, da deksametason er anbefalt gitt i alle sykluser i regimene IsaKd og DKd, men kun de første 8 sykluser à 21 dager i regimet DVd.

Tabell 4: Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per uke forbundet med de ulike legemidlene/ behandlingsregimene. Oppgitt i NOK.

Legemiddel	Regime	Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per uke, fordelt på uker siden behandlingsstart		
		Tidsperiode	Maks. AUP ekskl. mva.	LIS AUP ekskl. mva.
Isatuksimab	IsaKd	Uke 1-4	50 498	
		Uke 5+	25 249	
Daratumumab	DKd	Uke 1-8	58 216	
		Uke 9-24	29 108	
		Uke 25+	14 554	
Karfilzomib, SPC-dosering	IsaKd og DKd	Uke 1-4	27 731	
		Uke 5+	35 630	
Karfilzomib, OW-dosering	IsaKd og DKd	Uke 1-4	14 867	
		Uke 5+	19 318	
Daratumumab	DVd	Uke 1-9	58 216	
		Uke 10-24	19 405	
		Uke 25+	14 554	
Bortezomib	DVd	Uke 1-24	12 268	

Beregningene legger til grunn en gjennomsnittlig kroppsvekt og overflateareal på henholdsvis 75 kg og 1,8 m², og dosering som angitt i SPC eller handlingsprogram.

Legemidlene som inngår i de ulike regimene gis enten intravenøst (i.v.) eller subkutan (s.c.) og er forbundet med administrasjonskostnader. Administrasjonskostnader for IsaKd og DKd er på høyde med hverandre, omtrent lik første og senere år etter behandlingsstart, og svarer til om lag 250 000 NOK årlig dersom SPC-dosering legges til grunn, og om lag 125 000 NOK årlig dersom alternativ dosering av karfilzomib benyttes. Til sammenligning er administrasjonskostnader forbundet med DVd om lag 10 000 NOK årlig det første året etter behandlingsstart, og ca. 3 000 NOK årlig i senere år. Beregningene tar utgangspunkt i enhetspriser for subkutan injeksjon (234 NOK) og intravenøs infusjon (3185 NOK), angitt i Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase (19). Handlingsprogrammet angir at alle medikamenter som kan gis oralt eller subkutan gis slik heller enn intravenøst. Det er derfor antatt intravenøs administrering for isatuksimab og karfilzomib, og subkutan administrering for daratumumab og bortezomib. Der legemidler administreres subkutan og intravenøst på samme dag, er det antatt at totale administrasjonskostnader er dekket av kostnaden estimert for intravenøs infusjon. Der det gis to intravenøse infusjoner samtidig, er det antatt at kostnadssatsen for intravenøs infusjon dekker begge preparater.

Basert på legemiddel- og administrasjonskostnader angitt over, samt **alternativ (OW) dosering for karfilzomib både i kombinasjon med daratumumab og isatuksimab**, har Legemiddelverket beregnet at total årlig behandlingskostnad første og senere år etter behandlingsstart, per pasient behandlet med de ulike behandlingsregimene, vil være som angitt i Tabell 5.

Tabell 5: Estimerte behandlingskostnader (NOK) for de ulike behandlingsregimene. Per pasient, per år. Basert på legemiddelpriser ekskl. mva.

Regime	Komponent	År 1, maks. AUP	År 2+, maks. AUP	År 1, LIS AUP	År 2+, LIS AUP
IsaKd	Isatuksimab	1 413 951	1 312 954		
	Karfilzomib (OW)	986 712	1 004 512		
	Administrasjon	127 400	124 215	127 400	124 215
	Totalt	2 528 063	2 441 681		
DKd	Daratumumab	1 338 979	756 814		
	Karfilzomib (OW)	986 712	1 004 512		
	Administrasjon	124 683	124 215	124 683	124 215
	Totalt	2 450 374	1 885 541		
DVd	Daratumumab	1 222 546	756 814		
	Bortezomib	294 431	0		
	Administrasjon	9 828	3 042	9 828	3 042
	Totalt	1 526 805	759 856		

Beregningene legger til grunn en gjennomsnittlig kroppsvekt og overflateareal på henholdsvis 75 kg og 1,8 m².

Legemiddel- og administrasjonskostnader forbundet med deksametason er ikke inkludert, da disse forventes å være relativt lave og tilsvarende mellom regimene som sammenlignes.

Dersom SPC-dosering av karfilzomib legges til grunn for beregningene, blir de totale årlige kostnadene (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient behandlet med IsaKd om lag:

3,5 mill. NOK det første året, basert på maksimal AUP uten mva. [redacted] med LIS AUP uten mva.)

3,4 mill. NOK årlig i senere år, basert på maksimal AUP uten mva. [redacted] med LIS AUP uten mva.)

Dersom SPC-dosering av karfilzomib legges til grunn for beregningene for DKd, blir de totale årlige kostnadene per pasient behandlet med DKd:

3,4 mill. NOK det første året, basert på maksimal AUP uten mva. ([REDACTED] med LIS AUP uten mva.)

2,9 mill. NOK årlig i senere år, basert på maksimal AUP uten mva. ([REDACTED] med LIS AUP uten mva.)

Oppsummering kostnadssammenligning

De totale kostnadene forbundet med behandling med IsaKd påvirkes i stor grad av hvilken dosering av karfilzomib som legges til grunn. Handlingsprogrammet anbefaler en mindre hyppig dosering av karfilzomib når gitt i kombinasjonen DKd enn angitt i SPC. Dette trekker ned kostnadene både på grunn av lavere legemiddelforbruk og grunnet færre intravenøse infusjoner (med tilhørende kostnad). Det er usikkert, men fremstår som sannsynlig for Legemiddelverket, at samme doseanbefaling kan komme til å gjelde for karfilzomib i kombinasjonen IsaKd. Det er imidlertid ikke konsensus blant de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med rundt dette.

Legemiddelverket har estimert at kostnaden (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient, per år behandlet med de ulike regimene, basert på OW-dosering av karfilzomib for DKd og IsaKd, og med utgangspunkt i maksimal AUP uten mva., er om lag:

DVd: 1,5 millioner NOK det første året med behandling og 760 000 NOK påfølgende år.

IsaKd: 2,5 millioner NOK det første året med behandling og 2,4 millioner NOK påfølgende år.

DKd: 2,5 millioner NOK det første året på behandling og 1,9 millioner NOK påfølgende år.

Tilsvarende basert på LIS AUP uten mva er:

DVd: [REDACTED] det første året med behandling og [REDACTED] påfølgende år.

IsaKd: [REDACTED] det første året med behandling og [REDACTED] påfølgende år.

DKd: [REDACTED] det første året med behandling og [REDACTED] påfølgende år.

Dersom SPC-dosering av karfilzomib benyttes i norsk klinisk praksis, vil kostnadene forbundet med IsaKd og DKd være betydelig høyere enn angitt over.

Ettersom den årlige kostnaden forbundet med komparatorbehandlingen DVd er betydelig lavere etter det første behandlingsåret, har behandlingsvarighet også stor betydning for de totale kostnadsforskjellene mellom behandlingsregimene. Alle behandlingene som her sammenlignes gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Om det legges til grunn tilsvarende effekt av IsaKd, DKd og DVd vil det derfor være rimelig å anta omtrent like lang behandlingstid på de ulike regimene. En av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med, anslår at median behandlingsvarighet for DVd blant norske pasienter er litt i overkant av et år. I den kliniske studien for IsaKd var median PFS om lag 36 måneder (ca. 3 år) i den endelige PFS-analysen etter en median oppfølgingstid på i underkant av 44 måneder. Median behandlingsvarighet for IsaKd var 80 uker (ca. 1,5 år). I den kliniske studien for DKd var median PFS om lag 29 måneder (i underkant av 2,5 år) etter en median oppfølgingstid på i overkant av 27 måneder. Legemiddelverkets samlede vurdering er at det er rimelig å anta at median behandlingsvarighet for legemiddelregimene som sammenlignes sannsynligvis vil være et sted mellom 1,5 og 2,5 år i norsk klinisk praksis.

4 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene av å innføre IsaKd (og/eller DKd) vil avhenge av hvilken dosering av Kyprolis (karfilzomib) som vil bli benyttet i klinisk praksis. Behandlingsvarighet, samt legemiddelprisen for Kyprolis, Sarclisa (isatuksimab) og Darzalex (daratumumab) er også av stor betydning.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at den kliniske effekten av IsaKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Legemiddelverket legger til grunn at IsaKd kun vil innføres dersom prisen etter eventuelle prisforhandlinger vurderes å være tilstrekkelig på nivå med DVd. Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkningene av en eventuell innføring i så fall sannsynligvis vil være små, og har derfor ikke utført tentative budsjettberegninger i denne saken.

5 Oppsummering

Denne metodevurderingsrapporten tar for seg bestilling ID2021_009: Isatuksimab (Sarclisa) som kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason ved myelomatose, etter minst en tidligere behandling.

Sanofi har levert en kostnad-per-QALY-analyse. Legemiddelverket har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering, og har derfor kun oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av aktuelle legemiddelregimer. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i dokumentasjonen levert av Sanofi, gjeldende preparatomtaler og det danske Medicinrådets vurdering av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason. Dette er i tråd med føringer gitt av Bestillerforum tidligere hvor Legemiddelverket bes «*vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land*» (5).

Metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av daratumumab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (DKd), se Nye metoder ID2019_122. Isatuksimab og daratumumab er begge cd38-rettede legemidler. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Effektdokumentasjon

Det generelle nytte-risikoforholdet ved behandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason (IsaKd) ble dokumentert og vurdert i forkant av utstedelse av markedsføringstillatelse. Studien som lå til grunn for denne vurderingen sammenlignet IsaKd med kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason (Kd). Etter en median oppfølgingstid på 43,96 måneder viste den endelige PFS-analysen en median PFS på 35,65 måneder for IsaKd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-gruppen, med en hazard ratio på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792).

Kd er også komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har vurdert at dette ikke er rett komparator for metodevurderingen, og har på dette grunnlaget ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen.

Med bakgrunn i behandlingsretningslinjer, innføringsstatus i Nye metoder og tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter, mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for IsaKd i norsk klinisk praksis er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Det finnes ikke direkte sammenlignende studier av IsaKd mot DVd som kan belyse relativ effekt og informere en kostnad-per-QALY-analyse. Legemiddelverket har valgt å henvise til det danske Medicinrådets

vurdering av IsaKd der det konkluderes med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre, enn DVd (15). Bivirkningsprofilene vurderes av Medicinrådet å være ulike, men av samme alvorlighetsgrad.

Med bakgrunn i Medicinrådets vurdering, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at den kliniske effekten av IsaKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Den pågående fullstendige metodevurderingen av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose som for tiden utarbeides av Folkehelseinstituttet (Nye metoder ID2019_072) vil muligens kunne opplyse saken ytterligere.

Kostnader

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med IsaKd, DKd og DVd. De totale kostnadene forbundet med behandling med IsaKd eller DKd påvirkes i stor grad av hvilken dosering av karfilzomib som legges til grunn. Handlingsprogrammet anbefaler en mindre hyppig dosering (en gang i uken, OW) av karfilzomib når gitt i kombinasjonen DKd enn angitt i SPC. Det er usikkert, men fremstår som sannsynlig for Legemiddelverket, at samme doseanbefaling kan komme til å gjelde for karfilzomib i kombinasjonen IsaKd.

Legemiddelverket har estimert at kostnaden (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient, per år behandlet med de ulike regimene, basert på OW-dosering av karfilzomib for DKd og IsaKd, og med utgangspunkt i maksimal AUP uten mva., er om lag:

DVd: 1,5 millioner NOK det første året med behandling og 760 000 NOK påfølgende år.

IsaKd: 2,5 millioner NOK det første året med behandling og 2,4 millioner NOK påfølgende år.

DKd: 2,5 millioner NOK det første året på behandling og 1,9 millioner NOK påfølgende år.

Tilsvarende basert på LIS AUP uten mva er:

DVd: [redacted] det første året med behandling og [redacted] påfølgende år.

IsaKd: [redacted] det første året med behandling og [redacted] påfølgende år.

DKd: [redacted] det første året med behandling og [redacted] påfølgende år.

Dersom SPC-dosering av karfilzomib benyttes i norsk klinisk praksis, vil kostnadene forbundet med IsaKd og DKd være betydelig høyere enn angitt over.

Behandlingsvarighet har stor betydning for de totale kostnadsforskjellene mellom behandlingsregimene fordi den årlige kostnaden forbundet med komparatorbehandlingen DVd er betydelig lavere etter det første behandlingsåret. Basert på innspill fra medisinske fageksperter, samt resultater på PFS og behandlingsvarighet fra de relevante kliniske studiene, er Legemiddelverkets samlede vurdering at det er rimelig å anta at median behandlingsvarighet for legemiddelregimene som sammenlignes sannsynligvis vil være et sted mellom 1,5 og 2,5 år i norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke utført tentative budsjettberegninger i denne saken. Budsjettkonsekvensene av å innføre IsaKd (og/eller DKd) vil avhenge av hvilken dosering av karfilzomib som blir benyttet i klinisk praksis, samt behandlingsvarighet og legemiddelpris for Kyprolis (karfilzomib), Sarclisa (isatuksimab) og Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket antar at IsaKd kun vil innføres dersom kostnader etter eventuelle prisforhandlinger vurderes å være tilstrekkelig på nivå med kostnadene forbundet med behandling med DVd. I så tilfelle vil budsjettvirkningene av en eventuell innføring være små.

Statens legemiddelverk, 14-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ingrid Albert
saksutreder

Referanser

1. Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos M-V, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(5):421-31.
2. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;Jul 18;396(10245):186-97.
3. Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon S-S, Prince HM, et al. Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(2):358-67.
4. US Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information: Kyprolis [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202714s0251bl.pdf].
5. Bestillerforum for nye metoder. Møteprotokoll 20.06.2022, sak 126-22 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2020.06.2022.pdf].
6. Norsk Helseinformatikk. Myelomatose 2021 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/?page=1>].
7. Helsenorge. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>].
8. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020. 2021.
9. Kreftregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose. 2021.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 23. desember 2021) 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Sarclisa [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_no.pdf].
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Darzalex [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf].
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;Jun 19;397(10292):2361-71.

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); European Medicines Agency. Assessment report Sarclisa EMEA/H/C/004977/II/0003 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
15. Meicínrádet. Bilag til Meicínrádets anbefaling vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst én behandling 2022 [Vers. 1.1: [Available from: https://medicinraadet.dk/media/jkmmiwgh/bilag-til-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-isatuximab-i-kombi-carfilzomib-og-dexamethason-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-1-1_adlegacy.pdf].
16. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;Aug 25;375(8):754-66.
17. 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. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); European Medicines Agency. Assessment report Kyprolis EMEA/H/C/003790/II/0045 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
19. Legemiddelverket. Enhetskostnadsdatabase [updated 16.08.2022. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Sammenligningsalternativ

Sanofi sendte inn dokumentasjonspakke for isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd) i september 2021, hvor effektdata er hentet fra IKEMA studien. IKEMA er en randomisert klinisk studie hvor en sammenligner IsaKd med karfilzomib og deksametason (Kd). På bakgrunn av dette, mener Sanofi at Kd er det naturlige sammenligningsalternativet i en helseøkonomisk analyse.

Ettersom det ikke har vært noen kommunikasjon mellom Legemiddelverket og Sanofi i denne saken var det overraskende at det i den tilsendte rapporten fra Legemiddelverket benyttes et annet sammenligningsalternativ - daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd). Dette innebærer en ulik analyse og dermed et annet grunnlag for vurdering. I en slik situasjon vil det naturlige være at produsent får mulighet til å bistå med dokumentasjonsinnhenting, analyser og vurderinger. Dette er ikke blitt gjort. På den annen side likestilles Kd med DVd i klinisk praksis. Ut ifra dette er det ikke vesentlig hvilke av disse sammenligningsalternativene som brukes i en vurdering av IsaKds kostnadseffektivitet.

En vurdering av effekt

Legemiddelverket har ikke selv gjennomført en analyse eller vurdering av effekt, men viser til et arbeid utført av det danske medisinerådet. Her kommer det frem at en ikke anser at IsaKd har en dårligere effekt enn DVd, men muligens noe bedre. «Med bakgrunn i Medicinerådets vurdering, mener Legemiddelverket det er usikkert om det er en mereffekt av IsaKd sammenliknet med DVd, og størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent».

I følge Fredrik Schjesvold (personlig meddelelse) anser handlingsprogramgruppa at Kd og DVd er likeverdige. Ved å legge til Isatuksimab (på Kd) oppnås en tilleggsgevinst, og det er dermed selvsagt at IsaKd har bedre effekt enn DVd. Sanofi stiller seg dermed uforstående til at det er usikkert om IsaKd gir en mereffekt sammenliknet med DVd, noe samtaler med kliniske eksperter tydelig underbygger.

En annen tilnæringsmåte er å vurdere daratumumab mot isatuksimab. I denne sammenheng viser Legemiddelverket til at LIS spesialistgruppe anser daratumumab og isatuksimab som like. Dette er i tråd med hva det medisinske miljøet mener, og Sanofi henviser i denne sammenheng til en oversiktsartikkel fra 2022 av Leleu et al. Her konkluderes det også med at isatuksimab og daratumumab er likeverdige (1). Dersom en tar utgangspunkt i dette vil en sammenligning av IsaKd vs DVd være tilsvarende en vurdering av Kd vs Vd. I en slik vurdering finnes både en randomisert klinisk studie- ENDEAVOR, og en metodevurdering fra Legemiddelverket som kan brukes.

ENDEAVOR studien

I ENDEAVOR ble kombinasjonen av karfilzomib og deksametason sammenliknet med bortezomib og deksametason. «Pasientene i karfilzomibarmen viste en median progresjonsfri overlevelse (PFS) på 18,7

måneder for sammenliknet med 9,4 måneder i bortezomibarmen (HR= 0,533, 95% KI: 0,437 – 0,651); $p < 0,0001$). Oppdaterte OS data fra mars 2017 viste en signifikant økt OS for karfilzomib sammenliknet med bortezomib. Median OS var 47,6 måneder for karfilzomibarmen versus 40,0 måneder for bortezomibarmen (HR=0.79; 95 % KI: 0,65 – 0,96; $p=0,01$)» (2).

Legemiddelverkets vurdering av Kd vs Vd

I metodevurderingen fra legemiddelverket konkluderes det med at karfilzomib og deksametason gir en betydelig QALY gevinst (0,68) når en sammenligner med bortezomib og deksametason (2). At karfilzomib har en vesentlig bedre effekt enn bortezomib er dermed udiskutabelt. Dersom en tar høyde for denne forskjellen, og samtidig hevder at IsaKd og DVd har lik effekt, vil en indirekte hevde at Isatuksimab er et vesentlig mindre effektivt legemiddel enn daratumumab. Sanofi mener at dette er en grov underestimering av effekten av isatuksimab og stikk i strid med hva det medisinske fagmiljø mener. Selv om det ikke finnes noen direkte sammenlignende studier mellom disse, er det åpenbart at legemiddelverket her undergraver både LIS spesialistgruppes vurdering og det medisinske fagmiljø som begge likestiller isatuksimab og daratumumab.

Basert på dette anmoder Sanofi om at en benytter de reelle effektforskjellene mellom Kd og Vd i vurderingen av IsaKd. Ved å ta høyde for effektforskjellene finner vi det sannsynlig at IsaKd er et kostnadseffektivt alternativ til DVd. Innføring av IsaKd vil tilføre et nytt og sårt tiltrengt behandlingsprinsipp for pasienter med relapserende myelomatose, samt legge til rette for økt konkurranse i denne legemiddelgruppen.

1. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes. Leleu X, Martin T, Weisel K, Schjesvold F, Iida S, Malavasi F, Manier S, Chang-Ki Min, Ocio EM, Pawlyn C, Perrot A, Quach H, Richter J, Spicka I, Yong K, Richardson PG. Ann Hematol 2022;101(10):2123-2137
2. https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kyprolis%20med%20dexametason_myelomatose_2017.pdf