

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon
27.03.2023

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 hjemmeside (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Formål

Forenklet metodevurdering av Kyprolis (karfilzomib) i kombinasjon med daratumumab og deksametason (DKd). Bestillingen fra Bestillerforum lyder som følger:

ID2019_122: Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason – kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling. Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen. Amgen har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd) 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 DKd til behandling av myelomatose hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling, og bør ses i sammenheng med metodevurderingen av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), se Nye metoder ID2021_009. 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, benmargkreft) 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 fageksperter 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 DKd ved behandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Den kliniske studien CANDOR, som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse, sammenlignet behandling med DKd og Kd hos voksne pasienter med myelomatose som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer. Median progresjonsfri overlevelse ble i en oppdatert analyse, etter en median oppfølgingstid på i overkant av 27 måneder, estimert til 28,6 måneder for pasienter behandlet med DKd mot 15,2 måneder for pasienter behandlet med Kd, med en hazard ratio på 0,59 (95% KI: 0,45-0,78). Overlevelsesdata var fortsatt umodne og resultatet på overlevelse hadde ikke nådd statistisk signifikans, men det ble observert en trend mot lengre overlevelse blant pasienter behandlet med DKd sammenlignet med pasienter behandlet med Kd. På tidspunkt for analysen var det observert henholdsvis 29 % og 33 % hendelser i DKd- og Kd-armen. Hazard ratio for overlevelse ble estimert til 0,76 (95 % KI: 0,54-1,07).

Legemiddelverket har, etter samråd med medisinske fageksperter, vurdert at den mest relevante komparatoren for metodevurderingen er DVd. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av DKd vs. DVd. Legemiddelverket har i vurderingen av IsaKd sett til Medicinrådets vurdering av relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd, hvor det basert på en indirekte effektsammenligning konkluderes med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre enn, DVd. Legemiddelverket finner det sannsynlig, dog usikkert, at Medicinrådets konklusjon rundt relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd også kan overføres til DKd. Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til behandling av relapserende,

remitterende myelomatose fra Folkehelseinstituttet (Nye metoder ID2019_072) vil muligens kunne opplyse spørsmålet om relativ effekt ytterligere.

Kostnader

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med DKd, IsaKd 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 og tilbakemelding fra medisinske fagekspertter. 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).

Dersom SPC-dosering av karfilzomib benyttes i norsk klinisk praksis, vil kostnadene forbundet med DKd (og 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 DKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Legemiddelverket legger til grunn at DKd 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
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
LOGG ID2019_122	8
ORDLISTE	10
1. BAKGRUNN	11
1.1 Problemstilling.....	11
1.2 Multipelt myelom	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	12
1.4 Behandling av myelomatose i andrelinje eller senere	13
1.4.1 Kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd)	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	15
1.4.3 Plassering av kombinasjonsbehandling med DKd i behandlingstilbudet	16
1.4.4 Komparator	17
1.4.5 Kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd)	17
2. KLINISK DOKUMENTASJON	19
2.1. Innsendt klinisk dokumentasjon	19
2.2. Legemiddelverkets vurdering	21
3. KOSTNADSSAMMENLIGNING	23
4. BUDSJETTKONSEKVENSER	29
5. OPPSUMMERING	30
REFERANSER	33
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA AMGEN	35

Logg ID2019_122

Bestilling:	ID2019_122: Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason – kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling. Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.
Forslagstiller:	Kliniker og myndighet (Statens legemiddelverk)
Legemiddelfirma:	Amgen
Preparat:	Kyprolis
Virkestoff:	Karfilzomib
Indikasjon:	I kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling
ATC-nr:	L01X G02
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	17-12-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-12-2021

Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-04-2022
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	15 dager
Rapport ferdigstilt:	27-03-2023
Saksbehandlingstid:	350 dager. Dette inkluderer 137 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder og i tillegg ytterligere 15 dager i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid, fra saken ble tildelt saksbehandler hos Legemiddelverket, på 198 dager.
Saksutredere:	Ingrid Albert
Medisinske fageksperter:	Øyvind Hjertner Maria Adele Mastroianni Ann Kristin Kvam (rekruttert til ID2021_009)
<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 tar for seg bestilling ID2019_122 som omhandler daratumumab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (DKd), for behandling av myelomatose hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det er bestilt en kostnad-nytte-vurdering.

Amgen er markedstilgangsinnehaver for Kyprolis (karfilzomib), og har levert en kostnad-per-QALY-analyse for å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling med DKd sammenlignet med karfilzomib og deksametason gitt alene (Kd). Amgen sin innleverte analyse inkluderer kun en subpopulasjon av pasienter som omfattes av aktuell indikasjon (kun pasienter som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid), til tross for at Bestillerforum har spesifisert at hovedanalysen skal inkludere alle pasienter omfattet av godkjent indikasjon.

Legemiddelverket har gjennomgått dokumentasjonen som er sendt inn av Amgen, og mener at Kd, som er komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen, ikke er det mest relevante sammenligningsalternativet for DKd 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 DKd. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen, og vil ikke presentere resultater fra denne.

Etter samråd med medisinske fagekspertene, 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 DKd 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. Dette er i tråd med 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). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av DKd og DVd hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling, med utgangspunkt i dokumentasjon levert av Amgen, gjeldende preparatomtaler og konsultasjon med medisinske fagekspertene.

Metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), se Nye metoder ID2021_009. 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 fortrenge 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 behandlingsslinjer.

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 daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd)

- **Indikasjon** relevant for metodevurderingen: karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.
- **Virkningsmekanisme**
Daratumumab er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff med affinitet for cd38-reseptoren, et protein som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker cd38. Induserer tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoxiskitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose.

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:**
Daratumumab administreres enten som intravenøs infusjon (16 mg/kg kroppsvekt) eller subkutan injeksjon (1800 mg). Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra Sykehusinnkjøp LIS om at det primært er subkutan administrering som benyttes i Norge i dag, og det er doseringsplan for denne som angis under, per 28-dagers syklus:
Syklus 1 og 2: 1800 mg ukentlig, dag 1, 8, 15 og 22
Syklus 3-6: 1800 mg annenhver uke, på dag 1 og 15
Fra og med syklus 7 og utover: 1800 mg en gang per syklus, på dag 1

Karfilzomib gis som en 30 minutters intravenøs infusjon i sykluser av 28 dager:

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 oppgitt i preparatomtalen når karfilzomib gis i kombinasjon med daratumumab (10). Handlingsprogrammet anbefaler at karfilzomib doseres i en høyere enkeltdose ukentlig (*once weekly*; OW) heller enn på to påfølgende dager:

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). De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med oppgir at doseringen anbefalt i handlingsprogrammet vil benyttes i norsk klinisk praksis grunnet mindre bivirkninger og antatt like god effekt.

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 for Kyprolis. Handlingsprogrammet anbefaler 40 mg deksametason ukentlig for kombinasjonen DKd.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene forbundet med karfilzomib (> 20 % av pasientene) er anemi, fatigue (utmattelse), trombocytopeni, kvalme, diaré, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og nøythropeni. Alvorlige bivirkninger som kan oppstå under behandling med karfilzomib omfatter: hjertesvikt, hjerteinfarkt, hjertestans, myokardiskemi, interstitiell lungesykdom, pneumonitt, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), akutt respirasjonssvikt, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyreskade, tumorlysesyndrom, infusjonsrelaterte reaksjoner, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, lungeblødning, trombocytopeni, leversvikt, reaktivering av hepatitt B-virus, PRES, trombotisk mikroangiopati og TTP/HUS.

Risikoen for dødelige bivirkninger som oppstår under behandling, var høyere blant pasienter ≥ 65 år. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 56 % av pasientene i DKd-armen og 46 % av pasientene i Kd-armen. De alvorligste bivirkningene som ble rapportert i DKd-armen sammenlignet med Kd-armen, var anemi (2 % sammenlignet med 1 %), diaré (2 % sammenlignet med 0 %), pyreksi (4 % sammenlignet med 2 %), pneumoni (12 % sammenlignet med 9 %), influensa (4 % sammenlignet med 1 %), sepsis (4 % sammenlignet med 1 %) og bronkitt (2 % sammenlignet med 0 %).

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

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/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. Folkehelseinstituttet har nylig levert en fullstendig metodevurdering 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)
IsaKd	Isatuksimab/ karfilzomib/ deksametason	Metodevurdering pågår (ID2021_009)

Handlingsprogrammet anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall av sykdom, og generelt foretrekkes kombinasjonsbehandling i tripletter 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 DKd i behandlingstilbudet

DKd vurderes innført fra andre behandlingslinje, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket antar derfor at de fleste pasienter som vil vurderes for DKd 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 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.

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 fagekspertene, 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 Amgen. Handlingsprogrammet anbefaler slik behandling fra tredje linje, og de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med oppgir at de i liten grad benytter Kd i andre behandlingslinje. En av fagekspertene angir at det *medisinske behovet* for DKd (eller IsaKd) 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 DKd 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 preparatomtalen 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 (≥ 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 markedsføringstillatelse var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøyttropeni, trombocytopeni, anemi, perifert 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 preparatomtalen for Darzalex for utfyllende informasjon (12).

2. Klinisk dokumentasjon

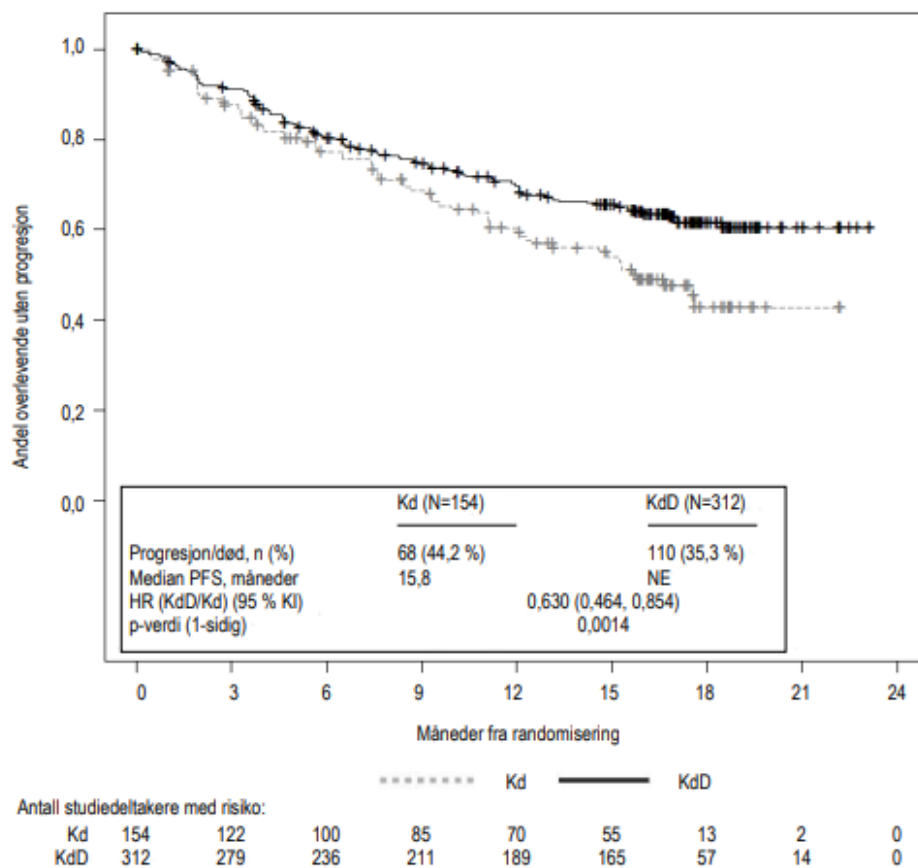
2.1. Innsendt klinisk dokumentasjon

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

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

CANDOR (2, 13)	
Design	Fase III Randomisert, multisenter, open-label
Populasjon	<p>Pasienter ≥ 18 år med refraktær og/eller relapsierende myelomatose, som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer (n=466).</p> <p>Pasienter ble randomisert 2:1 til intervensjon og komparator, stratifisert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - International staging system (ISS)-stadium ved screening (stadium 1 eller 2 vs. stadium 3) - antall tidligere behandlingslinjer (1 vs. ≥ 2) - tidligere eksponering for en proteasomhemmer (ja vs. nei) - tidligere eksponering for et cd38-rettet legemiddel (ja vs. nei) <p>Inkluderte pasienter var median 64 år, og hadde mottatt median 2 tidligere behandlingslinjer (46 % en tidligere behandlingslinje og 54 % ≥ 2 linjer). Om lag 90 % hadde tidligere blitt behandlet med bortezomib, mens i overkant av 40 % hadde mottatt lenalidomid. 33 % var lenalidomidrefraktære ved studiestart, og 29 % var refraktære mot bortezomib.</p>
Intervensjon	<p>Per behandlingssyklus à 28 dager:</p> <p>Daratumumab 8 mg/kg intravenøst i syklus 1 dag 1 og 2, deretter 16 mg/kg ukentlig ut syklus 2, annenhver uke i syklus 3-6, og hver fjerde uke i syklus 7 og videre</p> <p>Karfilzomib 20 mg/m² intravenøst i syklus 1, på dag 1 og 2; 56 mg/m² i syklus 1, på dag 8, 9, 15 og 16. 56 mg/m² i syklus 2 og videre, på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16.</p> <p>Deksametason 40 mg eller 20 mg (pasienter >75 år) ukentlig, per oralt eller intravenøst.</p>
Komparator	<p>Per behandlingssyklus à 28 dager:</p> <p>Karfilzomib 20 mg/m² intravenøst i syklus 1, på dag 1 og 2; 56 mg/m² i syklus 1, på dag 8, 9, 15 og 16. 56 mg/m² i syklus 2 og videre, på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16.</p> <p>Deksametason 40 mg eller 20 mg (pasienter >75 år) ukentlig, per oralt eller intravenøst.</p>
Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av blindet, uavhengig komite (IRC)
Viktige sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Hovedresultater	Primæranalyse (datakutt 14. juli 2019), median oppfølgingstid ca. 16 måneder:

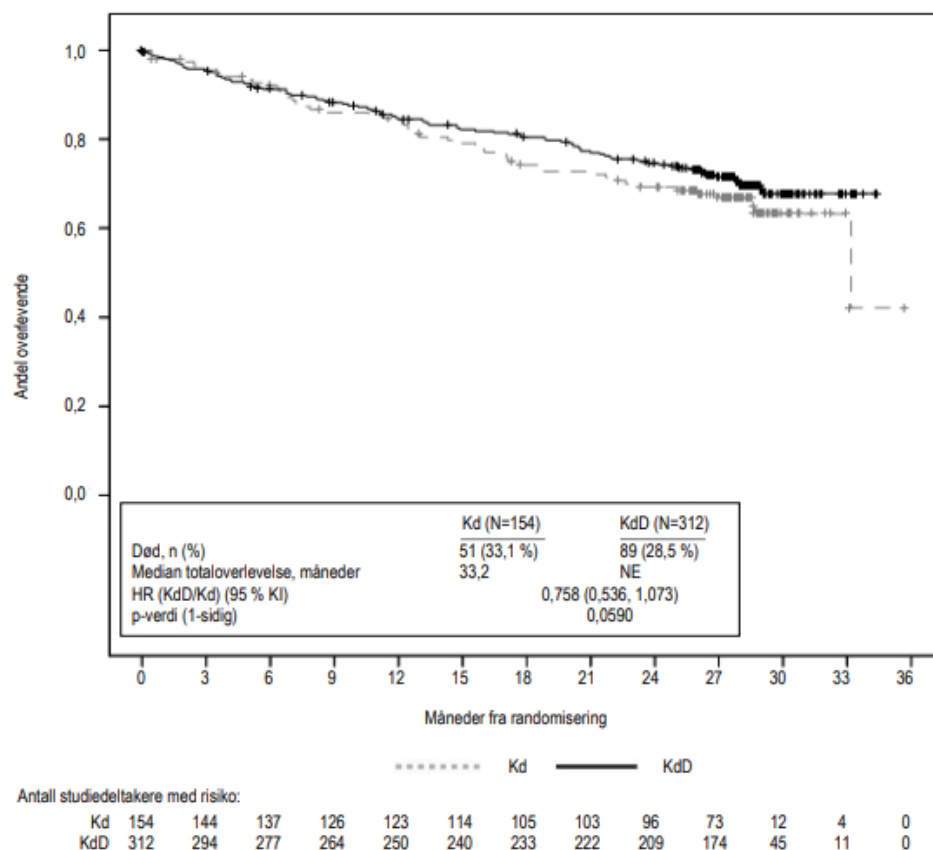
Median PFS var ikke nådd i DKd-armen, og var 15,8 måneder (95% KI: 12,1-NC) for Kd, se Figur 1. Hazard ratio (HR): 0,63 (95% KI: 0,46-0,85).



Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS (vurdert av IRC) for ITT-populasjonen i CANDOR, primæranalyse

Oppdatert analyse med datakutt 15. juni 2020, etter en median oppfølgingstid på i overkant av 27 måneder:

En forhåndsplanlagt foreløpig OS-analyse ble utført cirka 36 måneder etter at første studiedeltaker ble inkludert, se Figur 2. OS-data var umodne, men det var en trend mot lengre OS i DKd-armen sammenlignet med Kd-armen. Det var da observert 28,5 % hendelser i DKd-armen og 33,1 % i Kd-armen. HR: 0,758 (95 % KI: 0,54-1,07).



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for OS for ITT-populasjonen i CANDOR, oppdatert analyse

Median PFS (måneder) med tilhørende 95% KI ble i den oppdaterte analysen estimert til: 28,6 (22,7-NE) for DKd vs. 15,2 (11,1-19,9) for Kd. HR: 0,590 (95% KI: 0,45-0,78).

2.2. Legemiddelverkets vurdering

Det generelle nytte-risikoforholdet ved behandling med DKd er vurdert av det Europeiske legemiddelverkets komite for humane medisinske produkter (CHMP) ved vurdering av markedsføringstillatelse (14, 15). Studien som lå til grunn for denne vurderingen sammenlignet DKd med behandling med Kd, og viste forlenget PFS og en trend mot lengre overlevelse for pasienter behandlet med DKd sammenlignet med pasienter behandlet med Kd.

Kd er komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen levert av Amgen. 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 DKd i norsk klinisk praksis er behandling med DVd. Det foreligger ikke data fra direkte sammenlignende studier av DKd mot DVd som kan belyse relativ effekt.

I en annen metodevurdering av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd) (Nye metoder ID2021_009), har Legemiddelverket sett til det danske Medicinrådets vurdering av relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd. Dette er i tråd med 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). Basert på en nettverksmetaanalyse levert av Sanofi (markedstilgangsinnehaver for Sarclisa (isatuksimab)) 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 (16). 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.

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenliknes 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. Det er usikkert, men fremstår likevel som sannsynlig for Legemiddelverket at Medicinrådets konklusjon rundt relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd også kan overføres til DKd. 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 IsaKd fra andre behandlingslinje (Nye metoder ID2021_009). 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 av sammenlignbarhet 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 behandlingstkostnader 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)
Isatuximab <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		Hetteglass à 100 mg	6 327	■
	Sykluslengde: 28 dager		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			
<i>Tabletter</i>	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	DKd: 40 mg ukentlig DVd: 20 mg dag 1,2,4,5,8,9,10,11 i de 8 første syklusene	40 mg x 10	1 092	
	DVd: 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene à 21 dager		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 <i>per uke</i> , fordelt på uker siden behandlingsstart		
		Tidsperiode	Maksimal AUP uten mva.	LIS AUP uten 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 subkutant (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 (17). Handlingsprogrammet angir at alle medikamenter som kan gis oralt eller subkutant 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 subkutant 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 estimert 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. (██████████ med LIS AUP uten mva.)

3,4 mill. NOK årlig i senere år, basert på maksimal AUP uten mva. (██████████ 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 om lag:

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

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

Oppsummering kostnadssammenligning

De totale kostnadene forbundet med behandling med DKd (og 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. Det er usikkert, men fremstår sannsynlig, at samme anbefaling vil gjelde for kombinasjonen IsaKd. Dette trekker ned kostnadene både på grunn av lavere legemiddelforbruk og grunnet færre intravenøse infusjoner (med tilhørende kostnad).

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] NOK påfølgende år.
IsaKd: [redacted] NOK det første året med behandling og [redacted] NOK påfølgende år.
DKd: [redacted] NOK det første året med behandling og [redacted] NOK 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 DKd (og/eller IsaKd) vil avhenge av hvilken dosering av Kyprolis (karfilzomib) som vil bli benyttet i klinisk praksis. Behandlingsvarighet, samt legemiddelprisen for Kyprolis, Darzalex (daratumumab) og Sarclisa (isatuksimab) er også av stor betydning.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at den kliniske effekten av DKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Legemiddelverket legger til grunn at DKd 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 ID2019_122: Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Amgen 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 Amgen, gjeldende preparatomtaler og tilbakemeldinger fra medisinske fagekspertter.

Metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), se Nye metoder ID2021_009. 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 DKd og IsaKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Effektdokumentasjon

Det generelle nytte-risikoforholdet ved behandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd) ble dokumentert og vurdert i forkant av utstedelse av markedsføringstillatelse. Studien som lå til grunn for denne vurderingen sammenlignet DKd med kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason (Kd). Median progresjonsfri overlevelse ble i en oppdatert analyse, etter en median oppfølgingstid på i overkant av 27 måneder, estimert til 28,6 måneder for pasienter behandlet med DKd mot 15,2 måneder for pasienter behandlet med Kd, med en hazard ratio på 0,59 (95% KI: 0,45-0,78). Overlevelsesdata var fortsatt umodne og resultatet på overlevelse hadde ikke nådd statistisk signifikans, men det ble observert en trend mot lengre overlevelse blant pasienter behandlet med DKd sammenlignet med pasienter behandlet med Kd. På tidspunkt for analysen var det observert henholdsvis 29 % og 33 % hendelser i DKd- og Kd-armen. Hazard ratio for overlevelse ble estimert til 0,76 (95 % KI: 0,54-1,07). Kd er 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 fagekspertter, mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for DKd i norsk klinisk praksis er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Det finnes ikke direkte sammenlignende studier av DKd mot DVd som kan belyse relativ effekt og informere en kostnad-per-QALY-analyse.

I en pågående metodevurdering av IsaKd (Nye metoder ID2021_009), har Legemiddelverket sett til det danske Medicinrådets vurdering av relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd. Med bakgrunn i

Medisinrådets 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. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenliknes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det er usikkert, men fremstår som sannsynlig for Legemiddelverket at Medicinrådets konklusjon rundt relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd også kan overføres til DKd.

Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose fra 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: ████████ 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.

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 fagekspertter, 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 DKd (og/eller IsaKd) vil avhenge av hvilken dosering av karfilzomib som blir benyttet i klinisk praksis, samt behandlingsvarighet og legemiddelpris for Kyprolis (karfilzomib), Darzalex (daratumumab) og Sarclisa (isatuksimab). Legemiddelverket mener det er sannsynlig at den kliniske effekten av DKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent. Legemiddelverket antar at DKd 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, 27-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ingrid Albert
seniorrådgiver

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. Krefregisteret. Cancer in Norway 2020. 2021.
9. Krefregisteret. 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 Kyprolis [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-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. Usmani SZ, 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): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65-76.

14. 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].
15. 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].
16. Meicínrådet. Bilag til Meicínrådets 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].
17. Legemiddelverket. Enhetskostnadsdatabase [updated 16.08.2022. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].

Vedlegg 1: Kommentarer fra Amgen

Innspill til metodevurdering av karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason (KdD) til behandling av myelomatose fra andre behandlingslinje. ID2019_122

Som beskrevet i rapporten, sendte Amgen inn en kostnad-per-QALY-analyse som sammenlignet kombinasjonsbehandling med KdD og Kd, basert på den kliniske fase 3-studien CANDOR.

Legemiddelverket mener at Kd ikke er riktig komparator for analysen, og at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering. Amgen ønsker å opplyse om at dokumentasjon med DVd som komparator i stedet for Kd ikke har blitt etterspurt av Legemiddelverket, og vi har derfor heller ikke fått muligheten til å levere en ny kostnad-per-QALY-analyse med DVd som komparator.

Vedrørende vurderingen at det er usikkert om det er en mereffekt av KdD vs. DVd, finnes det ingen direkte sammenlignende studier som belyser effektforskjellen. Vi mener likevel at både studiedata og innspill fra det kliniske fagmiljøet indikerer det er høyst sannsynlig er en effektforskjell mellom kombinasjonene. Blant annet er det utført en MAIC (matching-adjusted indirect comparison) som viste følgende (1):

- I matchede populasjoner, var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved 12 måneder 73,1% for KdD og 59,9% for DVd

- MAIC-resultatene viste at behandling med KdD reduserer risikoen for progresjon eller død vs. DVd, med en overall HR på 0,61 (95% KI: 0,45 – 0,82)

- Den tidsavhengige analysen viste lignende PFS for de to behandlingene de første 24 ukene, og en større fordel med KdD etter 24 uker

1. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/8/471373/Carfilzomib-56mg-m2-Twice-Weekly-in-Combination>