

Hurtig metodevurdering

Daratumumab ved
tredjelinebehandling av
tilbakevendende og refraktær
myelomatose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

22-06-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA. Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Darzalex i henhold til bestilling ID: ID-nr 2016_026: Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Bakgrunn

Darzalex er et legemiddel til behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose. Den kliniske effekten ved behandling fom. tredjelinje av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Europeiske legemiddelmyndigheter har gitt markedsføringstillatelse under vilkår om at effekt- og sikkerhetsdata bekreftes gjennom fase III studier. Totalt omlag 180 myelomatose-pasienter er aktuelle for 3. linjebehandling i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er fra fase II-studier uten kontrollgruppe, med PFS og OS som sekundære endepunkter. Relevant komparator er pomalidomid + deksametason fra en annen studie. Relativ effekt er fra en matching basert på indirekte sammenlikning.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med pomalidomid + deksametason har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10-13 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Darzalex står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Darzalex, sammenlignet med pomalidomid + deksametason i intervallet 518 092 – 1 372 166 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) 285 490 – 796 430 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at:

- Kriteriet om dokumentert klinisk effekt er delvis oppfylt. Dette fordi vi mangler studier mot relevant aktiv behandling. Meroverlevelsen med daratumumab monoterapi ved dette bruksområdet er basert på indirekte sammenlikning.
- Kravet om kostnadseffektivitet er sannsynligvis ikke oppfylt ved den meroverlevelsen vi antar er sannsynlig, gitt et absolutt prognosetap på 10-13.

Resultatene av denne analysen er endret pga. prisrabatt på daratumumab. Se vedlegg 1.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av daratumumab i henhold til bestilling ID-nr 2016_026: Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Pasientgrunnlag i Norge

Totalt omlag 180 myelomatose-pasienter med tilbakevendende eller refraktær sykdom vil være aktuelle for behandling i Norge basert på tilgjengelige registerdata og klinisk erfaring.

Alvorlighet

Legemiddelverket vurderer at tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose for denne populasjonen behandlet med pomalidomid + deksametason har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10-13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks. bortezomib). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Behandling med daratumumab er foreløpig avgrenset til 3. linje behandling og senere. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2. linje. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer bl.a pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling. Basert på godkjent bruksområde for daratumumab, gjeldende kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet per i dag er etablert behandling med pomalidomid og deksametason.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av daratumumab monoterapi er basert på to åpne studier uten kontrollarm og med kort oppfølgingstid; GEN501 og MMY2002. Primært endepunkt var henholdsvis sikkerhet og objektiv responsrate. Progresjonsfri (PFS) og total overlevelse (OS) var sekundære endepunkter. Europeiske legemiddelmyndigheter har gitt markedsføringstillatelse under vilkår om at effekt- og sikkerhetsdata bekreftes gjennom fase III studier. Direkte sammenliknende studier mellom daratumumab og relevante komparatorer finnes ikke på nåværende tidspunkt. Sammenslåtte data fra disse to studiene (n= 148) ble indirekte sammenliknet ved hjelp av matching-adjusted indirect comparison (MAIC) med pomalidomid + deksametasonarmen i MM003 studien (1-3). Simulerte Kaplan-meier data ble generert og hasard ratio for PFS og OS for daratumumab versus

pomalidomid + deksametason ble estimert til henholdsvis 0,72 (konfidens intervall (KI) 0,495 – 1,046) og 0,56 (95 % KI 0,381 – 0,834).

Sikkerhet

Den sammenslåtte analysen med data fra 148 pasienter behandlet med daratumumab 16mg/kg i MMY2002 og GEN501 studier viser at reaksjoner relatert til infusjon (IRR) var rapportert for 48% av pasienter hvorav 3 % av pasientene opplevde grad 3 eller verre infusjonsrelaterte reaksjoner. De mest vanlige reaksjoner var tretthet (42 %), kvalme (30 %), anemi (28 %), ryggsmertor (27 %), hoste (26 %), trombocytopeni (22%) øvre luftveisinfeksjoner (22%) og neutropenia (21%).

Kostnadseffektivitet

Janssen-Cilag har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner monoterapi med daratumumab med kombinasjonsbehandlingen pomalidomid + deksametason. I analysen brukes relativ effekt basert på MAIC analysen. Legemiddelverket har vurdert analysen og gjort endringer i følgende forutsetninger:

- Populasjon: Hele daratumumabpopulasjonen og ikke kun de pomalidomid-naive som i hovedanalysen fra Janssen
- PFS: Independent review komite vurdert PFS
- Parametrisering: OS framskrevet med Gompertz og ikke log-logistisk funksjon
- OS: HR for OS er variert innen 95 % KI
- Kostnader: Kun direkte kostnader er inkludert

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av daratumumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen med Legemiddelverkets forutsetninger

	Daratumumab	Pomalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader NOK	1 170 377 kr	609 251 – 640 937	570 459 – 529 440
Totale QALYs	1,59	0,51 – 1,21	1,08 – 0,39
Totale leveår	2,83	0,87 – 2,17	1,97 – 0,66
Merkostnad per vunnet QALY			518 092 – 1 372 166
Merkostnad per vunnet leveår			285 657 – 796 430

IKER er 671 963 NOK ved bruk av punkttestimat for HR for OS. Beregningene i tabellen over viser at intervallet ikke er symmetrisk. Punkttestimatet ligger i nedre del av intervallet og er særlig sensitivt mot det øvre estimatet for mindre endringer i HR for OS. Legemiddelverket har derfor konkludert med at daratumumab sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ med maks AUP sammenliknet med behandling med pomalidomid + deksametason, gitt et absolutt prognosetap på 10-13.

Resultatene av denne analysen er endret pga. prisrabatt på daratumumab. Se vedlegg 1.

Legemiddelverket endret noen forutsetninger i Janssen-Cilag's hovedanalyse. Dette er nevnt i punkter over, og utførlig diskutert i kap. 4.1. Resultatene fra Janssen-Cilag's hovedanalyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Janssen-Cilag's analyse

	Daratumumab	Pomalidomid+ deksametson	Differanse
Totale kostnader	1 351 043	502 165	848 878
Totale QALYs	2,66	0,79	1,87
Totale leveår	4,78	1,41	3,36
Merkostnad per vunnet QALY			454 987
Merkostnad per vunnet leveår			252 368

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk daratumumab ved behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose vil være om lag 37 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Primær utfall for sammenslått analyse av studiene var Objektiv responsrate (ORR) som ble oppnådd av 31,1 % (95 % KI:23,7-39,2) av pasientene med median varighet på 7,6 måneder. Det er stor usikkerhet rundt effektestimatene for meroverlevelse av daratumumab grunnet små enarmede åpne studier med kort oppfølgingstid og fordi PFS og OS var definert som sekundære utfallsmål.

Resultater for relativ effekt er fra en MAIC hvor det er risiko for bias på grunn av ukjente forskjeller i underliggende pasientpopulasjoner. Mangel på kontrollarm svekker datagrunnlaget fordi validering av matchingen ikke er mulig. Signifikant gevinst i PFS er ikke vist, mens det samtidig er estimert en relativt stor gevinst i OS basert på MAIC. Vanligvis forventes det at data for PFS er konsistente med OS og denne diskrepansen øker usikkerheten. Det finnes ikke dokumentasjon for komparativ sikkerhet av daratumumab i relevant pasientgruppe.

Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for endringer i OS-estimatene og ved justering til nedre grense av 95 % KI øker IKER til over 1,3 mill NOK. Vi presenterer derfor estimert IKER som intervall med minimum og maksimum verdi som gjenspeiler usikkerheten i analysen. Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt et absolutt prognosetap på 10-13. Legemiddelverket mener derfor at daratumumab monoterapi sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med pomalidomid og deksametason i relevant pasientgruppe.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE.....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE MYELOMATOSE (3. LINJE, MONOTERAPI)	13
1.4.1 <i>Behandling med daratumumab</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer myelomatose - norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator til daratumumab</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med pomalidomid + deksametason (komparator)</i>	16
<i>Pomalidomid</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	17
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning (MAIC)</i>	21
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	22
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	33

3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i>	33
4	ØKONOMISK ANALYSE	35
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	35
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	36
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFektivITET	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	41
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	42
5.3	BUDSJETTVIRKNING	42
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	43
	REFERANSER.....	45
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	47
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	48
	VEDLEGG 1 NY PRIS FOR DARATUMUMAB	52
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	53

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2016_026: Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Darzalex
Virkestoff:	Daratumumab
Indikasjon:	tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose
ATC-nr:	L01XC24
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-10-2016
Klinikere kontaktet for første gang	27-12-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-01-2017 og 27-03-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	10-03-2017 og 25-04-2017
Rapport ferdigstilt:	22-06-2017
Saksbehandlingstid:	261 dager hvorav 45 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og 14 dager hvor rapporten var til gjennomlesing hos firmaet.
Saksutredere:	Randi Krontveit Krystyna Hviding Fredrik Holmboe
Kliniske eksperter:	Anders Waage, Fredrik Schesvold, Einar Haukås
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

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

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot myelomatose (benmargskreft). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Daratumumab (Darzalex) ble godkjent til behandling av residiverende og refraktær myelomatose og er et nytt monoklonal antistoff som angriper CD38 på celleoverflaten og representerer en ny virkemekanisme. Godkjenning er gitt på bakgrunn av lovende PFS og OS data fra en fase 2-studie uten kontrollgruppe. Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjonsgrunnlag for en hurtig metodevurdering av daratumumab.

1.2 RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen.

Myelomcellene utkonkurrerer de normale cellene i benmargen noe som fører til nedsettelse av mengden av normale immunglobuliner og blodceller. Det vanligste er at myelomcellene sprer seg utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i en enkelt knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen (4, 5). Denne metodevurderingen er avgenset til residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel.

Utbredelse

Myelomatose er etter lymfom, den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2013 ble det diagnostisert 380 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 219 menn og 161 kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 65-70 år (6). 5 års overlevelse i Norge er på under 50 % for kvinner og menn.

Symptomer

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

Diagnose

Diagnosen stilles på grunnlag av funn av økt antall plasmaceller i benmargen i kombinasjon med påvisning av monoklonalt immunglobulin i blod (M-komponent) eller urin. I tillegg vurderes det om

myelomsykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger organpåvirkning, spesielt nyresvikt, anemi eller skjelettsykdom (7). Progresjon i myelom beskrives i termer relapserende eller refraktær myelom i henhold til retningslinjer fra IMWG (International Myeloma Working Group) (8)

- Refraktær myelom: sykdom som ikke responderer på primær behandling (salvage therapy) eller progredierer innen 60 dager etter avsluttet siste behandling. Deles ytterligere i relapserende/refraktær eller primær refraktær myelom.
- Relapserende myelom: tidligere behandlet myeloma som progredierer og er behandlingskrevende, men som ikke tilfredsstiller kriterier for primær refraktær eller relapserende/refraktær myelom.

Pasientgrunnlag for daratumumab

Daratumumab skal benyttes i 3. linje behandling eller senere. Det norske kreftregisteret rapporterer årlig om lag 380 nye tilfeller. Flere menn enn kvinner diagnostiseres, og aldersjustert insidensrate per år i Norge er 4,7 per 100 000 for menn og 3,1 per 100 000 for kvinner. Forekomsten av myelomatose øker med alderen, og median alder hos nydiagnostiserte pasienter er 65 til 70 år. Om lag 80 % er > 60 år på diagnostetidspunktet [45]. Produsenten har anslått at omlag 180 pasienter vil være aktuelle for behandling med daratumumab basert på tilgjengelige registerdata og klinisk erfaring.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose anses som en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad for myelomatose. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Gjennomsnittsalder i MMY2002 var 64 år, og gjennomsnittsalder på norske pasienter som var behandlet med pomalidomid + deksametason var 66 år basert på data fra Reseptregisteret for 2014 / 2015 (n=169). Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med har antydnet at pasientene er noe eldre. Alvorlighetsberegningen i hurtig metodevurdering for karfilzomib (Kyprolis) (9) tok utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 71 år. Behandling med karfilzomib er foreløpig avgrenset til 2. linje behandling eller senere. Legemiddelverket mener derfor at gjennomsnittsalder for norske pasienter med myelomatose som er aktuelle for behandling med daratumumab mest sannsynlig vil være i intervallet 66-71 år.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10-13 QALY. Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

1.4 BEHANDLING AV RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE MYELOMATOSE (3. LINJE, MONOTERAPI)

1.4.1 Behandling med daratumumab

- Indikasjon

Daratumumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Ytterligere to nye kombinasjoner med daratumumab til behandling av voksne pasienter med myelomatose er bestilt i Nye Metoder.

- Virkningsmekanisme

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

- Dosering

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Den anbefalte dosen er daratumumab 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan:

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

Etter fortynning skal daratumumab-infusjonen administreres intravenøst med passende innledende infusjonshastighet. Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun dersom forrige infusjon med daratumumab ble godt tolerert. Alle pasienter skal gis pre-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for infusjonrelatert reaksjoner (IRR)

Pre-infusjonsmedisinering

Preinfusjonsmedisinering gis ca. 1 time før hver infusjon av Darzalex og består av:

- Intravenøst kortikosteroid (100 mg metylprednisolon, eller en likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid)
- Oralt antipyretikum (650 til 1000 mg paracetamol)
- Oralt eller intravenøst antihistamin (25 til 50 mg difenhydramin eller likeverdig)

Post-infusjonsmedisinering

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

- **Bivirkninger**

De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen behandlet med 16mg/kg (N =156) var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (48 %). Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, nesetetthet, hoste, frysninger, allergisk rhinitt, halsirritasjon, dyspné, kvalme (alle ≥ 5 %), bronkospasme (2,6 %), hypertensjon (1,3 %) og hypoksi (1,3 %). Andre hyppig rapporterte bivirkninger av daratumumab (≥ 20 %) var fatigue (39 %), pyreksi (21 %), hoste (21 %), kvalme (27 %), ryggsmarter (23 %), øvre luftveisinfeksjon (20 %), anemi (27 %), nøydropeni (22 %) og trombocytopeni (20 %). Median behandlingstid med DARZALEX var 3,3 måneder, med 20 måneder som lengste behandlingstid.

Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan medføre positiv indirekte Coombs test. Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste daratumumabinfusjon. Daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til daratumumab (10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer myelomatose - norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose (7).

Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex (5). Legemiddelverket har i tillegg kontaktet norske klinikere for å innhente oppdatert informasjon om dagens kliniske praksis.

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler:

- Høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon
- Alkylerende medikamenter: melfalan, cyklofosamid, bendamustin
- Kortikosteroider: deksametason og prednisolon
- Immunmodulerende medikamenter (imider): talidomid, lenalidomid, pomalidomid
- Proteasomhemmere: bortezomib, (karfilzomib)

Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Behandlingsindikasjon foreligger først når pasienten har "symptomatisk myelomatose" med skjelettsmerter eller tegn på organaffeksjoner eller tilstedeværelse av biomarkører. Iht. kliniske eksperter får de fleste pasienter i Norge et førstelinjeregime som inneholder trippelbehandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Dette gjelder både pasienter som får og pasienter som ikke får høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS - høydose melfalan med autolog stamcellestøtte). Et mindretall av pasientene får 1.linje behandling med lenalidomid i kombinasjon med deksametason.

Talidomid i kombinasjon med melfalan og prednisolon er også et alternativ i 1. linje, men er ikke lenger førstevalg iht. gjeldende retningslinjer.

Behandling ved tilbakefall og /eller refraktær sykdom

Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer f.eks. pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, respons på og toleranse for tidligere behandling. Dette inkluderer også prognostiske egenskaper relatert til selve kreftcellene (genetiske og epigenetiske egenskaper) som kan endre seg i et pasientforløp. Tidligere behandlingsregimer kan gjentas ved tilbakefall, men vil gi dårligere responsrater. Iht. kliniske eksperter vil derfor de fleste pasienter få ny type behandling ved første tilbakefall.

Aktuelle legemiddelkombinasjoner:

- Mefalan, prednisolon, talidomid (MPT)
- Mefalan, prednisolon, bortezomib (MPV)
- Lenalidomid og deksametason (RD)
- Panobinostat, bortezomib , deksametason
- Pomalidomid , deksametason

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

Karfilzomib (Kyprolis) er en proteasomhemmer som kan brukes ved tilbakefall hos pasienter som tidligere har fått bortezomib og IMiDs. Behandling med karfilzomib er iht. godkjent indikasjon avgrenset til 2. linje behandling som kombinasjonsbehandling med deksametason og lenalidomid. Medikamentet gis intravenøst 2 ganger pr uke. Karfilzomib i trippelkombinasjon er metodevurdert, men foreløpig ikke innført i norske sykehus.

Trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason har fått markedsføringstillatelse som 2. linje behandling. Denne kombinasjonen er metodevurdert, men foreløpig ikke innført i norske sykehus.

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

Behandling i 3. linje

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter 2. linje behandling eller senere. Pomalidomid og panobinostat er to nyere legemidler som er godkjent for bruk f.o.m. 3. linje, begge i kombinasjon med andre legemidler. For pasienter som har fått tilbakefall etter behandling med bortezomib og lenalidomid i 2. linje, anbefales ihht. norske retningslinjer behandling med pomalidomid + deksametason.

Pomalidomid (Imnovid) er et immunmodulerende medikament (IMiD) i samme klasse som thalidomid og lenalidomid. Legemiddelet brukes i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose. Pomalidomid var tidligere refundert på individuell refusjon og det er registrert 107 brukere i januar-juli 2016 basert på solgte DDD. Kostnadseffektivitet er foreløpig ikke vurdert for norske forhold. Svenske legemiddelmmyndigheter har vurdert kostnadseffektivitet av pomalidomid mot høydose deksametason og har besluttet å refundere behandlingen.

Panobinostat (Farydak) er en histon deacetylase-hemmer (HDAC-hemmer) som er godkjent for pasienter som har tilbakefall og/eller refraktær sykdom og som tidligere har fått både en IMiD og proteasomhemmer. Medikamentet gis i kombinasjon med bortezomib og deksametason. I følge reseptregisterdata var det 5 brukere i 2015.

Legemiddelverket vurdering av relevant sammenligningsalternativ

Basert på godkjent bruksområde for daratumumab, gjeldende kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenligningsalternativet er etablert behandling med pomalidomid + deksametason. Dette er også hovedsammenligningsalternativet som er valgt i den helseøkonomiske analysen innsendt av Janssen-Cilag. Den relative effekten mellom disse to behandlingalternativene er estimert gjennom en indirekte sammenlikning (MAIC).

1.4.3 Komparator til daratumumab

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er pomalidomid + deksametason.

1.4.4 Behandling med pomalidomid + deksametason (komparator)

Pomalidomid

- Indikasjon

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

- Virkningsmekanisme

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

- Dosering

Anbefalt startdose av pomalidomid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus. Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater. Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

- Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %). Pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse). Mest rapporterte bivirkninger er reaksjoner på administrasjonsstedet, fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til pomalidomid (11).

Deksametason

Deksametason er et syntetisk kortikosteroid med hovedsakelig glukokortikoid effekt. Substansen har antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt. De mest vanlige bivirkninger av deksametason er knyttet til glukokortikoid overdosering og kan medføre endokrine sykdommer: Binyrebarksuppresjon, Cushinglignende symptomer, diabetes mellitus, væskeretensjon og ødemer. Pasientene har økt risiko for infeksjoner. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til deksametason (12).

Sjeldne tilfeller av hepatitt B-reakivering hos pasienter som tidligere har vært infisert med viruset, er rapportert etter kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason. Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende avbrudd av pomalidomidbehandlingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Daratumumab fikk markedsføringstillatelse i Norge 20-05-2016 til 3. linjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av daratumumab er basert på to åpne studier uten kontrollarm GEN501 og MMY2002 (1, 2).

På forespørsel fra Legemiddelverket leverte Janssen-Cilag dokumentasjon som viste at det var gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere aktuelle publikasjoner.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Følgende studier ble identifisert og er relevante for metodevurderingen; GEN501 og MMY2002 (1, 2).

I den helseøkonomiske analysen brukes sammenslåtte data fra begge studiene avgrenset til utvalgte relevante pasienter (148/228). Sammenslåtte data er publisert i artikkelen til Usmani et al (2016) (13). Til sammen 228 pasienter ble behandlet med daratumumab gitt i ulike doser i studiene, men datagrunnlaget for sammenslått analyse består av 148 pasienter behandlet med 16 mg/kg daratumumab frem til sykdomsprogresjon som er den relevante doseringen. (tabell 4). I studien MMY2002 fikk 106 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg daratumumab. Pasientene hadde i median fått

fem tidligere behandlingslinjer. Åtti prosent av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og karfilzomib (50 %). Ved baseline var 97 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje.

I studien GEN501 fikk 42 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg daratumumab frem til sykdomsprogresjon. Pasientene i studien hadde i median fått fire tidligere behandlingslinjer. Syttifire prosent av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og karfilzomib (19 %). Ved baseline var 76 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje.

Tabell 3 viser oversikt over de relevante studiene.

Tabell 3 Studier med daratumumab

GEN501 NCT01985126 Lokhorst et al.2015 (1)	
Design	Fase 1/2, åpen, multisenter, ikke randomisert doseeskalering i predefinerte grupper
Blinding	Nei
Lokalisering	DL, NL, SE
Pasientpopulasjon	Tilbakevendende myelomatose, refraktær til ≥ 2 tidligere behandlingslinjer N = 104 (del I n=32, del II n=30 og n= 40)
Intervensjon	Del I: daratumumab 0,005-24 mg/kg, n=32 Del II: daratumumab 8 mg/kg, n=30 daratumumab 16 mg/kg, n=42
Komparator	Ingen/ enarmet studie
Primært utfallsmål	Sikkerhet, bivirkninger
Sekundære utfallsmål	PK ORR (Overall Respons rate) M-protein TTP PFS OS
Oppfølgingstid	8 mg kohort: median 16,8 mnd (0,4-24,9) 16 mg kohort: median 10 mnd (1,2-16,00)
MMY2002, SIRIUS NCT00574288 Lonial et al. 2016 (2)	
Design	Fase 1/2, åpen, multisenter, randomisert 1:1
Blinding	Nei
Lokalisering	USA & Canada

Pasientpopulasjon	Tilbakevendende myelomatose, ≥ 3 tidligere behandlingslinjer eller refraktær til både PI og IMiD N = 124
Intervensjon	Del I: daratumumab 8 mg/kg, n=18 eller daratumumab 16 mg/kg, n=16 Del II: daratumumab 16mg/kg, n=106 (16 fra del I og ytterligere 90 inkludert etter del I til 16mg/kg)
Komparator	Ingen/ enarmet studie
Primært utfallsmål	ORR (IRC)
Sekundære utfallsmål	DoR (Duration of response) PFS OS CBR (alle IRC) clinical benefit rate Respons bekreftet ved to påfølgende målinger. Sponsoruavhengig vurdering
Oppfølgingstid	Min. 7,7 måneder fra første dose gitt til den siste inkluderte pasienten
Usmani et al 2016 (13)	
Design	Sammenslått analyse (pooled analyse) av GEN501 og MMY2002 data for pasienter behandlet med daratumumab 16mg/kg
Pasientpopulasjon	Enten ≥ 2 eller ≥ 3 behandlingslinjer eller dobbeltrefraktære, n=148
Intervensjon	Daratumumab 16 mg/kg, pasienter fra GEN501 og MMY2002 som hadde fått daratumumab 16 mg/kg
Komparator	Ingen/ enarmede studier
Primært utfallsmål	ORR – andelen av pasienter som har oppnådd delvis respons (PRs) eller bedre: VGPRs (very good respons); CRs og sCRs i henhold til IMWG kriterier (Durie 2007, Rajkumar 2011)
Sekundære utfallsmål	Se under

Sekundære endepunkter

- DoR = Duration of response, definert som tid fra initiell respons (PR eller bedre) til dato for første dokumenterte tegn på progressiv sykdom i henhold til IMWG kriteria.
- OS = Overall survival, total overlevelse, definert som tid fra dato for første dose med daratumumab til dato for pasientens død uansett årsak.
- CBR = Clinical benefit rate (MR eller bedre), definert som andelen av pasienter med best respons som MR eller bedre, inkludert delvis respons PR, very good partial response (VGPR), CR, and sCR.
- TTR = Time to response, definert som tid fra dato for første dose med daratumumab til dato for initiell dokumentert effekt på respons (PR eller bedre).
- Progression-free survival (PFS), definert som tid fra første dose med daratumumab og enten død eller progresjon, avhengig av hva som skjer først.
- (TTP) = Time to disease progression definert som tid fra første dose med daratumumab fram til dato for første tegn på sykdomsprogresjon.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen for daratumumab består av data fra to enarmede fase II studier. Primært utfallsmål for effektstudien MMY2002 var objektiv responsrate (ORR), mens studien GEN501 primært var en sikkerhetsstudie med dosejustering. Viktige pasientrelevante utfall som totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er kun rapportert i MMY2001 studien som sekundære utfall.

Det er sammenslåtte data fra Usmani et al (2016) som anvendes i den helseøkonomiske analysen (13). Total responsrate (ORR) i MMY2002 var 29,2% (95 KI 20,8-38,9) uavhengig av type av tidligere myelombehandling. Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 14,7 måneder, var median totaloverlevelse (OS) 17,5 måneder (95 % KI:13,7, kan ikke anslås). I studie GEN501 den forhåndsdefinerte interimanalysen viste at behandling med daratumumab 16 mg/kg medførte ORR på 36 % (95 KI 21,6-52,0) ORR. Median tid til respons var 1 (0,5 til 3,2) måneder. Median responsvarighet ble ikke nådd (95 % KI: 5,6 måneder, kan ikke anslås). ORR var konsistent på tvers av ulike subgrupper: uavhengig av antall tidligere behandlinger, type of myeloma (IgG, non IgG), baseline renalfunksjon, refractory status. Respons inntreffer rask med median time to response 1 måned og median responsvarighet på 7.4 måneder.

Data fra pasienter behandlet med 16mg/kg ble slått sammen (N = 148) i en analyse (Usmani 2016). Dette datasettet er mer representativt med hensyn på dosering, men tar ikke hensyn til ulikheter i design. ORR i den populasjonen var på 31 % (95% KI: 23,7-39,2) gitt dosering med daratumumab 16mg/kg. For detaljer vises til kap.3.4 De inkluderte studiene er små og primært designet for å identifisere riktig dose av og etablere sikkerhetsprofilen til daratumumab.

Livskvalitetsdata var ikke rapportert i løpet av studieperioden.

Komparativ effekt av daratumumab monoterapi var ikke undersøkt. Sammenligning med historiske kontroller var utført som supplerende analyse for European Medicines Agency (EMA). EMA anså den rapporterte ORR for monoterapi som tilstrekkelig høy slik at klinisk effekt av daratumumab kunne etableres som grunnlag for markedsføringstillatelse (MT). EMA har gitt MT under vilkår om at effekt og sikkerhetsdata må bekreftes gjennom fase III studier (14). EMA har stilt krav om bekreftende benefit-risiko resultater fra pågående randomiserte kontrollerte fase III studier med daratumumab i kombinasjon med lenalidomid/lav-dose deksametason (MMY3003) og daratumumab i kombinasjon med bortezomib/lavdose deksametason (MMY3004) hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær myelomatose.

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling (3). Studien inkluderte 455 pasienter. Pasientene i

POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. Lavdose deksametason LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. Høydose deksametason HD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon. Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For ITT-populasjonen var median PFS-tid basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Denne studien har også rapportert endringer i helserelatert livskvalitet målt ved åtte relevante domener ved bruk av følgende instrumenter: EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY-20, EQ-5D spørreskjema. Tid til symptomsforverring var beregnet basert på minimally important differences (MIDs). Klinisk relevant forbedring i HRQoL var rapportert i større grad i pomalidomid og lavdose deksametason armen enn høydose deksametasonarmen. Pasienter i pomalidomid armen beholdt uendret livskvalitet lengre. (15)

Janssen-Cilag anser at kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason er hovedalternativ til daratumumab, men det finnes ikke studier med direkte sammenligning. Det er dermed ikke mulig å utføre en nettverksmeta-analyse fordi studiene ikke har en felles komparator. Dette er grunnen til at søkeren har utarbeidet en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for denne sammenligningen, se detaljert beskrivelse under.

2.1.2 Indirekte sammenlikning (MAIC)

Resultater fra direkte sammenliknende studier mellom daratumumab og relevante komparatorer finnes ikke på nåværende tidspunkt. Daratumumab studiene inkludert i denne metodevurderingen er enarmede (uten kontrollarm). Janssen-Cilag har derfor gjort indirekte sammenlikning ved hjelp av matching-adjusted indirect comparison (MAIC) etter algoritmen beskrevet av Signorovitch et al (16, 17). Individuelle pasientdata (IPD) fra GEN501 og MMY2002 ble sammenslått for å generere en pasientpopulasjon som passet bedre til godkjent indikasjon og for å øke utvalgsstørrelsen for matching. Pasientene inkludert i de sammenslåtte dataene (daratumumab 16mg/kg) hadde høyrefraktær sykdom og har mottatt fra 2-14 ulike behandlingslinjer (median = 5). Omlag 76 % hadde fått mer enn 3 ulike behandlingslinjer før inklusjon i studiene med daratumumab. Alle pasientene hadde fått bortezomib og 98% fikk lenalidomide. Om lag 55 % av pasientene i analysen har brukt pomalidomid. Under 50 % ble behandlet med talidomid. De aller fleste (n=107) fikk oppfølgende behandling med deksametason (58%), pomalidomid (34%) eller cyklofosfamid (32%). Noen færre ble videre behandlet med karfilzomib (28%), bortezomib (24%) eller lenalidomid (16%) (13). Disse dataene ble brukt i matchingprosessen med populasjon i pomalidomid + deksametasonarmen i MM-003 studien (3) og panobinostatarmen i PANORAMA 2 studien. Den mest relevante komparatoren for norske forhold er kombinasjonsbehandling med pomalidomid + deksametason, og det er denne analysen som omtales videre.

Matchingen ble gjort ved først å sammenlikne inklusjons- og eksklusjonskriterier i studiene for så å ekskludere de pasientene i daratumumabstudiene som ikke ville ha blitt inkludert i komparatorstudien. Deretter ble gjenværende pasienter i daratumumabstudiene vektet slik at gjennomsnitt og distribusjon av relevante baseline karakteristika matchet de tilsvarende variablene i komparatorstudien via propensity skår (PS) vektning som beskrevet av Signorovitch et al (17). Janssen-Cilag beskriver at matching ble gjort for klinisk viktige parametre som har vist i litteraturen å ha betydning for behandlingseffekt (18) og etter konsultasjon med klinikere. Pasientkarakteristika som ble matchet var følgende: myelomatose refraktær mot lenalidomid og/eller bortezomib, antall tidligere behandlinger, kreatinin clearance, ECOG skår, tid fra diagnose, myelom subtype, rase, benlesjoner, tidligere autolog stamcelletransplantasjon og alder. Etter matching ble utfallsmålene totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenliknet på tvers av de balanserte studiepopulasjonene med bruk av vektete statistiske tester. For å estimere hasard ratioer for PFS og OS i vektet daratumumabarm versus pomalidomid + deksametasonarmen, ble individuelle pasientdata (IPD) simulert for komparator basert på de publiserte Kaplan-Meier kurvene ved hjelp av algoritmen til Guyot et al 2012 (19). Vektet IPD fra daratumumabarmen ble kombinert med de simulerte IPD fra pomalidomid + deksametasonarmen og analysert med en Cox proporsjonal hasards modell.

I sensitivitetsanalyser ble matchingalgoritmen gjentatt med færre variabler og populasjon uten pomalidomidfarne pasienter. Det er også utført analyse mot høydosede deksametason etter tilsvarende algoritme.

Legemiddelverkets vurdering

MAIC er beskrevet i litteraturen som en metode for indirekte sammenlikning av to intervensjoner i mangel av felles komparatorarm (17). MAIC-analysen er tilfredsstillende beskrevet og gjort i henhold til anbefalt litteratur med hensyn til inkluderte studier, variabler aktuelle for matching og beskrivelse av algoritmen. Resultatene er presentert med pasientkarakteristika før og etter matching og med effektiv utvalgsstørrelse etter matching. Resultatene er presentert med den ujusterte sammenlikningen, sammenlikningen basert på pomalidomidfarne og pomalidomidnaive pasienter.

De to sammenslåtte daratumumabstudiene var ulike og ikke randomiserte. MAIC-analysen justerte ikke for disse ulikhetene i studiedesign og ulikheter i påfølgende behandling. Mangel på kontrollarm gjør at det ikke er mulig å validere eventuell restvariasjon mellom gruppene. Dette er forhold som gir usikkerhet rundt resultatene fra MAIC.

Analysen kan legges til grunn for vurderingen av kostnadseffektiviteten til daratumumab sammenliknet med pomalidomid + deksametason. Relativ effektforskjell framkommet med MAIC er imidlertid beheftet med betydelig større usikkerhet enn ved en direkte sammenliknende studie eller en nettverksmetaanalyse, og dette må ihensyntas i metodevurderingen.

2.1.3 Pågående studier

To fase 3 studier er dokumentasjonsgrunnlag for nylig utvidet markedsføringstillatelse for tidligere behandlingslinjer ved myelomatose:

- MMY3003, Pollux er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, lenalidomid og deksametason med lenalidomid og dexametson.
- MMY3004, Castor er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, bortezomib og deksametason med bortezomib og deksametason

Utover disse har Janssen-Cilag initiert følgende randomiserte studier:

- MMY3007 (Cassiopeia) (NCT02541383) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, bortezomib, melphalan og prednison med bortezomib, melphalan og prednison i 1. linjes behandling.
- MMY3008 (NCT02252172) en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, lenalidomid og deksametason med lenalidomid og dexametson i 1. linje, ikke transplantasjon.
- MMY3006 (NCT02541383) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, bortezomib, thalidomid og deksametason med bortezomib, thalidomid og deksametason i 1. linje, transplantasjonsbehandling.
- MMYXXXX (NCT03180736), er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, pomalidomid og deksametason med pomalidomid og deksametason.
- MMYXXXX (NCT03158688) er en randomisert åpen fase 3 studie som sammenlikner daratumumab, carfilzomib og deksametason med carfilzomib og deksametason i 2. linjes behandling.
- Utover dette er studier for subkutan administrering er også igangsatt (fase II) og forventes å komme i nærmeste fremtid

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder for tredjelinjebehandling med daratumumab hos pasienter med tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra sammenslåtte data fra GEN501 og MMY2002studiene. Tabellen nedenfor gir en oppsummering av pasientkarakteristika for pasientene i studien.

Tabell 4. Pasientkarakteristika

Treatment with daratumumab (16mg/kg)	GEN501, Part 2 n (%) n = 42	MMY2002 n (%) n = 106	Pooled n (%) N = 148
Median age, years (range)	64.0 (44-76)	63.5 (31-84)	64 (31-84)
Female/male sex	36/64	51/49	47/53
Median (range) number of prior lines	4 (2-12)	5 (2-14)	5 (2-14)
>3 prior lines, n (%)	26 (62)	87 (82)	113 (76)
Prior ASCT, n (%)	31 (74)	85 (80)	116 (78)
Prior PI, n (%)	42 (100)	106 (100)	148 (100)
Bortezomib	42 (100)	105 (99)	147 (99)
Carfilzomib	8 (19)	53 (50)	61 (41)
Prior IMiD, n (%)	40 (95)	106 (100)	146 (99)
Lenalidomide	40 (95)	105 (99)	145 (98)
Pomalidomide	15 (36)	67 (63)	82 (55)
Thalidomide	19 (45)	47 (44)	66 (45)
Refractory to:			
Last line of therapy	32 (76)	103 (97)	135 (91)
Both PI and IMiD PI	27 (64)	101 (95)	128 (87)
only IMiD only	3 (7) 4 (10)	3 (3) 1 (1)	6 (4) 5 (3)
PI + IMiD + alkylating agent	21 (50)	79 (75)	100 (68)
Bortezomib	30 (71)	95 (90)	125 (84)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Lenalidomide	31 (74)	93 (88)	124 (84)
Pomalidomide	15 (36)	67 (63)	82 (55)
Thalidomide	12 (29)	29 (27)	41 (28)
Alkylating agent only	25 (60)	82 (77)	107 (72)

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

I modellen brukes den pomalidomidnaive subgruppen fra de sammenslåtte dataene fra GEN501 og MMY2002, disse pasientene representerer 44,6 % av sammenslått populasjon. Startalder er 64 år. Årsaken til at denne subgruppen brukes, er at det forventes basert på innspill fra kliniske eksperter Janssen-Cilag har vært i kontakt med, at daratumumab vil bli foretrukket brukt i 3. linje framfor pomalidomid + deksametason på grunn av ny virkningsmekanisme og gunstig effekt og sikkerhetsprofil. Siden 55 % av pasientene i GEN501 og MMY2002 tidligere hadde fått og blitt refraktære til pomalidomid, mener Janssen-Cilag dette ville gi signifikant bias mot daratumumab hvis hele populasjonen fra studiene ble brukt i modellen og heller ikke reflektere forventet bruk i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har valgt å benytte data basert på hele studiepopulasjonen fordi det er ikke dokumentert at pasienter som er refraktære til pomalidomid responderer dårligere på daratumumab. Det er ikke vist forskjeller i ORR mellom ulike subgrupper.

Høydosedeksametason som komparator er gjort i scenarioanalyse, og da med hele populasjonen fra GEN501 og MMY2002, fordi denne komparatoren kan representere en type best supportive care (BSC) og inkluderer både pomalidomid naive og erfarne pasienter. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at høydose deksametason kun er aktuell behandling for enkelte pasienter som er i for dårlig form til å få annen behandling. Denne analysen vurderes og omtales ikke videre da dette i praksis vil gjelde et svært begrenset antall pasienter i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis vil trolig være noe eldre enn de som er inkludert i studiene. I hovedanalysen fra Janssen-Cilag er det bare de pomalidomidnaive pasientene fra daratumumabstudiene som er inkludert. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at dette ikke gjenspeiler norsk praksis fordi en andel pasienter som har blitt refraktære for pomalidomid også vil være aktuelle for daratumumab. Eksklusjon av pomalidomidfarne pasienter fra datagrunnlaget i hovedanalysen medførte svært lav effektiv utvalgsstørrelse og i tillegg at det ikke var mulig å matche på alle relevante variabler som rase, alder, benlesjoner og tidligere autolog stamcelletransplantasjon. Dette introduserer ytterligere usikkerhet. Justering med hensyn på ulikheter i påfølgende behandlinger eller studietype er ikke gjort.

Populasjonsjusterte metoder for indirekte sammenlikning har en betydelig svakhet i at det er potensielt bias som følge av ubalanse i ukjente baseline karakteristiska. Fordi det er rimelig å anta at norske pasienter vil bestå av en andel naive og en andel erfarne og at inklusjon av kun naive gir svært lav utvalgsstørrelse, er det resultatene fra hele daratumumabpopulasjonen som er mest relevant for denne metodevurderingen.

Janssen-Cilag har på forespørsel fra Legemiddelverket levert også en modell der hele pasientpopulasjonen kunne sammenliknes mot pomalidomid + deksametason.

Legemiddelverket endrer analysen slik at hele daratumumabpopulasjonen legges til grunn for sammenlikning mot relevant komparator.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I påvente av hurtig metodevurdering og avgjørelse i Beslutningsforum, er daratumumab ikke tatt i bruk som rutinebehandling ved norske sykehus. Daratumumab har godkjent bruksområde til behandling av pasienter med refraktær eller behandlingsresistent myelomatose. Anbefalt dosering er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon. Det er anbefalt doseringsskjema med angitt frekvens av infusjoner: uke 1-8 (ukentlig), uke 9-24 hver annen uke, ≥ 25 uker og inntil sykdomsprogresjon hver 4. uke. Varigheten av første infusjonen er oppgitt til om lag 7 timer, men reduseres over tid. Behandlingen skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller alvorlige bivirkninger. Erfaringen på nåværende tidspunkt er begrenset.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering i kliniske studier gjenspeiler anbefalt dosering i preparatomtalen og vil være veiledende for bruk i norsk praksis. Median behandlingstid i studiene var på 3,4 måneder (0,03-26,0) med median antall infusjoner på 12 (1-40).

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

I innsendt modell er dosering og hyppighet av infusjon med daratumumab i henhold til data fra MMY2002 og SPC (2, 10).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at bruk av daratumumab i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis og er i henhold til SPC.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pomalidomid + deksametason angis som behandlingsalternativ i 3. linje i norske retningslinjer.

Tabell 5. Bruk av pomalidomid i Norge

År	Antall brukere	Salg i NOK (AUP)	Salg i DDD
2014	74	kr 27 870 540	8 134
2015	95	kr 37 022 352	9 943
2016	130	Kr 49 192 376	12 037

* 2016 er estimert av Janssen-Cilag. Kilde: Søknaden

Pomalidomid har vært gitt på individuell refusjon og er i utbredt bruk i Norge. Produktet ble overført til sykehusfinansiering 1. mai 2017. Indikasjonen omfatter kun residiverende og refraktær myelomatose og forbruket kan dermed tilskrives bruk for denne sykdommen.

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling (11). Anbefalt startdose av pomalidomid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for analysen er basert på identifiserte studier som er relevante for problemstillingen. Daratumumab monoterapi har fått godkjent indikasjon på bakgrunn av resultater fra to fase II studier uten kontrollarm. Legemiddelverket har fått støtte fra klinikere for at kombinasjonsbehandling med pomalidomid + deksametason bør brukes som komparator/ alternativ behandling. Det finnes ingen studier med direkte sammenlikning av de to behandlingene, og Janssen-Cilag har utført en indirekte sammenlikning ved bruk av MAIC som metode. Dette er beskrevet i kap 2.1.2.

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex). Totalt 455 tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling ble inkludert (3).

Data fra denne studien er brukt i den indirekte sammenlikningen (MAIC) av daratumumab vs. pomalidomid + deksametason. Resultater er presentert i kap.3.4.1

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

Hovedkomparator i modellen er pomalidomid + deksametason og anvendes i modellen i henhold til preparatomtalen for pomalidomid (20).

Primærstudiene for daratumumab i monoterapi er enarmede, og Janssen-Cilag har derfor levert en justert indirekte sammenlikning (MAIC) mot relevant komparator pomalidomid + deksametason for å dokumentere relativ effekt mellom disse to behandlingene. Nyttedata er basert på data fra MM-003 studien.

Legemiddelverkets vurdering

Pomalidomid + deksametason er foreløpig ikke vurdert mhp. kostnadseffektivitet i Norge, men er bestilt. I 2014 vurderte TLV daratumumab som kostnadseffektiv mot høydose deksametason (21). Effektdata for

pomalidomid + deksametason vs. høydose deksametason i vurderingen til TLV er fra fase 3 studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til pomalidomid (MM-003) (22).

Data fra MM-003 inngår også i den indirekte sammenligningen (MAIC) av daratumumab vs. pomalidomid + deksametason i denne metovurderingen, se 2.1.2 og 3.4.1.

Siden pomalidomid er veletablert i norsk klinisk praksis og relevant komparator for denne metodevurderingen godtar Legemiddelverket pomalidomid + dexametson som komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

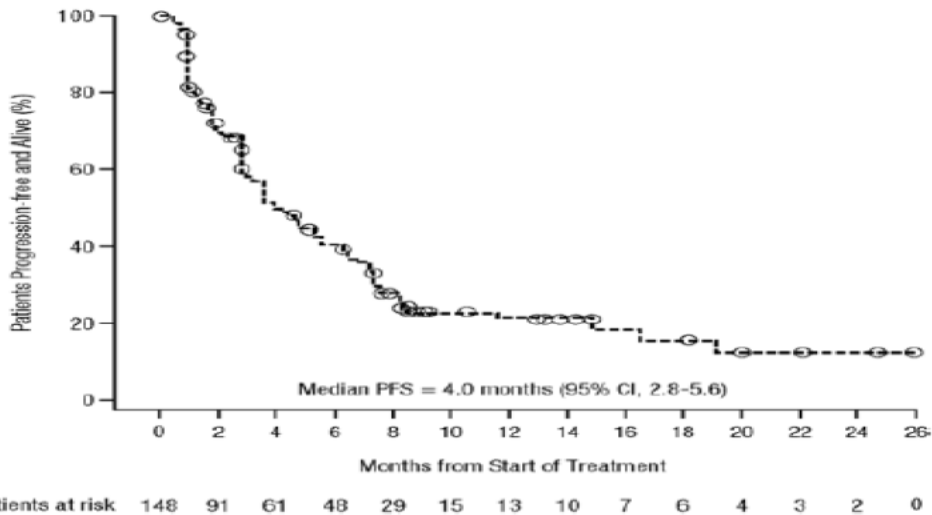
Sammenslåtte effektresultater fra GEN501 og MMY2002 er vist i tabellen under.

Tabell 3. Responsresultater fra sammenslått analyse av effektdata fra GEN501 og MMY2002.

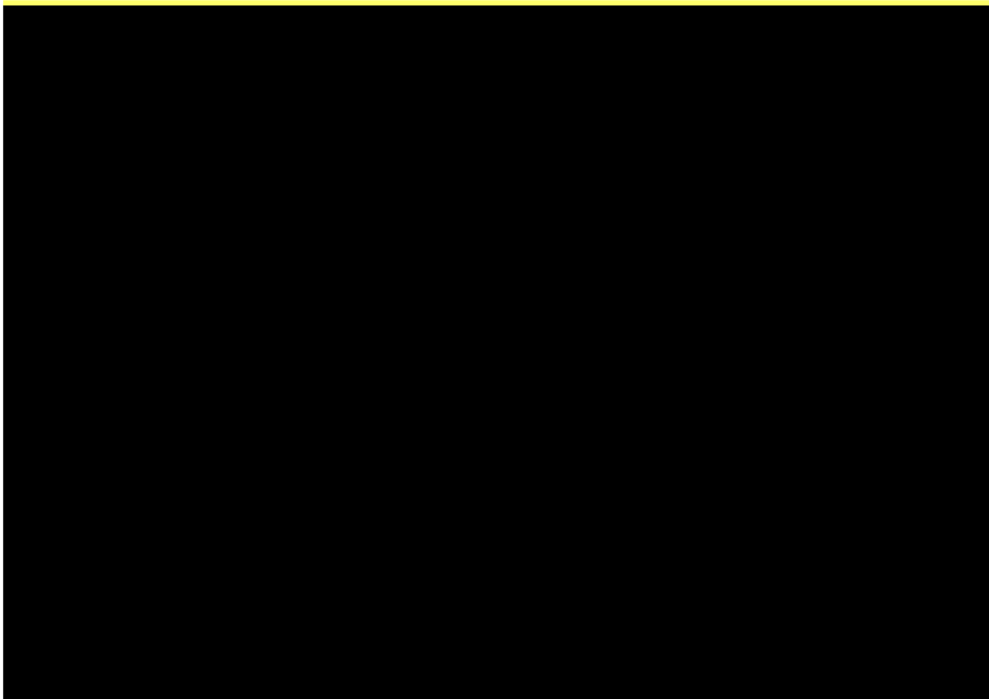
Response	Proportion of patients (n=148) n (%)	95% CI
ORR	46 (31.1)	23.7-39.2
Clinical benefit (ORR+MR)	55 (37.2)	29.4-45.5
VGPR or better	20 (13.5)	8.5-20.1
CR or better	7 (4.7)	1.9-9.5
sCR	3 (2.0)	0.4-5.8
CR	4 (2.7)	0.7-6.8
VGPR	13 (8.8)	4.8-14.6
PR	26 (17.6)	11.8-24.7
MR	9 (6.1)	2.8-11.2
SD	68 (45.9)	37.7-54.3
PD	18 (12.2)	7.4-18.5
NE	7 (4.7)	1.9-9.5

CI = confidence interval; CR = complete response; MR = minimal response; NE = not evaluable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response

Kaplan-Meier (KM) kurver fra sammenslåtte effektresultater for OS og PFS fra GEN501 og MMY2002 er vist i figurene under.



Figur 1. PFS Kaplan-Meier kurver fra sammenslåtte effektresultater fra GEN501 og MMY2002.



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for OS fra sammenslåtte effektresultater fra GEN501 og MMY2002.

Indirekte sammenlikning (MAIC)

Effektdata for hovedkomparator pomalidomid + deksametason er hentet fra MM-003 studien (3). Primærstudiene for effekten av daratumumab i monoterapi er enarmede og Janssen-Cilag har derfor levert en justert indirekte sammenlikning (MAIC) mot relevant komparator pomalidomid + deksametason (se kapittel 2.1.2). Relativ effekt i forhold til hovedkomparator er dermed framkommet fra en indirekte sammenlikning med MAIC.

MAIC resultatene viser at daratumumab gir signifikant bedre OS sammenliknet med pomalidomid + deksametason med hasard ratio (HR) 0,52 (95 % konfidens intervall (KI) 0,342 – 0,784). Sammenlikningen med kun de pomalidomidnaive pasientene ga ytteligere svært stor forbedring i OS (HR 0,32; 95 % KI 0,157 – 0,638).

MAIC resultatene viser at med hensyn på PFS er daratumumab non-inferior til pomalidomid + deksametason, HR 0,72 (95 % KI 0,495 – 1,046) og numerisk noe mer gunstig for daratumumab ved inklusjon av kun pomalidomidnaive pasienter (HR 0,51, 95 % KI 0,243 – 1,058). PFS resultatene var konsistente på tvers av de ulike sensitivitetsanalysene.

Innsendt helseøkonomisk modell

I hovedanalysen sammenliknes daratumumab med pomalidomid + deksametason hos pomalidomidnaive pasienter. Effekinput for daratumumab i modellen er PFS og OS fra sammenslått analyse av MMY2002 og GEN501 (2016). Janssen-Cilag har anvendt investigator-vurdert PFS med begrunnelse i at investigator-vurderingen vil være nærmere en klinisk hverdag enn vurderinger gjort av en uavhengig komite (IRC). Effektdata for pomalidomid + deksametason er hentet fra San-Miguel et al (2013) (3).

Parametrisering og framskrivning av effektdata i hovedanalysen

KM data for OS og PFS for daratumumab fra sammenslått analyse (GEN501 og MMY2002) ble gjennom en MAIC indirekte sammenliknet med pomalidomid + deksametason (fra MM003). KM data fra MAIC ble parametrisert og ekstrapolert, og fem ulike parametriske modeller ble testet: Eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk og log-normal fordeling. Ulike kurver ble testet både på hele daratumumabpopulasjonen og kun de pomalidomidnaive pasientene. Kurvevalg ble basert på visuell vurdering og statistiske kriterier (AIC og BIC). Janssen-Cilag skriver at også klinisk plausibilitet er tatt hensyn til ved vurderingen av kurvetilpasning.

For PFS valgte Janssen-Cilag log-normalfordeling som var den kurven som gav best tilpasning i henhold til AIC og BIC uten tilsynelatende andre vurderinger.

For OS var det eksponentiell kurve som gav best statistisk tilpasning. Janssen-Cilag mener imidlertid at denne kurven underestimerer overlevelsesgevinsten til daratumumab fordi svært få er i live etter 10 år med denne framskrivningsfunksjonen. Med henvisning til Legemiddelverkets metodevurdering av karfilzomib + lenalidomid + deksametason og svenske TLVs vurdering av samme legemiddel (23), velger Janssen-Cilag log-logistisk funksjon som har fjerde beste rangering med hensyn på statistisk tilpasning. Visuell vurdering eller statistisk tilpasning anvendes ikke i valg av kurveframskrivning for OS.

HR for PFS og OS fra MAIC analysen for pomalidomid + deksametason versus daratumumab legges til grunn for å generere kurver for komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en svakhet for denne metodvurderingen at effektdata for daratumumab kommer fra små enarmede åpne studier og med begrenset oppfølgingstid. I tillegg er relativ effekt fra en MAIC og ikke fra randomiserte studier eller nettverksmetaanalyse hvilket er en ytterligere svakhet. MAIC analysen slik den er beskrevet vurderes til å være utført i henhold til litteraturen. På nåværende tidspunkt er MAIC eneste mulige metode for å foreta en indirekte sammenligning mellom de relevante behandlingsalternativer.

PFS vurdering basert på IRC er mer objektiv og mindre utsatt for bias, spesielt der hvor effektdata er fra enarmede åpne studier slik som studiene for daratumumab som inngår i denne metodevurderingen. Legemiddelverket etterspurte derfor en modell hvor PFS resultatene var vurdert av uavhengig komite (IRC). Janssen-Cilag leverte dette.

Vurdering av troverdigheten til MAIC resultatene

Selv om MAIC er en beskrevet metode for justert sammenlikning av to intervensjoner i mangel av felles komparator, er mangel på kontrollarm er en viktig begrensning fordi validering av matchingen ikke er mulig. De to sammenslåtte daratumumabstudiene hadde ulik studiedesign og hensikt og var ikke randomiserte. MAIC-analysen justerte ikke for disse ulikhetene i studiedesign og ulikheter i påfølgende behandling. Dette introduserer usikkerhet i resultater for relativ effekt og det kan ikke utelukkes at analysen er biased i favør eller ufavør av daratumumab. Indirekte sammenlikninger vil alltid medføre større usikkerhet rundt relativ effekt sammenliknet med direkte sammenliknende studier. Usikkerheten knyttet til resultatene fra MAIC gjør det nødvendig å undersøke hvor følsom den helseøkonomiske analysen er for endringer i HR spesielt for OS, eksempelvis innen det estimerte 95 % konfidensintervallet (KI).

MAIC analysen estimerer ingen signifikant bedre PFS for daratumumab sammenliknet med pomalidomid + deksametason. Likevel estimeres en svært gunstig OS for denne sammenlikningen. Det er lite troverdig at manglende PFS gevinst gir så stor gevinst i OS og er ytterligere en faktor som gjør det nødvendig å variere OS estimatet i den helseøkonomiske modellen.

Vurdering av parametrisering og framskrivning av effektdata

Parametriseringen av daratumumabarmen er gjort med de vanligst anvendte parametriske funksjonene og dette vises visuelt og med statistisk tilpasning. Kurvene er parametrisert basert på sammenslåtte data fra MMY2002 og GEN501 for hele daratumumabpopulasjonen og for pomalidomidnaiv populasjon etter matching mot pomalidomid + deksametason (MAIC).

For å framskrive komparatorarmen legges det til relativ effektforskjell i form av HR fra MAIC analysen på den parametriserte daratumumabarmen. I denne metoden ligger antagelse om at proposjonal hasard (PH) er oppfylt, og på forespørsel fra Legemiddelverket, leverte Janssen-Cilag utfyllende opplysninger om testing av PH. Janssen-Cilag leverte også modell med mulighet for å velge individuell parametrisering for OS dersom PH ikke kunne ansees som oppfylt. Modellen hadde ikke samme valgmulighet for PFS. Dette ble begrunnet med at betydningen for resultatet var mindre for PFS i forhold til OS og ville være relativt

krevende å implementere i modellen. Dokumentasjonen rundt testing av PH viste at man kan anta at PH var oppfylt for OS, men noe mer tvilsom for PFS.

Med hensyn til valg av parametrisert funksjon for PFS mener Legemiddelverket at valg av lognormal funksjon gir noe underestimert av PFS i komparatorarmen sammenliknet med KM data. Denne framskrivningen underestimerer IRC vurdert PFS for daratumumab i noen grad. Legemiddelverket godtar dette valget.

I ny modell med oppdaterte OS data for hele daratumumabpopulasjonen gav lognormal funksjon best statistisk tilpasning til de matchede KM dataene. Visuell tilpasning til de matchede KM data er tilnærmet lik for alle de testede funksjonene noe som også gjenspeiles i helt marginale forskjeller i AIC/BIC verdier.

Lognormal og loglogistisk kurveframskrivning gir på grunn av sin funksjonsform, svært lang hale. Når slik kurveframskrivning velges for OS må plausibiliteten til både ikke-monoton hasard og validiteten til en potensielt lang hale vurderes. Janssen-Cilag leverte på forespørsel en fyldig diskusjon rundt plausibiliteten hvor de fremhevet ny virkningsmekanisme og generelt forbedret overlevelse for myelomatosepasienter. Framskrivning med lognormal og loglogistisk funksjon i denne analysen estimerer 11-12 % overlevelse etter 10 år (fra behandlingsstart) for pasienter behandlet med daratumumab, mens pasienter behandlet med pomalidomid + deksametason har tilnærmet 0 % 10-års overlevelse.

Inputdataene for daratumumab kommer fra to enarmede fase II studier som er slått sammen, deretter matchet og indirekte sammenliknet via MAIC med pomalidomid + deksametason fra en annen studie. Utvalgsstørrelsen er i utgangspunktet lav og svært lav etter matching. Det er dermed svært usikkert å predikere noe om langtidsoverlevelse for pasienter behandlet med daratumumab. Ved behandling med karfilzomib + lenalidomide + deksametason i 2. linje vurderte Legemiddelverket 10 års overlevelse til omtrent 15 % (5 % etter 15 år)(9). Legemiddelverket mener gitt usikkerhetene i relativ OS effekt for daratumumab i 3. linje og vurdert overlevelse i 2. linjebehandling, at lognormal/loglogistisk kurveframskrivning overestimerer langtidsoverlevelsen for pasienter behandlet med daratumumab. I modellen gir Weibullfunksjon tilsvarende bare 2,5 % overlevelse etter 10 år for daratumumab noe som trolig er en underestimert. Framskrivning med Gompertzfunksjon estimerer at omtrent 7 % av pasientene behandlet daratumumab er i live etter 10 år. Legemiddelverket mener denne andelen kan være et rimelig anslag. Samtidig gir denne framskrivningen 0 % 10-årsoverlevelse i pomalidomid + deksametasonarmen noe som trolig er en underestimert. Gitt usikkerhetene beskrevet over i estimert OS fra MAIC belyser Legemiddelverket dette ved å justere HR for OS innen 95 % KI. Mindre endringer i den estimerte HR mellom daratumumab og pomalidomid + deksametason har svært stor betydning for resultatet.

Oppsummering

Basert på vurderingene ovenfor gjør Legemiddelverket følgende endringer

- *Resultatene fra MAIC analysen kan legges til grunn for metodevurderingen, men med hele daratumumabpopulasjonen som hovedanalyse*
- *IRC vurdert PFS*
- *OS framskrevet med Gompertzfunksjon*
- *HR for OS variert innen 95 % KI*

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det finnes ikke dokumentasjon for komparativ sikkerhet av daratumumab i relevant pasientgruppe fordi de to gjennomførte studiene var uten kontrollarm. Den sammenslåtte analysen med data fra 148 pasienter behandlet med daratumumab 16mg/kg i MMY2002 og GEN501 studier viser at reaksjoner relatert til infusjon var rapportert for 48% av pasientene hvorav 3% opplevde alvorlige IRR som bronkospasme (1.3%), hypertensjon (0.6%), og hypoksia (0.6%). De mest vanlige reaksjoner var tretthet (42 %), kvalme (30 %), anemi (28 %), ryggsmertor (27 %), hoste (26 %), trombocytopeni (22%) øvre luftveisinfeksjoner (22%) og neutropenia (21%). For detaljer henvises til SPC (10). Sikkerhetsprofilen hos pasienter > 75 år er mangelfullt dokumentert grunnet lavt antall pasienter ≥75 år (n=18) i studiene.

Innsendt modell

Bivirkninger er inkludert som hendelser i modellen. Kostnader tilknyttet bivirkninger er basert på insidensraten av den enkelte bivirkning og kostnaden til den enkelte bivirkningen. Kostnad og nyttetap inkluderes en gang i starten av behandlingen og av 28 dagers varighet. Bivirkninger av grad ≥ 3 ble inkludert hvis de ble rapportert hos ≥ 5 % av pasientene. Det er færre bivirkninger for daratumumab, og frekvensen til de inkluderte bivirkningene som er inkludert i modellen er som vist i tabellen under.

Tabell 4: Bivirkninger og tilhørende rater som er benyttet i modellen

Adverse Event	DARA	POM+DEX
Item	Rate, %	Rate, %
Febrile neutropenia		9,3%
Neutropenia	13,0%	47,7%
Anemia	17,0%	33,0%
Thrombocytopenia	14,0%	22,3%
Leukopenia		8,7%
Pneumonia	6,0%	14,0%
Fatigue		5,3%
Dyspnea		5,0%
Back pain		5,0%

Legemiddelverket godtar denne modelleringen av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Tilstandene i modellen har tilknyttet livskvalitetsvekter, og bivirkninger er modellert ved forbigående reduksjon i livskvalitet. Det ble ikke målt helsereelatert livskvalitet i MMY2002. I MM-003, der pomalidomid +deksametason ble sammenlignet med høydose deksametason, ble helsereelatert livskvalitet målt både ved de sykdomsspesifikke instrumentene EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 og det generiske instrumentet EQ-5D (15). Janssen-Cilag har derfor benyttet data for EQ-5D basert på regresjonsanalyse av

data fra MM-003 og et estimert nyttetap som følge av progresjon. Britisk tariff er benyttet for livskvalitetsvektene som er tilknyttet tilstandene i modellen.

Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger er hentet fra ulike kilder i litteraturen. For bivirkninger der dette ikke har vært mulig er det gjort antagelser for å tilordne representative nyttetap.

Innsendt modell

I den innsendte modellen har Janssen-Cilag benyttet følgende livskvalitetsvekter som vist i tabell under.

Figur 3: Helserelatert livskvalitet for tilstandene i modellen

Tilstand	QALY - UK tariff
Pre progresjon	0,650
Post progresjon	0,536
Død	0

I tillegg er tap i livskvalitet som følge av bivirkninger som er benyttet i modellen vis i tabell under.

Figur 4: Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger

Adverse Event	Duration of AE (Days)	Disutility	Adjusted Disutility
Febrile neutropenia	9,4	-0,39	-0,0100
Neutropenia	13,2	-0,15	-0,0052
Anemia	10,7	-0,31	-0,0091
Thrombocytopenia	14,1	-0,31	-0,0120
Leukopenia	14,7	-0,07	-0,0026
Pneumonia	12,0	-0,19	-0,0062
Fatigue	14,6	-0,12	-0,0046
Dyspnea	11,0	-0,12	-0,0035
Back pain	8,0	-0,07	-0,0014

Legemiddelverkets vurdering

Det hadde vært en fordel om helserelatert livskvalitet også var blitt målt i MMY2002 der pasientene ble behandlet med daratumumab, i tillegg til MM-003. Livskvalitetsvekten for progresjonsfri tilstand er rimelig begrunnet. Livskvalitetsvekten for progrediert tilstand er satt lavere enn det som var estimert på bakgrunn av studie-data fra MM-003 etter tilbakemelding fra NICE. Janssen-Cilag har valgt dette i innsendelsen til Legemiddelverket også, og dette er noe mindre gunstig for resultatet av analysen enn den estimerte vekten. Det er usikkerhet knyttet til livskvalitetsvekten for progrediert tilstand, og vekten har noe påvirkning på analysens resultater. Bruken er begrunnet, variasjonen vil antagelig ikke være vesentlig og vil kunne gå i begge retninger. Legemiddelverket har derfor valgt å akseptere denne tilnærmingen.

Tap i livskvalitet som følge av bivirkninger er dokumentert tilstrekkelig. Legemiddelverket har ikke vurdert disse dataene i detalj ettersom de ikke er vesentlige for resultatet. Legemiddelverket har derfor akseptert de innsendte data for bivirkninger.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene.

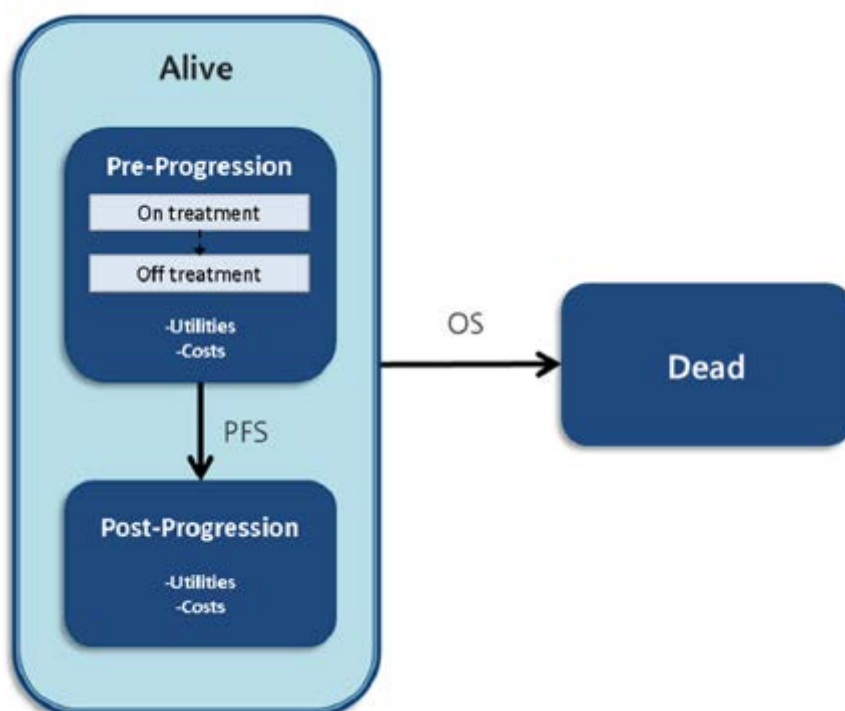
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes daratumumab med pomalidomid + deksametason. Sammenlikning mot høydose deksametason og historiske kontroller er også belyst, men omtales ikke videre som beskrevet i tidligere avsnitt.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

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



Figur 5. Modellstruktur

PFS og OS kurver brukes for å informere overgangsanssynligheter mellom de ulike stadiene. Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «pre-progression – On treatment», og på slutten av hver uke (sykluslengden), kan pasienten enten bli i dette stadiet, slutte behandling eller forflytte seg til post-

progresjon eller død. Behandlingsvarighet (DoT) angir om og når pasienten avslutter behandlingen, PFS angir andelen pasienter i pre-progresjon og OS angir andelen pasienter som lever. I utgangspunktet er det modellert behandling til progresjon, dette begrunnes med at det er utfordrende å estimere DoT på bakgrunn av MAIC. Andelen pasienter i progresjon angis som differansen mellom OS og PFS. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat til hver helstetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorizonten.

Legemiddelverkets vurdering

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

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

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

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

Tidshorizonten er satt til 20 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket endrer analysen til uten indirekte kostnader da dette er pasienter som i svært liten grad er i arbeid. Dette har liten betydning for resultatet.

Den valgte diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene.

I Kyprolis ble det valgt en tidshorizont på 10 år for andrelinjebehandling. En tidshorizont på 20 år i vurderingen av daratumumab kan virke noe lang, men valgt parametrisering for OS anslår noe overlevelse også utover 10 år. Det er usikkerhet rundt effekten av legemiddelet frem i tid, denne kan både være bedre og dårligere enn estimert. Legemiddelverket har derfor valgt å akseptere en tidshorizont på 20 år for hovedanalysen som benyttet av firma. Å kutte tidshorizonten fra 20 til 10 år øker IKER med omtrent 100 000.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet med noe justering som beskrevet over.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Tabell 5: Legemiddelpriser

	AUP ekskl. mva, pakning (NOK)	Paknings- størrelse (stk)	Styrke (mg)
DARA	19 430	1	400
DARA	4 883	1	100
POM	82 170	21	4
CAR	12 862	1	60
BOR	9 384	1	3,5
LEN	47 184	21	25
THAL	3 181	28	50
BEN	12 599	5	100
CYC	296	1	500
DEX	1 178	100	4

Dosering for daratumumab er basert på SPC, mens for pomalidomid + deksametason er den basert på EPAR. Daratumumab doseres med 16mg/kg, og det er lagt til grunn en gjennomsnittsvekt på 73,9 kg basert på snittet for europeiske pasienter i MMY2002 og GEN501. Det er antatt at antall ampuller optimaliseres, men at eventuell gjenværende væske kastes. Dette innebærer i hovedanalysen tre ampuller à 400 mg.

Infusjonskostnader ved administrasjon er satt til 1 282 NOK per infusjon. Dette er basert på Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase justert til 2016-verdi, og inkluderer premedisinering og postmedisinering for å redusere infusjonsrelaterte reaksjoner.

Det er antatt at daratumumab krever 1 legebesøk per syklus de første to månedene, og 1 legebesøk annenhver syklus i månedene 3-6. Pomalidomid + deksametason og høydose deksametason antas at krever ett legebesøk per måned. Kostnaden ved et legebesøk er satt til 2 104 NOK, basert på DRG 917A.

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

Kostnader i livets slutfase er satt til 81 347 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Janssen-Cilag har levert grundig argumentasjon for hvorfor infusjonskostnaden fra Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase er relevant også for daratumumab, og Legemiddelverket aksepterer denne.

Kostnader til monitorering og bivirkninger er basert på relevante takster og DRG-koder. Ressursbruken gjenspeiler forskjellen i bivirkningsprofil, men gir ikke stort utslag på resultatet av analysen. Legemiddelverket aksepterer de innsendte kostnadene. Kostnader i livets slutfase er forholdsvis høye, men Legemiddelverket har ikke undersøkt dette nærmere da de fleste pasientene i modellen, uansett behandling, får denne kostnaden slik at den får liten innvirkning på resultatet selv ved relativt store endringer.

Legemiddelverket godtar kostnadene som er benyttet av Janssen-Cilag.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Janssen-Cilag har anslått at 10% av pasientene som er progresjonsfrie vil være i arbeid fra de er 64 år til de er 67 år eller progredierer. Verdien av dette er anslått til 14 105 NOK per uke.

Legemiddelverkets vurdering

Indirekte kostnader har liten effekt på resultatene. Legemiddelverket har ikke gjort noen grundig vurdering av forutsetningene og har ikke lagt vekt på de indirekte kostnaden.

Legemiddelverket endrer på forutsetningene ved å ikke inkludere indirekte kostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 6: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Daratumumab	Pomalidomid+ deksametson	Differanse
Totale kostnader	1 351 043	502 165	848 878
Totale QALYs	2,66	0,79	1,87
Totale leveår	4,78	1,41	3,36
Merkostnad per vunnet QALY			454 987
Merkostnad per vunnet leveår			252 368

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort egne analyser. Forutsetningene er som i Janssen-Cilag sin analyse bortsett fra følgende:

- Hele daratumumabpopulasjonen og ikke kun de pomalidomidnaive.
- IRC vurdert PFS.
- OS framskrevet med Gompertz funksjon.
- HR for OS variert innen 95 % KI. Punktestimater for HR for pomalidomid + deksametason vs. daratumumab er 1,93 og varierer innen intervallet 2,92 – 1,28.
- Kun direkte kostnader inkludert.

Resultater Legemiddelverkets analyser vises nedenfor. Siden framskrivningskurven for pomalidomid + deksametason estimeres basert på en HR som legges på kurven for daratumumab, vil endringer i HR kun gi endringer i kostnader og QALYs for pomalidomid + deksametason.

Tabell 7: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Daratumumab	Pomalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader NOK	1 170 377 kr	609 251 – 640 937	570 459 – 529 440
Totale QALYs	1,59	0,51 – 1,21	1,08 – 0,39
Totale leveår	2,83	0,87 – 2,17	1,97 – 0,66
Merkostnad per vunnet QALY			518 092 – 1 372 166
Merkostnad per vunnet leveår			285 657 – 796 430

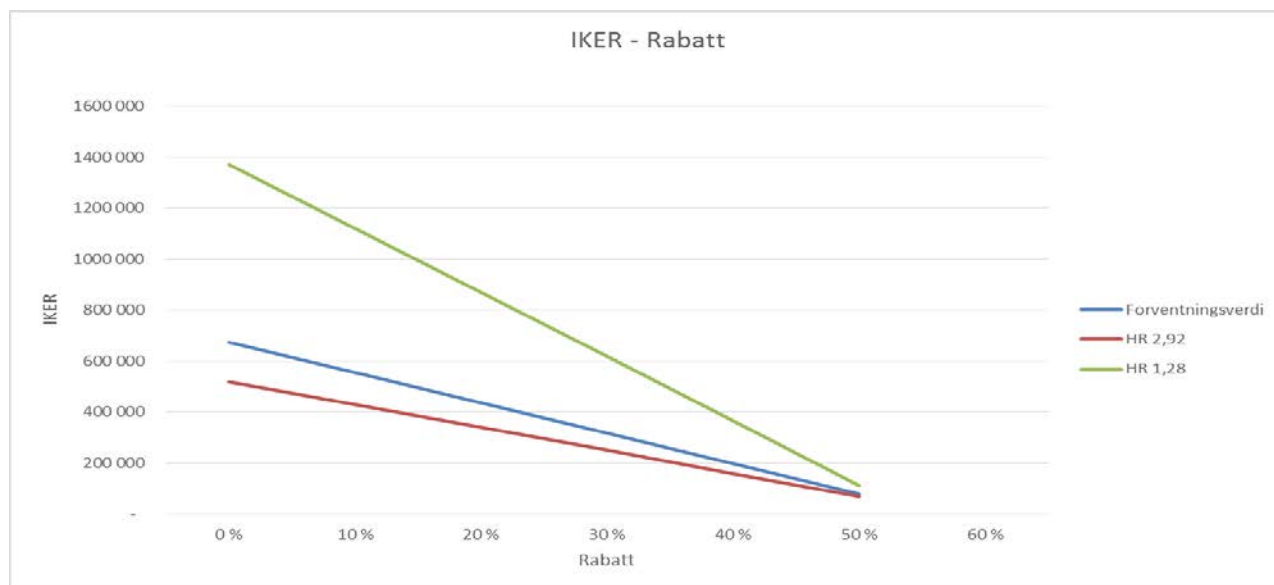
IKER er 671 963 NOK ved bruk av punkttestimat for HR for OS. Som sees av beregningene i tabellen over er intervallet ikke symmetrisk. Punkttestimatet ligger i nedre del av intervallet og er særlig sensitivt mot det øvre estimatet for mindre endringer i HR for OS.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at det er HR for OS og for PFS som er mest sentrale for analysens resultater, se over. Legemiddelprisen har betydning for resultatene og vil kunne forskyve intervallet mot en lavere IKER. Variasjon i tidshorisont og livskvalitetsvekt i progrediert tilstand har noe utslag på analysens resultater. En tidshorisont på 10 år øker IKER med omtrent 100 000 NOK, og endret vekt i progrediert tilstand +/-0,1 gir en endring i IKER på omtrent +/- 100 000 NOK. Dersom vekten overstiger 75 kg (med inntil 6,25 kg) vil en ekstra ampulle på 100 mg være nødvendig, og tilsvarende dersom vekten er lavere enn 68,75 kg (med inntil 6,25 kg) vil det være mulig å benytte 100 mg mindre. Dette gir en endring i IKER på omtrent +/- 100 000 NOK. Dersom pasienten er mellom 68,75 kg og 75 kg er det ingen endring, og er pasienten over 81,25 kg eller under 62,5 kg vil det bli ytterligere endring.

Det er modellert behandling frem til progresjon. I studien var det relativt få som avbrøt behandling pga. bivirkninger, men det er usikkert hvordan dette vil bli i praksis. Det er utfordrende å samtidig vurdere hvordan behandlingens lengde opp mot forventet effekt og behandlingens kostnader. Endrede behandlingens kostnader er vurdert i pris-rabatt-kurven under.

Figur 6: Pris-IKER-kurve



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFEKTIVITET

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

I hovedanalysen er merkostnad for daratumumab sammenlignet med pomalidomid + deksametason:

518 092 – 1 372 166 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

285 657 – 796 430 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

IKER er 671 963 NOK ved bruk av punkttestimat for HR for OS.

Beregningene over viser at intervallet ikke er symmetrisk. Estimert HR for OS er svært usikker og resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for endringer i OS-estimatene og ved justering til nedre grense av 95 % KI øker IKER til over 1,3 mill NOK. Legemiddelverket presenterer derfor estimert IKER som intervall med minimum og maksimum verdi som gjenspeiler usikkerheten i analysen. Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt et absolutt prognosetap på 10-13. Legemiddelverket mener derfor at daratumumab monoterapi sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med pomalidomid og deksametason i relevant pasientgruppe.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med daratumumab i de første fem årene er presentert i tabell 8. Dersom daratumumab ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 9.

Tabell 8: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med daratumumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DARA	36	56	78	101	105
POM-DEX	83	78	72	61	63
BOR-DEX	36	28	24	20	21
LEN-DEX	7	7	1	-	-
PANO-BOR-DEX	18	19	19	20	21
Total	180	187	195	202	211

Tabell 9: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med daratumumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
POM-DEX	117	131	146	162	168
BOR-DEX	36	28	24	20	21
LEN-DEX	9	9	5	-	-
PANO-BOR-DEX	18	19	19	20	21
Total	180	187	195	202	211

Janssen-Cilag har antatt at det er pomalidomid som i hovedsak vil fortrenkes ved eventuell innføring av daratumumab, og dette er anslag gjort i dialog med klinikere. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter antagelsene.

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Det er kun regnet på budsjettvirkninger som følge av legemiddelprisene. Prisene som er benyttet er hentet fra publiserte maksimalpriser fra SLV sine hjemmesider. Dosering er basert på median behandlingsvarighet i relevante studier eller preparatomtaler.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Forventet budsjettvirkning av daratumumab ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darzalex (daratumumab) anbefalt tatt i bruk	88 677 243	101 566 361	115 387 766	128 789 190	133 940 757
Darzalex (daratumumab) ikke anbefalt tatt i bruk	75 400 102	80 854 020	86 666 654	92 814 932	96 527 529
Budsjettvirkning av anbefaling	13 277 141	20 712 341	28 721 112	35 974 258	37 413 228

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Darzalex (daratumumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i overkant av 37 mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen av daratumumab ikke kunnet komme fram til beregning av én IKER som virker mest sannsynlig, men har valgt å bruke et IKER intervall. Årsakene til dette er grundig belyst i rapportens enkelte kapitler og oppsummeres kort nedenfor:

- Det er usikkerhet rundt effektestimatene som anvendes i analysen grunnet små enarmede åpne studier med kort oppfølgingstid.
- Det var ikke mulig å estimere relativ effekt via nettverksmetaanalyse eller direkte i en randomisert sammenlikning som anses for å være mer robuste metoder enn MAIC.
- Relativ effekt er fra en MAIC hvor det er risiko for bias på grunn av ubalanse i uobserverte baseline karakteristika. Mangel på kontrollarm er også en viktig begrensning fordi validering av matchingen ikke er mulig. Det kan ikke utelukkes at resultatene er overestimert/biased til fordel for daratumumab eller også det motsatte.
- MAIC analysen estimerer en svært gunstig OS gevinst, men ingen signifikant PFS gevinst noe som gjør at troverdigheten til OS estimatet kan trekkes i tvil. Den antatte gunstige effekten på immunrespons er foreløpig ikke dokumentert gjennom kliniske studier.
- Resultatene av analysen er *svært* følsom for endringer i OS estimatet fra MAIC. Dette er vist i rapporten og er utførlig diskutert.
- Det finnes ikke livskvalitetsdata direkte fra daratumumabstudiene og nyttevektene støtter seg dermed på hvorvidt det er troverdig å generalisere fra MM003 studien.
- Tidshorisont for modelleringen er 20 år, men det er få pasienter som er i live i modellen etter 10 år. En kortere horisont er rimelig dersom det er grunn for å tro at modellen ikke estimerer overlevelse korrekt over tid.

Usikkerhet i kostnadseffektivitetsberegningene skyldes svakt evidensgrunnlag for komparativ effekt av daratumumab mot pomalidomid og deksametason. Dette er en vanlig utfordring med legemidler for sjeldne sykdommer og/eller behandlinger som gis etter 2. linje. Det må gjøres en individuell vurdering fra sak til sak om resultater fra den indirekte sammenligningen er robuste nok for å danne grunnlag for en helseøkonomisk analyse. Selv om MAIC analysen metodologisk sett er korrekt gjennomført så er tiltroen til sluttresultatene avhengig av kvaliteten av de individuelle studiene som inngår i sammenligningen. Det at daratumumab er godkjent på bakgrunn av resultater fra fase II studier uten komparatorarm svekker estimert relativ effekt som anvendes i beregning av kostnadseffektiviteten og IKER. Det er pågående fase III studier med daratumumab, og Europeiske legemiddelmyndigheter har gitt markedsføringstillatelse under vilkår om at effekt- og sikkerhetsdata bekreftes gjennom fase III studier.

Bruken av daratumumab vil være mer ressurskrevende på grunn av komplisert infusjonsprosedyre sammenlignet med oral behandling med pomalidomid og deksametason. Grunnet høy forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) får alle pasienter både pre-og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR.

Lavere legemiddelpris vil føre til at IKER intervallet forskyves mot noe bedre kostnadseffektivitet, selv om dette ikke vil redusere usikkerheten knyttet til effektstørrelsen som skyldes mangelfullt evidensgrunnlag.

Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt et absolutt prognosetap på 10-13. Legemiddelverket mener derfor at daratumumab monoterapi sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med pomalidomid og deksametason i relevant pasientgruppe.

Resultatene av denne analysen er endret pga. prisrabatt på daratumumab. Se vedlegg 1.

Statens legemiddelverk, 22-06-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)

Randi Krontveit

Krystyna Hviding

Fredrik Holmboe

REFERANSER

1. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1207-19.
2. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 387(10027):1551-60.
3. San-Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 14(11):1055-66.
4. Myelomatose: kreftliknende vekst av plasmaceller i beinmargen [Internet]. Norsk Helseinformatikk. 2016. Available from: <http://legehandboka.no/sok?q=myelomatose&=#>.
5. Oncolex. Myelomatose. 2016.
6. Krefregisteret. Cancer in Norway 2013. Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway; 2015.
7. Helsedirektoratet. nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose. In: Helsedirektoratet, editor. 2014.
8. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi133-7.
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose.
10. EMA/SLV. Darzalex- Preparatomtale (SPC).
11. EMA/SLV. Imnovid- Preparatomtale (SPC).
12. EMA/SLV. Dexametason. Preparatomtale (SPC).
13. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
14. European Medicines Agency. EPAR daratumumab. 2016.
15. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(9):519-30.
16. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
17. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
18. Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best practice & research Clinical haematology*. 2007;20(4):665-80.

19. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(9):1471-2288.
20. European Medicines Agency. EPAR pomalidomide. 2016.
21. Borg S NH, Hansson M, Lee D et al. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. *Acta Oncol.* 2016;55(5):554-60.
22. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(10):1334-9.
23. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med pomalidomid + deksametason.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen sammenlignet med forventede gjenværende udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen uten sykdommen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 11: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	71-66
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	11-14
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	10-13
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	92-94 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10-13 QALY.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 NY PRIS FOR DARATUMUMAB

Janssen-Cilag sendte inn et tilbud om LIS-pris [REDACTED] som vist i tabell under.

Darzalex	LIS-AUP	L-AUP - mva
Hetteglass 1x5 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
Hetteglass 1x20 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

Dette endret analysens resultater som vist i tabellen under.

Tabell 12: Resultater fra hovedanalysen med Legemiddelverkets forutsetninger

	Daratumumab	Pomalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader NOK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALYs	1,59	0,51 – 1,21	1,08 – 0,39
Totale leveår	2,83	0,87 – 2,17	1,97 – 0,66
Merkostnad per vunnet QALY			[REDACTED]
Merkostnad per vunnet leveår			[REDACTED]

IKER er [REDACTED] NOK ved bruk av punkttestimat for HR for OS.

Ny pris reduserer budsjettvirkningene til omtrent [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. det femte året etter innføring.

Merkostnaden per vunnet QALY (Tabell 12) ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt et absolutt prognosetap på 10-13. Legemiddelverket mener derfor at daratumumab monoterapi sannsynligvis ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med pomalidomid og deksametason i relevant pasientgruppe.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Darzalex ble medisinsk godkjent som tredjelinjebehandling til pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose, basert på data fra to fase II studier. Det at Darzalex ble raskt godkjent av legemiddelmyndighetene, basert på tidlig fase data, har blant annet å gjøre med at produktet på en tilfredstillende måte, fyller et medisinsk behov for en pasientgruppe som per i dag har få behandlingsalternativer. I slike situasjoner der godkjenninger gis på tidligfase data vil datagrunnlaget naturligvis være beheftet med noe mer usikkerhet, enn når man har hatt tid til å gjennomføre studier med lengre oppfølging av flere pasienter.

Dersom man skal klare å imøtekomme det medisinske behovet for Darzalex og andre nye kreftlegemidler raskt, må man derfor være villig til å akseptere noe usikkerhet i de legemiddeløkonomiske analysene. Om ikke, vil alternativet være at behandling til pasientgrupper med et stort medisinske behov nedprioriteres i Norge.

Legemiddelverket fokuserer i betydelig grad på usikkerheten i de legemiddeløkonomiske analysene. Det er viktig å bemerke at det finnes usikkerhet i alle legemiddeløkonomiske analyser. Det er normalt at det finnes enkelt parametre som har vesentlig betydning for resultatet. Vanlig metode er slik vi ser det, at man løser dette gjennom å fokusere på den verdien man forventer at denne parameteren har innenfor konfidensintervallet og belyser usikkerheten gjennom f.eks sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket velger for daratumumab å presentere kostnadseffektiviteten som et intervall der ytterpunktene i en parameter tildeles svært stor betydning. Det bør presiseres at med den forventede relative mereffekten (punktestimater) på overlevelse er daratumumab (Darzalex) å anse som kostnadseffektiv behandling i Norge sammenlignet med pomalidomid + deksametason, gitt sykdommens grad av alvorlighet (se under). Våre innsendte analyser viser videre at kostnadseffektiviteten forbedres ytterligere om man velger å behandle pasientene med Darzalex *før* pomalidomid ettersom mereffekten for pasientene er enda bedre.

Pasientenes alder påvirker beregningene av alvorlighetsgrad ved tilbakevendende og refraktær myelomatose. Den beregnede alvorlighetsgraden vil igjen påvirke betalingsvilligheten. I rapporten beskriver Legemiddelverket hvordan sykdommens alvorlighet (prognosetap) er beregnet. Ved å anta en høyere alder på pasienter aktuelle for daratumumab, reduserer Legemiddelverket alvorlighetsgrad (prognosetap) og dermed betalingsvilligheten for ny behandling til denne pasientgruppen.

Vi mener at Legemiddelverket gjør feil i å oppjustere alderen fra 66 år til opp mot 71 år. Data fra Reseptregisteret viser at pasienter som fikk pomalidomid i Norge i perioden 2014/15 var om lag 66 år, altså i laveste nivå av det aldersintervallet som Legemiddelverket legger til grunn for daratumumab. Aldersdata for pomalidomid er empiriske og vi mener disse bør tillegges vekt.

Ved å anta en høyere gjennomsnittsalder for pasienter som er aktuelle for daratumumab mener vi at Legemiddelverket til en viss grad også unnlater å ta hensyn til det prioriteringsarbeidet som foregår på klinikkene. Sykehusbudsjettene som skal dekke legemiddelbehandling av myelomatose er begrenset. Det

vil sannsynligvis bli enda mer behov for prioritering på pasientnivå i tiden fremover nå som finansieringsansvaret for legemidlene pomalidomid, panobinostat og lenalidomid er flyttet fra Folketrygd til sykehus. Lenalidomid alene omsatte for 185 mill i 2016, så dette vil ha betydning for både handlingsrom og prioritering på sykehusene i årene fremover.

Vi tror, at norske hematologer i en klinisk hverdag vil prioritere å gi Darzalex til noe yngre pasienter som er i en livssituasjon med familie, arbeid, leveutsikter som tilsier dette. Vi mener derfor at gjennomsnittsalderen for daratumumab-pasientene vil ligge noe under gjennomsnittsalderen for den øvrige myelomatose-populasjonen og således bør både alvorlighetsgrad og betalingsvillighet også følge dette.

Det er viktig for Beslutningsforum å være klar over at behandlingsalternativene nå er begrenset for den aktuelle pasientgruppen. Sammenlignet med andre nordiske land har norske pasienter færre tilgjengelige behandlingsalternativer. Beslutningsforum har tidligere bestemt at hverken karfilzomib eller elotuzumab skal innføres til behandling av myelomatose i Norge. Ixazomib er foreløpig ikke metodevurdert. Videre er det nylig besluttet at finansieringsansvaret for lenalidomid, pomalidomid og panobinostat skal overføres fra folketrygd til sykehus. For pomalidomid og panobinostat faller derfor muligheten for individuell refusjon bort, og vi anser at det derfor er usikkert om disse preparatene kan forskrives til nye pasienter i perioden frem til metodevurdering foreligger.

Vi tror at en beslutning om innføring av daratumumab til den aktuelle pasientgruppen ville betydd svært mye for både pasienter og helsepersonell i Norge.